

**V межрегиональная научно-практическая конференция «Вограликовские чтения. Один пациент — командное решение» посвященная 110-летию рождения В.Г. Вогралика**



## **Ожирение, диабет и микробиота кишечника**

Заслуженный врач России, д.м.н. профессор

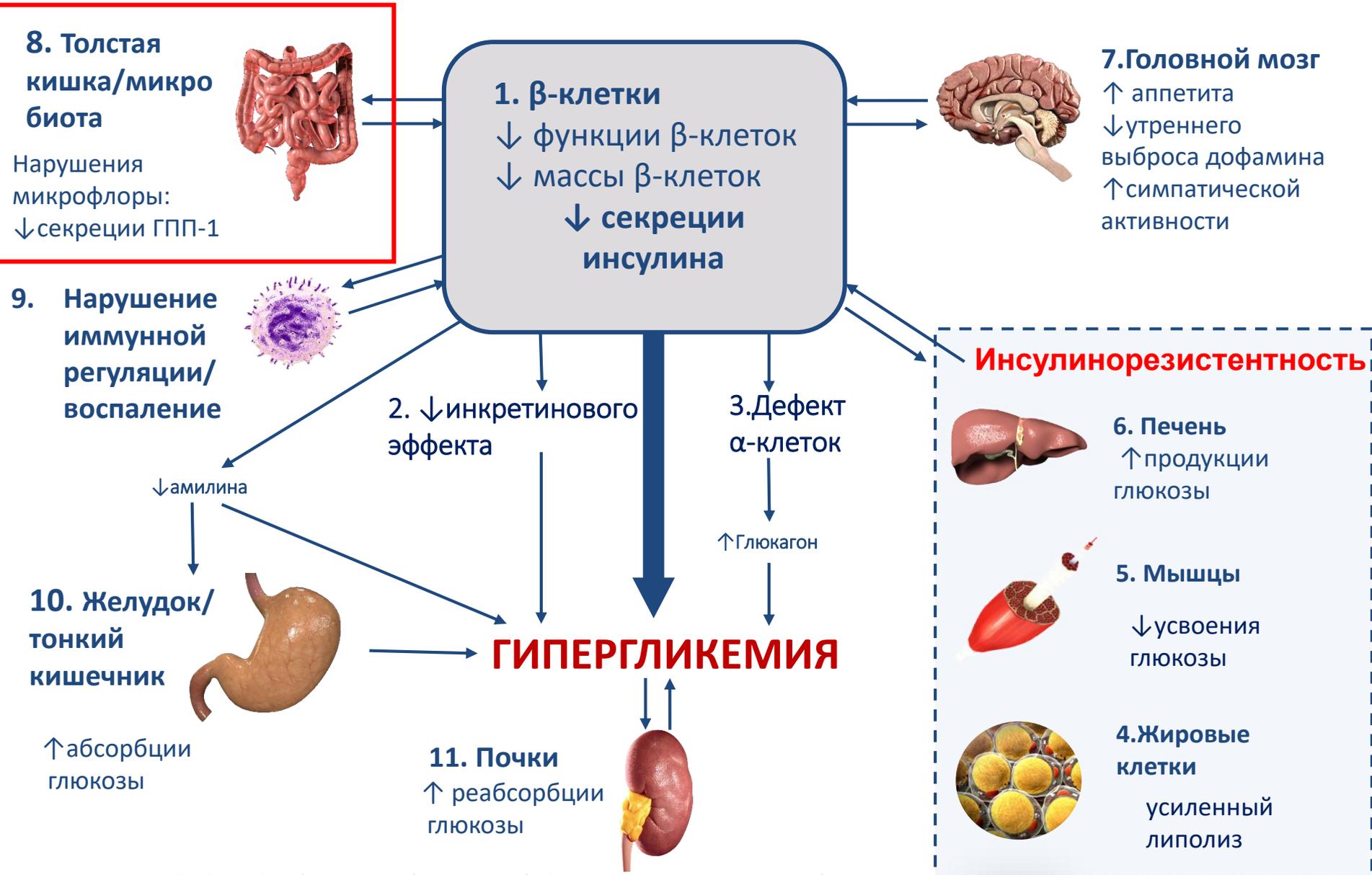
**Мкртумян Ашот Мусаелович**

Заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ

Руководитель отдела эндокринных заболеваний МКНЦ ДЗМ

Нижний Новгород 6-7.10.2021 г.

