

# Udział flory jelitowej w patogenezie cukrzycy

## Participation of the microbiome in the pathogenesis of diabetes mellitus

Artur Chwalba, Ewa Otto-Buczowska

Specjalistyczne Centrum Medyczne Śląskiej Fundacji Dzieci i Młodzieży z Cukrzycą w Gliwicach

### Streszczenie

Ostatnie prace badawcze sugerują, że zmiana składu ilościowego i zróżnicowania jakościowego flory jelitowej może odgrywać ważną rolę w rozwoju zaburzeń metabolicznych. Coraz więcej dowodów sugeruje, że bakterie jelitowe przyczyniają się do wystąpienia stanu zapalnego o niewielkim nasileniu i determinują również powstawanie zaburzeń metabolicznych w wyniku nieprawidłowości bariery jelitowej. Kompozycja mikrobiomu została powiązana z kilkoma składowymi zespołami metabolicznymi, otyłością, cukrzycą typu 2, przewlekłymi chorobami układu sercowo-naczyniowego i bezalkoholowym stłuszczeniem wątroby. Skład flory jelitowej stanowi również istotny czynnik środowiskowy, który wpływa na rozwój cukrzycy typu 1. W wielu badaniach sprawdzono mechanizmy, dzięki którym kontrola mikrobiomów może być wykorzystana w profilaktyce i leczeniu cukrzycy typu 1.

Słowa kluczowe: mikrobiom, patogeneza otyłości, insulinooporność, cukrzyca typu 1, cukrzyca typu 2

Przedrukowano za zgodą z: *Diabetologia Praktyczna* 2017; 3 (5): 201–205

(Artykuł jest tłumaczeniem pracy z: *Clin Diabetol* 2017; 6 (5): 178–181; DOI: 10.5603/DK.2017.0029)

### Wstęp

Termin „mikrobiom” (mikrobiota, flora jelitowa) odnosi się do zespołu mikroorganizmów, które bytują w organizmie gospodarza. Ustalono, że liczba komórek mikrobiomu jest 10 razy większa niż liczba komórek, które tworzą organizm zdrowego człowieka, a jego masa sięga około 2 kg. Mikrobiom wpływa na ludzki organizm na wiele sposobów, dlatego w ostatnich latach nastąpiła intensyfikacja badań eksperymentalnych i klinicznych mających na celu określenie zakresu i mechanizmu tych oddziaływań.

Znaczny postęp obserwuje się szczególnie w badaniach poświęconych składowi mikrobiomu jelitowego i jego wpływowi na częstość występowania różnych chorób. W ostatnich latach opisywano u ludzi powiązania między często występującymi przewlekłymi zaburzeniami a zmianami w składzie i funkcji mikroflory jelitowej [1, 2].

Mikrobiom jelitowy został uznany za supernarząd, który ewoluuje razem z gospodarzem. Mikroorganizmy żyjące w przewodzie pokarmowym nie tylko dostarczają gospodar-

zowi energii, ale także mogą kształtować odporność błon śluzowych oraz ogólnoustrojową przez ich metabolity lub peptydy bakteryjne. Zarówno modele zwierzęce, jak i badania u ludzi sugerują, że zmiana składu mikrobiomu może się przyczyniać do rozwoju cukrzycy typu 1 i typu 2 oraz otyłości. Tai i wsp. opublikowali obszerną dyskusję na temat roli flory jelitowej w rozwoju cukrzycy typu 1, typu 2 i otyłości [3].

Mikrobiom jelitowy od dawna jest dobrze znany, ale dzięki jego nowo poznanej funkcji w ciągu ostatniej dekady ponownie stał się obiektem zainteresowania klinicystów. W jelitach ludzkich znajduje się około 100 000 mld bakterii. Prawidłowa flora jelitowa chroni organizm przed przenikaniem szkodliwych mikroorganizmów i spełnia wiele innych funkcji wpływających na integralność ściany jelit, odporność wrodzoną, insulinooporność i metabolizm, a także uczestniczy we wzajemnych interakcjach z ośrodkowym układem nerwowym [4].