# 11 звеньев патогенеза сахарного диабета 2 типа



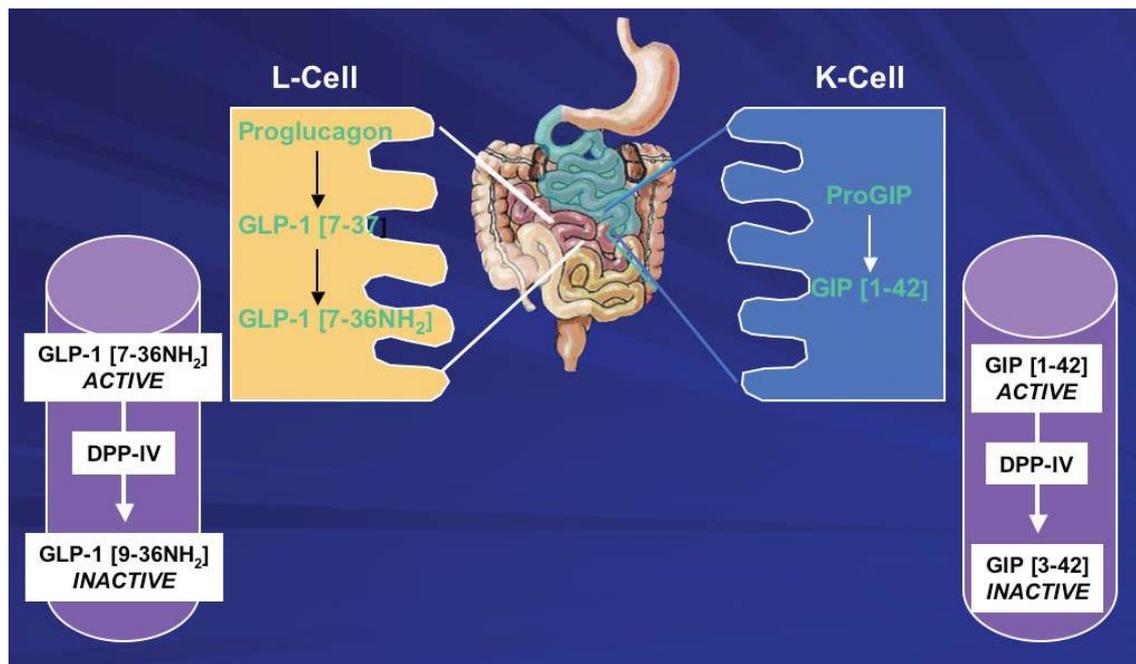
Schwartz Stanley S et al The Time Is Right for a New Classification System for Diabetes: Rationale and Implications of the b-Cell-Centric Classification Schema. Diabetes Care 2016;39:179-186 | DOI: 10.2337/dc15-1585

# Толстая кишка как орган эндокринной системы

**Инкретины** - это кишечные гормоны, два наиболее мощных из которых называются:

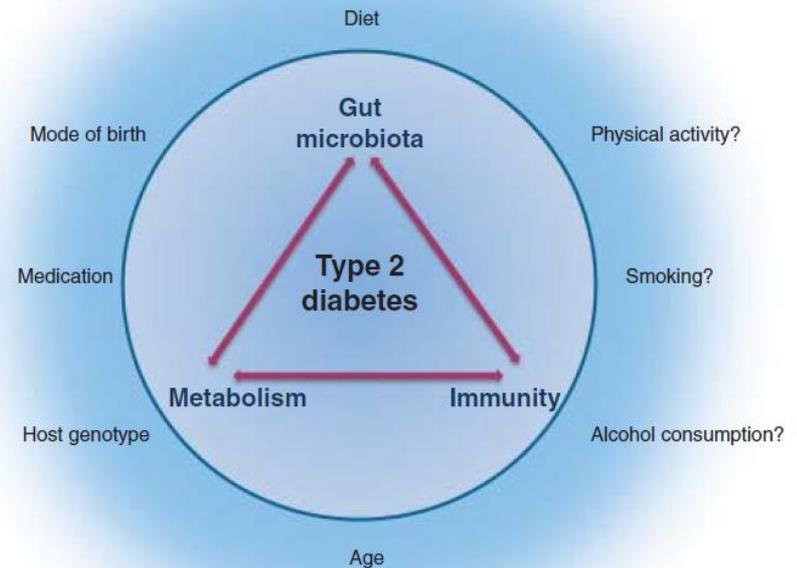
«глюкозозависимый инсулиотропный полипептид» (ГИП) и «глюкагоноподобный пептид» (ГПП)-1.

Высвобождение ГПП-1 и ГИП зависит от пищевых, неврогенных и гормональных факторов и происходит сразу же вслед за приемом пищи: значительное увеличение концентрации инкретинов отмечается через 10-15 минут



# Роль микрофлоры кишечника в патофизиологии СД и ожирения

- Изменение микрофлоры кишечника может способствовать развитию СД2 типа
- **Микрофлора через образуемые ее метаболиты, а именно бутират, участвует в регуляции секреции инкретинов**
- Нарушение микрофлоры кишечника ассоциировано как с СД1, СД2 типа, так и с ожирением, и возможно, может служить объяснением того, что не всегда повышенный ИМТ ведет к СД2 типа
- Дисбаланс микрофлоры приводит к воспалению, секреции цитокинов воспаления и инсулинорезистентности
- Микрофлора кишечника наряду с изменением метаболизма и иммунного ответа организма рассматривается в качестве ключевого звена в патофизиологии СД



Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. Lancet 2014;383:1068–1083

Allin KH, Nielsen T, Pedersen O. Mechanisms in endocrinology: gut microbiota in patients with type 2 diabetes mellitus. Eur J Endocrinol 2015;172:R167–R177

Tai N, Wong FS, Wen L. The role of gut microbiota in the development of type 1, type 2 diabetes mellitus and obesity. Rev Endocr Metab Disord 2015;16:55–65

Carvalho BM, Saad MJ Influence of gut microbiota on subclinical inflammation and insulin resistance. Mediators Inflamm 2013;2013986734

Escobedo G, López-Ortiz E, Torres-Castro I. Gut microbiota as a key player in triggering obesity, systemic inflammation and insulin resistance. Rev Invest Clin 2014;66:450–459

# Основные типы бактерий, колонизирующих толстую кишку

Phyla	Representative genera
<b>Firmicutes (60-80%)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>– Ruminococcus</li><li>– Clostridium</li><li>– Lactobacillus</li><li>– Enterococcus</li></ul>
<b>Bacteroidetes (20-30%)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>– Bacteroides</li><li>– <i>Prevotella</i></li><li>– <i>Xylanibacter</i></li></ul>
<b>Actinobacteria (&lt; 10%)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>– Bifidobacterium</li></ul>
<b>Proteobacteria (&lt; 1%)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>– <i>Escherichia</i></li><li>– <i>Enterobacteriaceae</i></li></ul>

Munoz-Garach A, Diaz-Perdigones C, Tinahones FJ.

Microbiota y diabetes mellitus tipo 2. *Endocrinol Nutr.* 2016;63:560---568.

# Взаимосвязь изменений микрофлоры кишки и развития СД и ожирения

## Современная модель патогенеза СД и ожирения на фоне нарушений кишечного микробиома

- Изменения микробиоты
- Снижение уровня КЦЖК
- Повышенная кишечная проницаемость
- Метаболическая эндотоксемия
- Воспаление

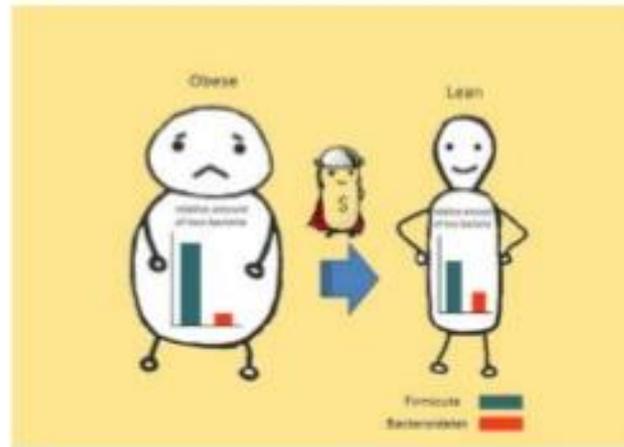


# Различие состава микробиома в норме и при ожирении

- 11 исследований на пациентах: выше соотношение *Firmicutes/Bacteroidetes* (F/B) при ожирении и при ИМТ > 25 кг/м<sup>2</sup>
- *Firmicutes* вызывают накопление жира в организме, увеличивая добычу энергии из пищи
- *Bacteroidetes* ↑ после потери веса в сочетании с низкокалорийными диетами

## ↑ Firmicutes

- *Escherichia coli*
- *Clostridium coccoides*
- *Clostridium leptum*
- *L. reuteri*  
ассоциируется с ожирением



- ## ↓ Bacteroidetes
- *Bacteroides*
  - *Prevotella*
  - *Actinobacteria*

Tahli Singer-Englar, Gillian Barlow & Ruchi Mathur (2018): Obesity, diabetes, and the gut microbiome: an updated review, Expert Review of Gastroenterology & Hepatology

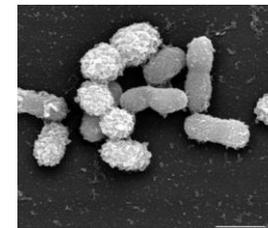
# Изменения кишечной микрофлоры, имеющие неблагоприятный прогноз и/или связанные с развитием инсулинорезистентности/сахарного диабета 2 типа\*

Кишечная микробиота	Увеличение доли в общем пуле	Снижение доли в общем пуле
Тип кишечных бактерий		
<i>Firmicutes</i>	X	
<i>Bacteroidetes</i>		X
Классы кишечных бактерий		
<i>Roseburia</i>		X
<i>Eubacterium halii</i>		X
<i>Faecalibacterium prauznitzii</i>		X
<i>Lactobacillus gasseri</i>	X	
<i>Streptococcus mutans</i>	X	
<i>E. Coli</i>	X	

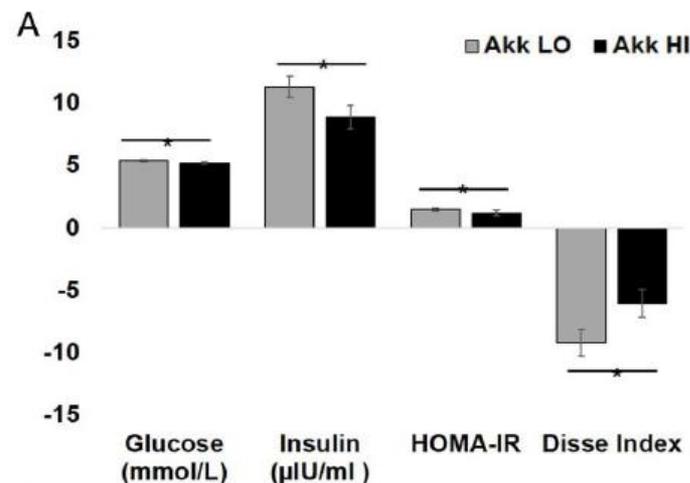
Бутират-  
производители

\*Hartstra A., et. Al. Insights Into the Role of the Microbiome in Obesity and Type 2 Diabetes. Diabetes Care 2015;38:159–165