Bakterie jelitowe odgrywają kluczową rolę w utrzymaniu ogólnoustrojowej i jelitowej homeostazy immunologicznej i metabolicznej, wpływając na wchłanianie składników

Adres do korespondencji: lek. Artur Chwalba

Specjalistyczne Centrum Medyczne Śląskiej Fundacji Dzieci i Młodzieży z Cukrzycą w Gliwicach, e-mail: artur.adam.chwalba@gmail.com

odżywczych oraz na rozwój i funkcjonowanie układu odpornościowego [5].

## Patofizjologiczna rola flory jelitowej w rozwoju otyłości i insulinooporności

W badaniach eksperymentalnych odkryto znaczenie receptorów *toll-like* w regulowaniu wrażliwości na insulinę. Celem jednego z badań była ocena wpływu flory bakteryjnej na parametry metaboliczne, tolerancję glukozy, insulino-wrażliwość i przekazywanie sygnałów u myszy z niedoborem receptorów *toll-like* [6]. Podobne obserwacje poczynili inni autorzy [7, 8]. Mikrobiomy osób otyłych i szczupłych różnią się pod względem składu, genów funkcjonalnych i aktywności procesów metabolicznych, co sugeruje udział mikroflory jelitowej w kształtowaniu się tych fenotypów. Otyłość jest często związana z dyslipidemią, nadciśnieniem tętniczym i upośledzoną homeostazą glukozy, znaną jako zespół metaboliczny. Wyniki badań przeprowadzonych w ostatniej dekadzie sugerują, że flora jelitowa jest kolejnym czynnikiem środowiskowym przyczyniającym się do rozwoju otyłości. Nadwaga i otyłość zwiększają ryzyko wielu chorób, w tym chorób układu sercowo-naczyniowego, cukrzyca typu 2, dyslipidemii, przedwczesnego zgonu, niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby, a także różnego rodzaju nowotworów [9]. Dostępnych jest coraz więcej danych z badań na modelach zwierzęcych i u ludzi, które wskazują, że otyłość wiąże się z głęboką dysbiozą [10]. Zmiana składu flory bakteryjnej może stymulować rozwój otyłości i innych chorób metabolicznych. Grzybica przewodu pokarmowego odgrywa znaczącą rolę w patogenezie zespołu metabolicznego [11]. Skład mikrobiomu jelitowego może wpływać w różny sposób na występowanie insulinooporności oraz otyłości. Ostatnio ten problem przedstawili Saad i wsp. [12]. Autorzy ci zwrócili uwagę, że badania nad florą jelitową powinny otworzyć nowe możliwości w leczeniu otyłości i insulinooporności oraz chorób współistniejących. Jednym z mechanizmów, dzięki którym mikroflora jelitowa może się przyczyniać do otyłości i chorób metabolicznych, jest zwiększona przepuszczalność ścian jelit dla lipopolisacharydów bakteryjnych (LPS, *bacterial lipopolysaccharides*) w odpowiedzi na spożywanie diet wysokotłuszczowych, prowadząca do podwyższonego stężenia LPS i stanu zapalnego o niewielkim nasileniu [13].

Innym mechanizmem jest wzrost gęstości naczyń włosowatych w nabłonku jelita cienkiego, spowodowany obecnością flory patologicznej. Wymienione mechanizmy zwiększają objętość wchłaniania monosacharydów z jelita oraz szybkość tego procesu.

Mikrobiom jelitowy jest ważnym czynnikiem determinującym przepuszczalność błony śluzowej przewodu pokarmowego i regulującym fermentację oraz wchłanianie polisacharydów zawartych w diecie, co może wyjaśniać jej wpływ na odkładanie się tłuszczu i wynikający z tego rozwój chorób związanych z otyłością [14].