# Akkermansia muciniphila



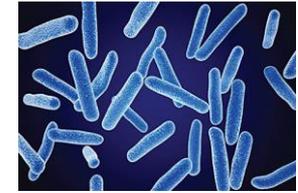
- Муцин-деградирующих Гр-бактерий, 1-4% пула бактерий толстой кишки
- Стимулирует синтез муцина бокаловидными клетками толстой кишки
- Сниженное кол-во ассоциировано с развитием ВЗК, СД 2 типа, ожирением
- Снижает воспаление
- Повышает чувствительность к инсулину
- Повышенное содержание у спортсменов, по сравнению с нетренирующимися



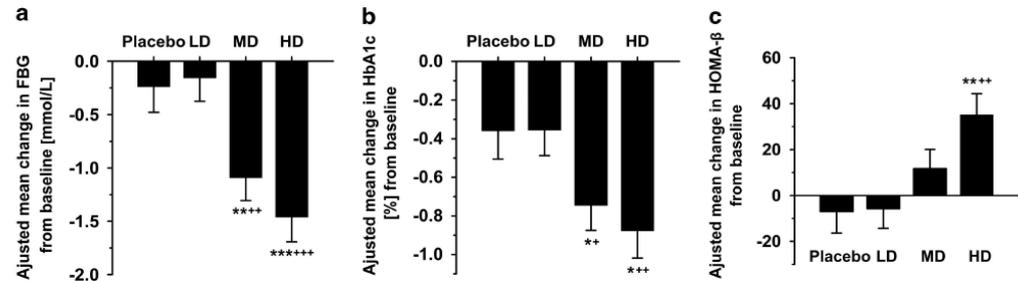
**Ассоциирована со здоровым метаболическим статусом и лучшим клиническим ответом при переходе на низкокалорийное питание у пациентов с ожирением:**

- более низкий уровень глюкозы и триглицеридов в крови,
- меньший диаметр адипоцитов,
- быстрое восстановление чувствительности к инсулину

# Faecalibacterium prausnitzii



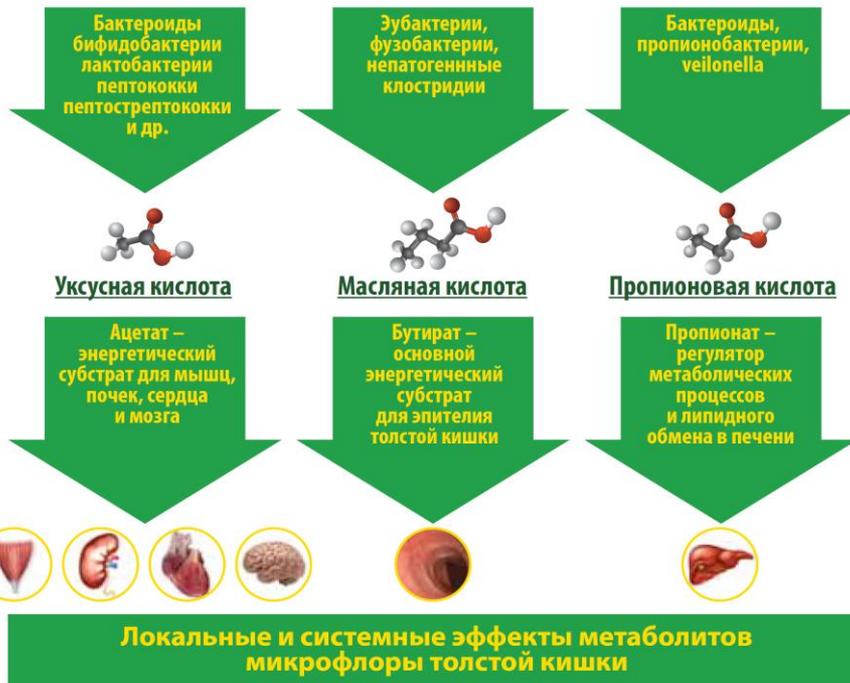
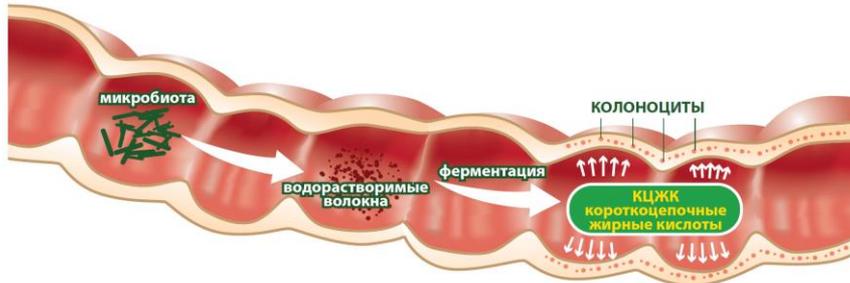
- Гр+ анаэробных бактерий, около 5% от всего числа бактерий толстого кишечника человека
- Один из **основных продуцентов масляной кислоты (бутирата) в толстой кишке**
- Сниженное кол-во ассоциировано с развитием ВЗК, СД 2 типа, ожирения
- Противовоспалительный эффект обусловлен синтезом бутирата



Повышение уровня *F. prausnitzii* в пуле кишечных бактерий приводит к снижению глюкозы крови, уровня HbA1c и HOMA-индекса

# Роль дефицита метаболитов (КЦЖК) кишечной микрофлоры в патогенезе СД и ожирения

## ОБРАЗОВАНИЕ И МЕТАБОЛИЗМ КЦЖК В ТОЛСТОЙ КИШКЕ И ОРГАНИЗМЕ<sup>1</sup>



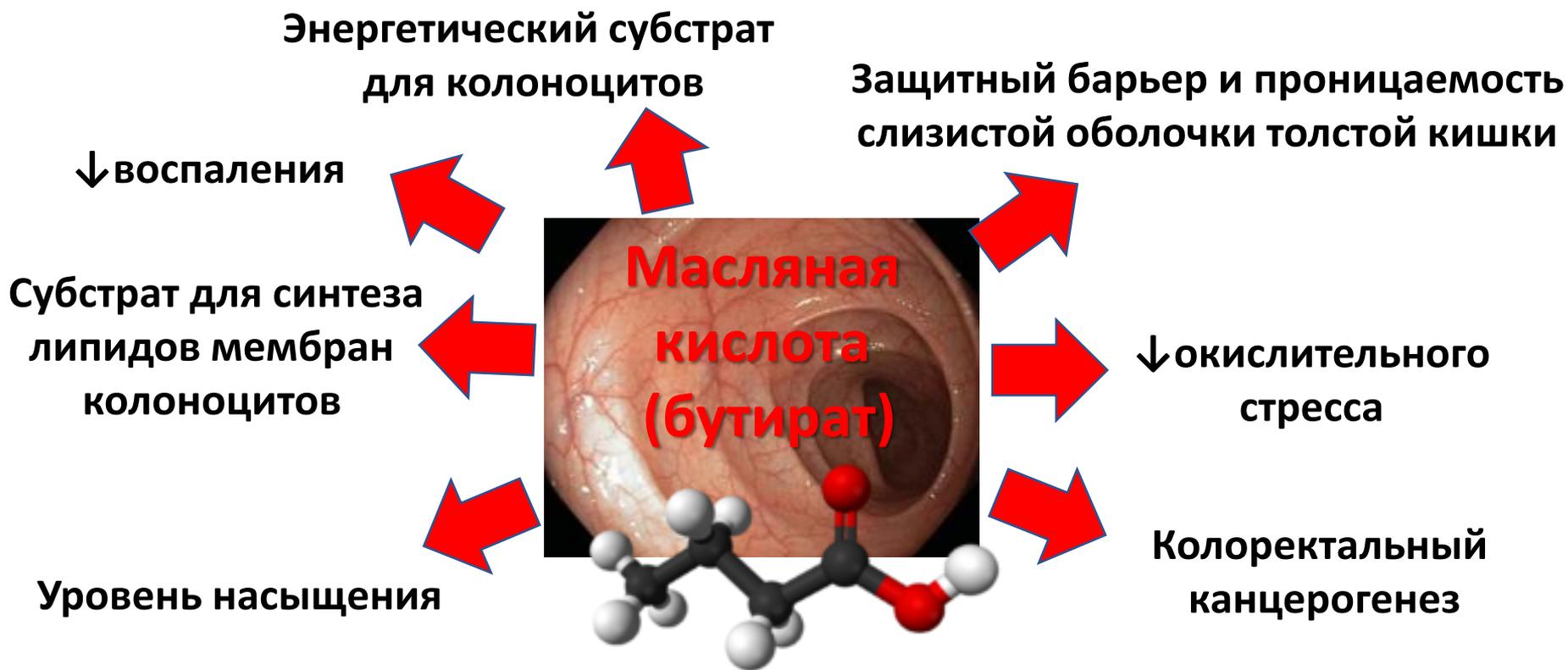
Микробная ферментация пищевых волокон и крахмала в толстой кишке приводит к образованию CO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>, а также короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК)

Каждая КЦЖК производится анаэробными бактериями определенного вида:  
уксусная кислота - бифидо- и лактобактериями  
**масляная кислота – бутират-продуцирующими - Roseburia spp, Eubacterium halii, Faecalibacterium prauznitzii**

95% КЦЖК всасывается эпителием толстой кишки

**Масляная кислота** (син. бутират, бутировая кислота) играет ключевую роль в поддержании кишечного гомеостаза и регуляции секреции инкретинов

# Основные физиологические эффекты масляной кислоты в поддержании гомеостаза толстой кишки\*



\*H. M. Hamer et al. Review article: the role of butyrate on colonic function. Aliment Pharmacol Ther 27, 104–119, 2008