## Otyłość i choroby metaboliczne oraz ich związek z florą jelitową

Bakterie jelitowe mogą korzystnie lub negatywnie wpływać na występowanie chorób metabolicznych. W celu określenia różnic w składzie mikroflory jelitowej i jej roli w różnych stanach chorobowych prowadzone są badania zarówno na modelach zwierzęcych, jak i u ludzi [15–17].

Zmieniony skład mikrobiomu może również sprzyjać wzrostowi objętości wchłaniania krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych z jelita do krwi gospodarza. Zwiększone stężenie kwasów tłuszczowych stymuluje wydzielanie peptydu YY. To z kolei powoduje spowolnienie motoryki jelit, czego następstwem jest zwiększenie wchłaniania składników odżywczych w porównaniu z osobnikami z mikrobiomem fizjologicznym. Zaburzenia tego typu predysponują do rozwoju otyłości [13, 15, 17].

Badania Xiao i wsp. wykazały, że przewlekłe zapalenie wywołane przez endotoksyny produkowane przez dysbiotyczną florę jelitową przyczynia się do rozwoju zaburzeń metabolicznych związanych z otyłością. Modyfikacja mikrobiomu jelitowego poprzez dietę w celu zrównoważenia jego składu staje się obiecującą strategią pomagającą w leczeniu otyłości [18].

## Cukrzyca a mikrobiom

W 2014 roku w Chicago odbyło się sympozjum naukowe zatytułowane *Diabetes and the Microbiome* („Cukrzyca a mikrobiom”), sponzorowane przez *American Diabetes Association* (ADA) i *Juvenile Diabetes Research Foundation* (JDRF). Program sympozjum obejmował dyskusję poświęconą wynikom badań dotyczących związku patofizjologii cukrzycy z mikrobiomem oraz możliwości praktycznego zastosowania tych badań w profilaktyce i leczeniu cukrzycy. Podczas debaty zaplanowano przyszłe wieloosrodkowe badanie poświęcone mikrobiomowi i jego roli w patogenezie cukrzycy typu 1 i 2, a także eksperymenty na modelach zwierzęcych i badania kliniczne u ludzi [19].

Opierając się na wynikach badań na zwierzętach i z udziałem ludzi, coraz częściej wiąże się znaczny wzrost zachorowalności na cukrzycę, obserwowany w ciągu ostatnich 50 lat, z wpływem składu i funkcji mikrobiomu jelitowego na reakcje autoimmunologiczne skierowane przeciw komórkom trzustki, insulinooporność i otyłość [20]. Program tych badań obejmuje wiele kierunków patogenezy takich zaburzeń metabolicznych, jak nieprawidłowe reakcje immunologiczne przyczyniające się do występowania cukrzycy, a także patogenetyczne znaczenie stanów zapalnych w tych chorobach [12, 21–25].

W badaniu dotyczącym mikroflory jelitowej u myszy zaobserwowano dodatnią zależność między stężeniem LPS w osoczu a przyrostem masy ciała, akumulacją triglicery-

dów, opornością na insulinę i cukrzycą typu 2. Lipopolisacharydy są prozapalnymi elementami ściany komórkowej bakterii, które wchodzi w skład mikroflory jelitowej, i mogą się przyczyniać do rozwoju stanu zapalnego towarzyszącego cukrzycy typu 2 [26].

Dożylne podanie LPS myszom powoduje insulinooporność i otyłość. Wyniki uzyskane w badaniach eksperymentalnych zostały potwierdzone w badaniach u ludzi. U chorych na cukrzycę stwierdzono podwyższone stężenie LPS w porównaniu ze zdrowymi osobami. Może to sugerować udział LPS w patogenezie cukrzycy typu 2. Prowadzone są również badania mające na celu sprawdzenie możliwości modyfikacji flory jelitowej za pomocą probiotyków.