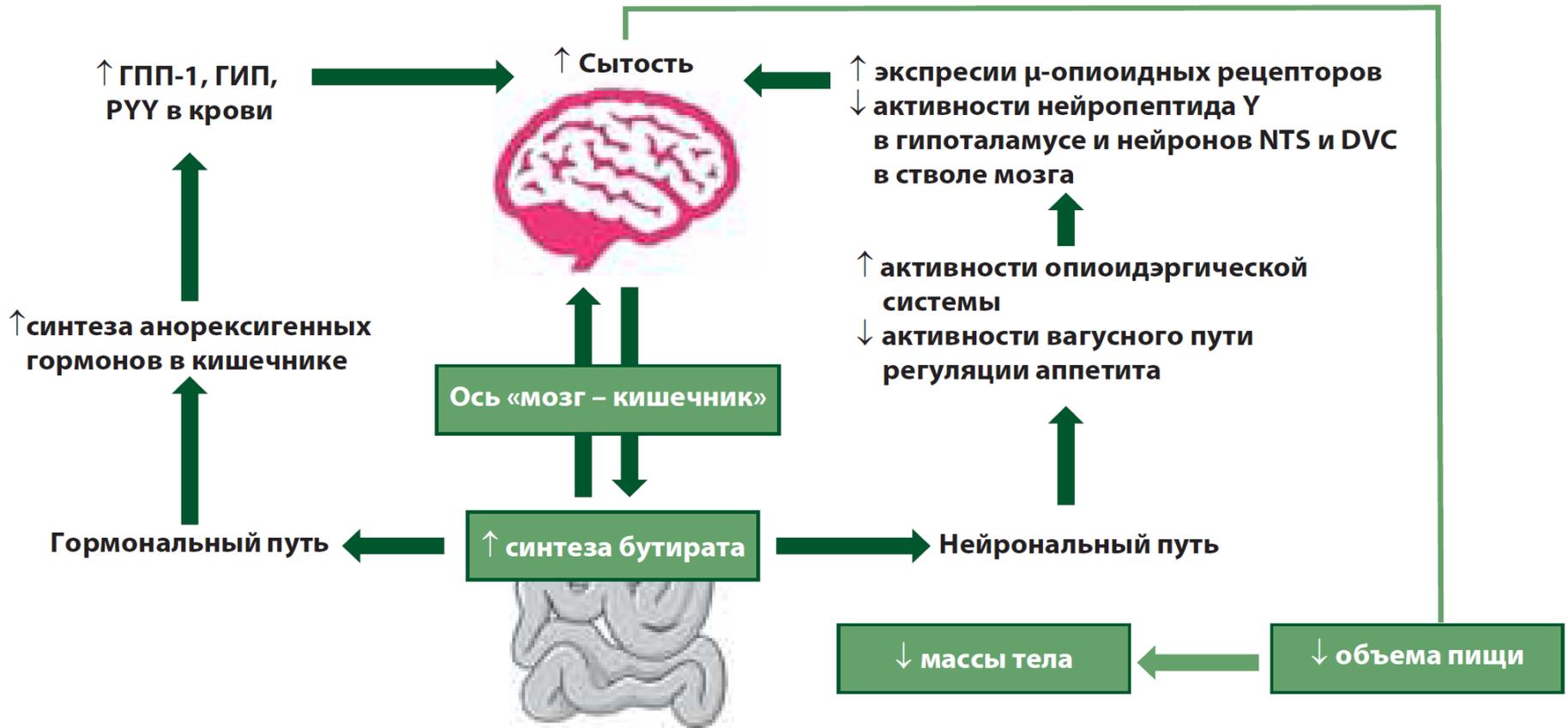
# Масляная кислота предотвращает развитие ожирения и снижает инсулинорезистентность\*

- **Мыши с ожирением, получавшие масляную кислоту в течение 5 недель:**
  - снижение веса в среднем на 10,2% от исходной массы тела, в основном за счет уменьшения количества жира;
  - снижение жира достигало 10%;
  - снижение уровня глюкозы на 30%,
  - снижение инсулинорезистентности у 50%.

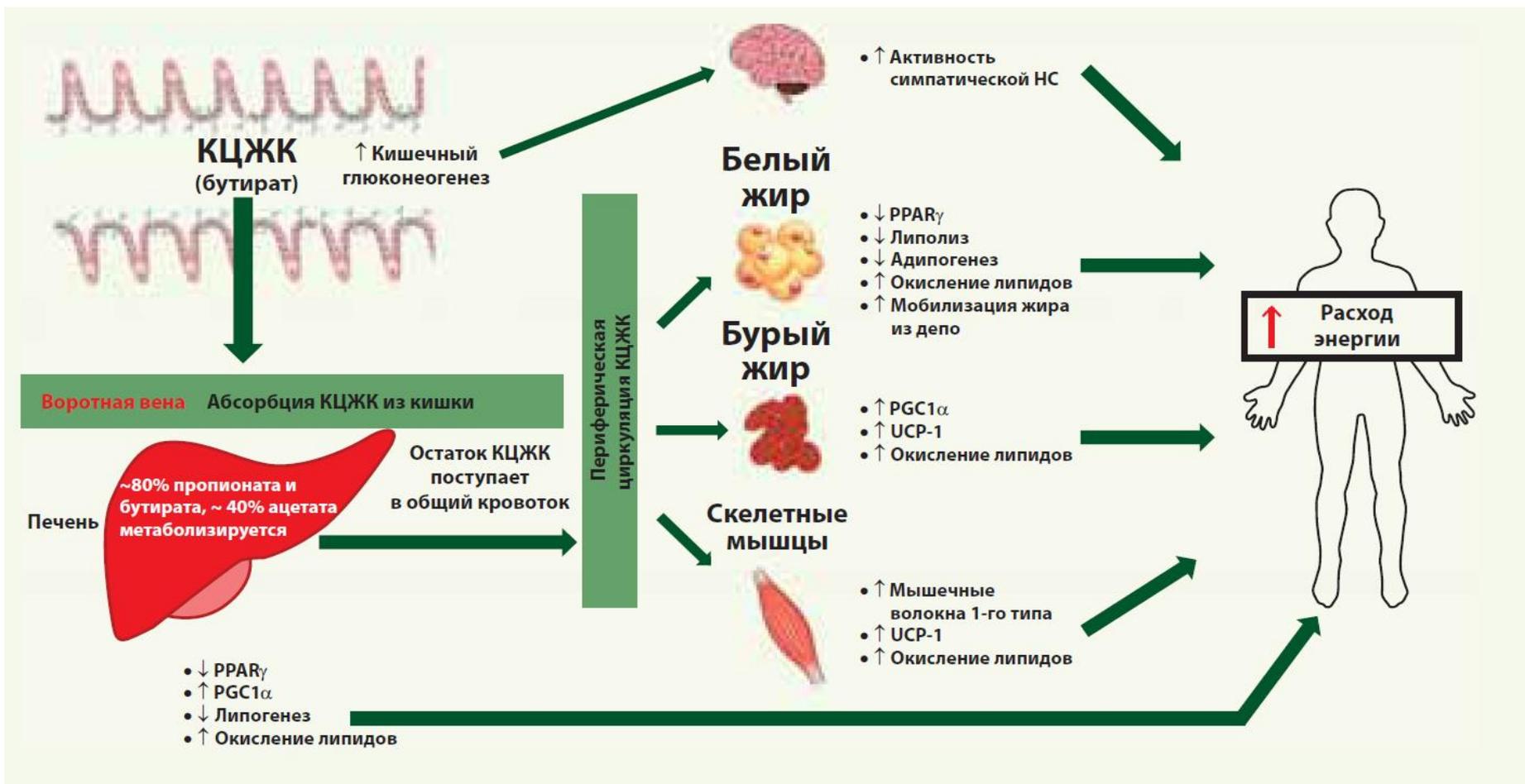
## **Механизмы действия масляной кислоты:**

- усиление расходования энергии клеткой за счет усиления функции митохондрий
- подавление экспрессии девяти ключевых генов, ответственных за биосинтез холестерина в кишечнике, который становится продуцентом около половины всего холестерина на фоне голодания
- активация клеток бурой жировой ткани, которая расщепляет белую жировую ткань и препятствует ожирению

# Масляная кислота повышает чувство насыщения и снижает аппетит



# Масляная кислота регулирует массу тела, влияя на энергетический обмен



# Отличие Мукофалька от отрубей и БАДов, содержащих псиллиум

Отличия различных препаратов из пищевых волокон	<b>Отруби</b> 	<b>БАД на основе подорожника овального</b> 	<b>Мукофальк®</b> 
Метеоризм	Выраженный	Минимальный	Минимальный
Удобство приготовления	Надо длительно замачивать или запаривать	Долго растворяется в воде	Быстро растворяется в воде
Вкус	Неприятный	Нейтральный	Апельсиновый
Связывает воды больше собственной массы	x 1,8	x 9	x 40
Строгий фармацевтический контроль при производстве по стандартам GMP	Нет	Необязательно	Полный

# Мукофальк – оптимальное пищевое волокно-пищевой модификатор в программах снижения веса



- Псиллиум характеризуется высокой способностью связывать воду: 1 грамм псиллиума связывает 40 мл воды (в 40 раз больше своего веса!)
- 1 пакетик Мукофалька связывает 150-200 мл воды
- В отличие от овощей и фруктов, содержащих ПВ, псиллиум имеет калорийность близкую к 0