Ważne jest ustalenie patogenetycznej zależności między mikrobiomem jelitowym a cukrzycą, ponieważ może to prowadzić do opracowania zintegrowanych strategii z wykorzystaniem probiotyków w celu zapobiegania tym zaburzeniom metabolicznym i ich leczenia [21]. W ostatniej dekadzie zgromadzono dowody potwierdzające rolę mikrobiomu jelitowego w kontroli glikemii i w cukrzycy typu 2. Szwedzcy autorzy przedstawili ostatnio wyniki badań nad składem i funkcją flory jelitowej człowieka w cukrzycy typu 2 [27].

## Rola mikrobiomu w patogenezie cukrzycy typu 1

Cukrzyca typu 1 jest zaburzeniem autoimmunologicznym charakteryzującym się selektywnym niszczeniem komórek β wytwarzających insulinę w wyniku złożonych oddziaływań między czynnikami genetycznymi i środowiskowymi u osób z uwarunkowaną genetycznie podatnością. Rolę nie zrównoważonego mikrobiomu jelitowego w cukrzycy typu 1 potwierdza coraz większa liczba danych eksperymentalnych uzyskanych w badaniach na modelach zwierzęcych oraz u ludzi [28–30].

Na podstawie literatury z lat 2004–2014 He i wsp. przedstawili wyniki badań nad wpływem flory jelitowej na cukrzycę, metabolizm energetyczny, stan zapalny, układ odpornościowy, przepuszczalność jelit i insulinooporność [31]. Obserwacje te mogą się przyczynić do opracowania nowych terapii opartych na mikrobiomie w profilaktyce i leczeniu cukrzycy typu 1 [32].

Badania, które wzbudzają spore zainteresowanie, oceniają związki pomiędzy występowaniem cukrzycy typu 1 a rodzajem bakterii, które bytują w jelitach. U chorych na cukrzycę typu 1 zaobserwowano zmieniony skład mikroflory jelitowej w porównaniu z mikroflorą osób zdrowych. Jedną z teorii tłumaczących przyczynę wzrostu częstości występowania chorób autoimmunologicznych, w tym cukrzycy typu 1, zaobserwowanego szczególnie w takich krajach, jak np. Finlandia, jest „hipoteza higieniczna”. Badania przeprowadzone wśród niemowląt i małych dzieci

w Finlandii i Estonii wykazały, że gatunek bakterii jelitowych dominujący w tym obszarze, szczególnie mocno aktywuje układ immunologiczny.

Bardzo szerokie obserwacje dotyczące różnic w składzie mikrobiomu bakteryjnego i częstości występujących w młodym wieku chorób autoimmunologicznych, które są powszechne w Finlandii i Estonii oraz mniej rozpowszechnione w Rosji, przedstawili Vatanen i wsp. [25]. Wskazali oni na fakt, że zmiany mikroflory bakteryjnej można wykryć nawet przed zaobserwowaniem jakichkolwiek klinicznych objawów cukrzycy typu 1 [33].

W rozwoju cukrzycy typu 1 w modelach zwierzęcych i u ludzi pod uwagę bierze się rolę limfocytów pomocniczych T typu 17 (Th17, *T helper type 17*) oraz nieprawidłowych limfocytów regulatorowych T (Treg, *T regulatory*). Uważa się, że powodem nierównowagi między limfocytami Th17 i Treg jest zmiana mikroflory jelitowej [34].

Istnieją próby wyjaśnienia ochronnej roli limfocytów Th17 w terapii celowanej u dzieci z autoimmunizacją wysp trzustkowych oraz możliwości jej zastosowania w zapobieganiu progresji do jawnej cukrzycy.

Eksperymentalne badanie, które przeprowadzili Peng i wsp., wykazało, że zmiana bakterii jelitowych może mieć trwały wpływ na zmianę mikrobiomu jelitowego oraz odporności błony śluzowej jelit i może nasilać reakcje autoimmunologiczne [35]. Na rozwój cukrzycy autoimmunologicznej mogą wpływać również regulatorowe komórki T CD8 przez indukowanie zmian w składzie bakterii jelitowych i oddziaływania tych bakterii z układem odpornościowym błony śluzowej.

Autorzy włoscy przedstawili niedawno wyniki badań, w których porównano stężenia molekuł stanu zapalnego i skład mikrobiomu w biopsjach błony śluzowej dwunastnicy u chorych na cukrzycę typu 1, chorych na celiakię i zdrowych osób z grupy kontrolnej. Badanie to pokazuje, że błona śluzowa dwunastnicy w cukrzycy typu 1 wykazuje swoiste dla choroby nieprawidłowości w profilu mediatorów zapalnych i mikroflorze.

Jest to ważne dla zrozumienia mechanizmów leżących u podstaw złożonej patogenezy cukrzycy typu 1 i wskazania nowych perspektyw dla przyszłych terapii ukierunkowanych na jelita [36].

## Wnioski

Obserwowany w ostatnich latach znaczny wzrost częstości występowania otyłości, zespołu metabolicznego i cukrzycy we wszystkich grupach wiekowych skłania badaczy do zintensyfikowania prób poszukiwania mechanizmów prowadzących do tych zaburzeń. Wcześniejsze badania genetyczne wykazały ogromną rolę czynników środowiskowych. Ostatnio coraz większą wagę przywiązuje się do składu i funkcji mikrobiomu jelitowego.

## Abstract

Recent research works suggest that an altered, quantitative composition and qualitative diversity of the gut microbiome may play an important role in the development of metabolic disorders. Growing evidence suggests that the gut bacteria contribute to the onset of the low-grade inflammation, characterising also metabolic disorders arising via mechanisms of the gut barrier dysfunction. The gut microbiome composition has been associated with several components of metabolic syndrome, obesity, type 2 diabetes, chronic cardiovascular diseases, and non-alcoholic liver steatosis. The composition of the gut microbiome also represents an important, environmental factor that influences the development of type 1 diabetes. Many studies have examined the mechanisms by which the control of the microbiomes may play a role in the prevention and treatment of type 1 diabetes.

Key words: gut microbiome, pathogenesis of obesity, insulin resistance, type 2 diabetes, type 1 diabetes

## Piśmiennictwo

- Shreiner AB, Kao JY, Young VB. The gut microbiome in health and in disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2015; 31(1): 69–75, doi: 10.1097/MOG.000000000000139, indexed in Pubmed: 25394236.
- Cho I, Blaser MJ. The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nat Rev Genet.* 2012; 13(4): 260–270, doi: 10.1038/nrg3182, indexed in Pubmed: 22411464.
- Tai N, Wong FS, Wen Li. The role of gut microbiota in the development of type 1, type 2 diabetes mellitus and obesity. *Rev Endocr Metab Disord.* 2015; 16(1): 55–65, doi: 10.1007/s11154-015-9309-0, indexed in Pubmed: 25619480.
- Halmos T, Suba I. [Physiological patterns of intestinal microbiota. The role of dysbacteriosis in obesity, insulin resistance, diabetes and metabolic syndrome]. *Orv Hetil.* 2016; 157(1): 13–22, doi: 10.1556/650.2015.30296, indexed in Pubmed: 26708682.
- Needell JC, Zipris D. The Role of the Intestinal Microbiome in Type 1 Diabetes Pathogenesis. *Curr Diab Rep.* 2016; 16(10): 89, doi: 10.1007/s11892-016-0781-z, indexed in Pubmed: 27523648.
- Caricilli AM, Picardi PK, de Abreu LL, et al. Retraction: Gut Microbiota Is a Key Modulator of Insulin Resistance in TLR 2 Knockout Mice. *PLoS Biol.* 2016; 14(5): e1002479, doi: 10.1371/journal.pbio.1002479, indexed in Pubmed: 27213533.
- Ehses JA, Meier DT, Wueest S, et al. Toll-like receptor 2-deficient mice are protected from insulin resistance and beta cell dysfunction induced by a high-fat diet. *Diabetologia.* 2010; 53(8): 1795–1806, doi: 10.1007/s00125-010-1747-3, indexed in Pubmed: 20407745.
- Nackiewicz D, Dan M, He W, et al. TLR2/6 and TLR4-activated macrophages contribute to islet inflammation and impair beta cell insulin gene expression via IL-1 and IL-6. *Diabetologia.* 2014; 57(8): 1645–1654, doi: 10.1007/s00125-014-3249-1, indexed in Pubmed: 24816367.
- Kobyliak N, Virchenko O, Falalayeva T. Pathophysiological role of host microbiota in the development of obesity. *Nutr J.* 2016; 15: 43, doi: 10.1186/s12937-016-0166-9, indexed in Pubmed: 27105827.
- Tilg H, Moschen AR. Microbiota and diabetes: an evolving relationship. *Gut.* 2014; 63(9): 1513–1521, doi: 10.1136/gutjnl-2014-306928, indexed in Pubmed: 24833634.
- Festi D, Schiumerini R, Eusebi LH, et al. Gut microbiota and metabolic syndrome. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(43): 16079–16094, doi: 10.3748/wjg.v20.i43.16079, indexed in Pubmed: 25473159.
- Saad MJA, Santos A, Prada PO. Linking Gut Microbiota and Inflammation to Obesity and Insulin Resistance. *Physiology (Bethesda).* 2016; 31(4): 283–293, doi: 10.1152/physiol.00041.2015, indexed in Pubmed: 27252163.
- Blaut M. Gut microbiota and energy balance: role in obesity. *Proc Nutr Soc.* 2015; 74(3): 227–234, doi: 10.1017/S0029665114001700, indexed in Pubmed: 25518735.
- Lau E, Carvalho D, Pina-Vaz C, et al. Beyond gut microbiota: understanding obesity and type 2 diabetes. *Hormones (Athens).* 2015; 14(3): 358–369, doi: 10.14310/horm.2002.1571, indexed in Pubmed: 26188221.
- Gérard P. Gut microbiota and obesity. *Cell Mol Life Sci.* 2016; 73(1): 147–162, doi: 10.1007/s00018-015-2061-5, indexed in Pubmed: 26459447.
- Tremaroli V, Bäckhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature.* 2012; 489(7415): 242–249, doi: 10.1038/nature11552, indexed in Pubmed: 22972297.
- Woting A, Blaut M. The Intestinal Microbiota in Metabolic Disease. *Nutrients.* 2016; 8(4): 202, doi: 10.3390/nu8040202, indexed in Pubmed: 27058556.
- Xiao S, Fei Na, Pang X, et al. A gut microbiota-targeted dietary intervention for amelioration of chronic inflammation underlying metabolic syndrome. *FEMS Microbiol Ecol.* 2014; 87(2): 357–367, doi: 10.1111/1574-6941.12228, indexed in Pubmed: 24117923.
- Semenkovich CF, Danska J, Darsow T, et al. American Diabetes Association and JDRF Research Symposium: Diabetes and the Microbiome. *Diabetes.* 2015; 64(12): 3967–3977, doi: 10.2337/db15-0597, indexed in Pubmed: 26420863.
- Paun A, Danska JS. Modulation of type 1 and type 2 diabetes risk by the intestinal microbiome. *Pediatr Diabetes.* 2016; 17(7): 469–477, doi: 10.1111/pedi.12424, indexed in Pubmed: 27484959.
- Delzenne NM, Cani PD, Everard A, et al. Gut microorganisms as promising targets for the management of type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2015; 58(10): 2206–2217, doi: 10.1007/s00125-015-3712-7, indexed in Pubmed: 26224102.
- Blandino G, Inturri R, Lazzara F, et al. Impact of gut microbiota on diabetes mellitus. *Diabetes Metab.* 2016; 42(5): 303–315, doi: 10.1016/j.diabet.2016.04.004, indexed in Pubmed: 27179626.
- Everard A, Cani PD. Diabetes, obesity and gut microbiota. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2013; 27(1): 73–83, doi: 10.1016/j.bpg.2013.03.007, indexed in Pubmed: 23768554.

24. Remely M, Aumueller E, Jahn D, et al. Microbiota and epigenetic regulation of inflammatory mediators in type 2 diabetes and obesity. *Benef Microbes*. 2014; 5(1): 33–43, doi: 10.3920/BM2013.006, indexed in Pubmed: 24533976.
25. Vatanen T, Kostic AD, d’Hennezel E, et al. DIABIMMUNE Study Group. Variation in Microbiome LPS Immunogenicity Contributes to Autoimmunity in Humans. *Cell*. 2016; 165(4): 842–853, doi: 10.1016/j.cell.2016.04.007, indexed in Pubmed: 27133167.
26. Wang F, Zhang C, Zeng Q. Gut microbiota and immunopathogenesis of diabetes mellitus type 1 and 2. *Front Biosci*. 2016; 21(5): 900–906, doi: 10.2741/4427.
27. Brunkwall L, Orho-Melander M. The gut microbiome as a target for prevention and treatment of hyperglycaemia in type 2 diabetes: from current human evidence to future possibilities. *Diabetologia*. 2017; 60(6): 943–951, doi: 10.1007/s00125-017-4278-3, indexed in Pubmed: 28434033.
28. Giancchetti E, Fierabracci A. On the pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus: the role of microbiota. *Immunol Res*. 2017; 65(1): 242–256, doi: 10.1007/s12026-016-8832-8, indexed in Pubmed: 27421719.
29. Livanos AE, Greiner TU, Vangay P, et al. Antibiotic-mediated gut microbiome perturbation accelerates development of type 1 diabetes in mice. *Nat Microbiol*. 2016; 1(11): 16140, doi: 10.1038/nmicrobiol.2016.140, indexed in Pubmed: 27782139.
30. Paun A, Yau C, Danska JS, et al. Immune recognition and response to the intestinal microbiome in type 1 diabetes. *J Autoimmun*. 2016; 71(2): 10–18, doi: 10.1016/j.jaut.2016.02.004, indexed in Pubmed: 26908163.
31. He C, Shan Y, Song W. Targeting gut microbiota as a possible therapy for diabetes. *Nutr Res*. 2015; 35(5): 361–367, doi: 10.1016/j.nutres.2015.03.002, indexed in Pubmed: 25818484.
32. Gülden E, Wong FS, Wen Li. The gut microbiota and Type 1 Diabetes. *Clin Immunol*. 2015; 159(2): 143–153, doi: 10.1016/j.clim.2015.05.013, indexed in Pubmed: 26051037.
33. Dunne JL, Triplett EW, Gevers D, et al. The intestinal microbiome in type 1 diabetes. *Clin Exp Immunol*. 2014; 177(1): 30–37, doi: 10.1111/cei.12321, indexed in Pubmed: 24628412.
34. Li Y, Liu Yu, Chu CQ. Th17 Cells in Type 1 Diabetes: Role in the Pathogenesis and Regulation by Gut Microbiome. *Mediators Inflamm*. 2015; 2015: 638470, doi: 10.1155/2015/638470, indexed in Pubmed: 26843788.
35. Peng J, Narasimhan S, Marchesi JR, et al. Long term effect of gut microbiota transfer on diabetes development. *J Autoimmun*. 2014; 53: 85–94, doi: 10.1016/j.jaut.2014.03.005, indexed in Pubmed: 24767831.
36. Pellegrini S, Sordi V, Bolla AM, et al. Duodenal Mucosa of Patients With Type 1 Diabetes Shows Distinctive Inflammatory Profile and Microbiota. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017; 102(5): 1468–1477, doi: 10.1210/jc.2016-3222, indexed in Pubmed: 28324102.