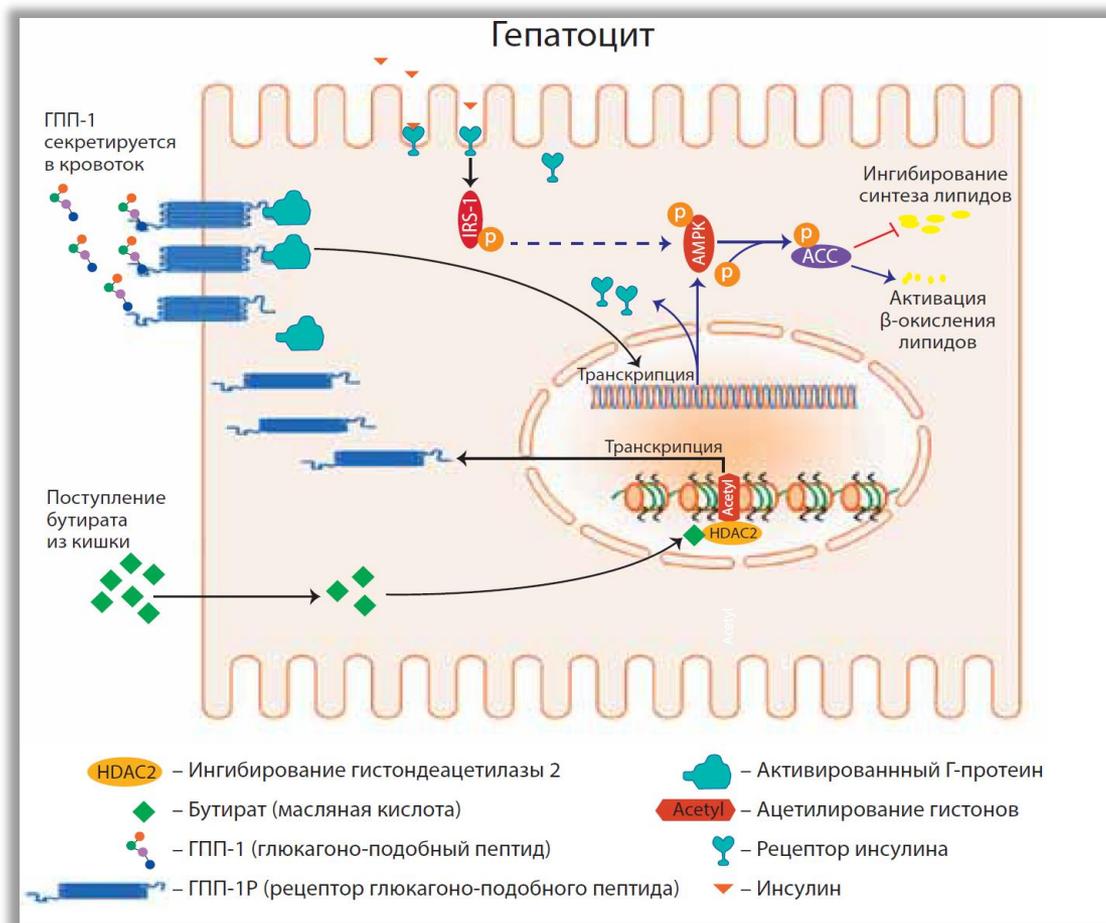


**Статус лекарственного препарата гарантирует, что в составе Мукофалька используется качественное сырье псиллиума, отвечающее строгим требованиям фармацевтического контроля качества Евросоюза.**

**Это особенно важно, поскольку псиллиум является растительным сырьем, которое необходимо контролировать в плане заражённости вредителями, микробиологической чистоты, содержания тяжёлых металлов и радионуклидов!!!!**



# Масляная кислота улучшает чувствительность гепатоцитов к глюкагоноподобному пептиду (GLP-1) и предотвращает прогрессирование НАЖБП





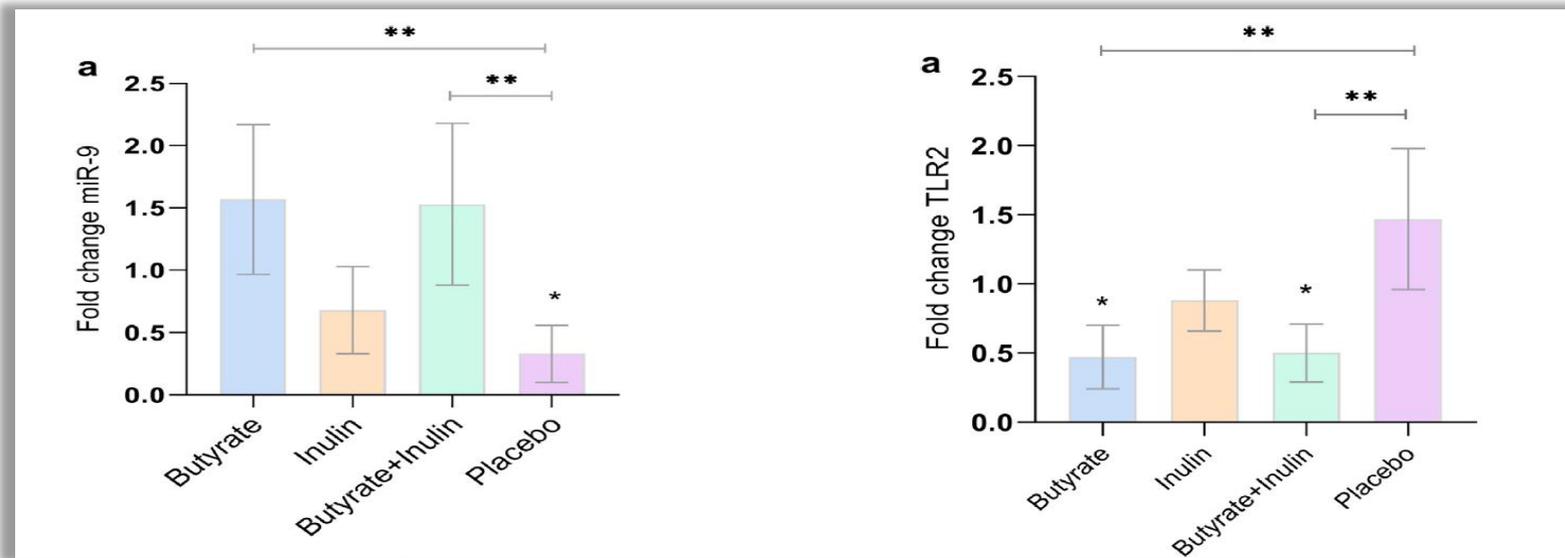
# Комбинация бутирата и инулина подавляет индуцированный воспалением пироптоз клеток у пациентов СД 2 типа

Рандомизированное, двойное-слепое, плацебо-контролируемое

60 пациентов с сахарным диабетом 2 типа:

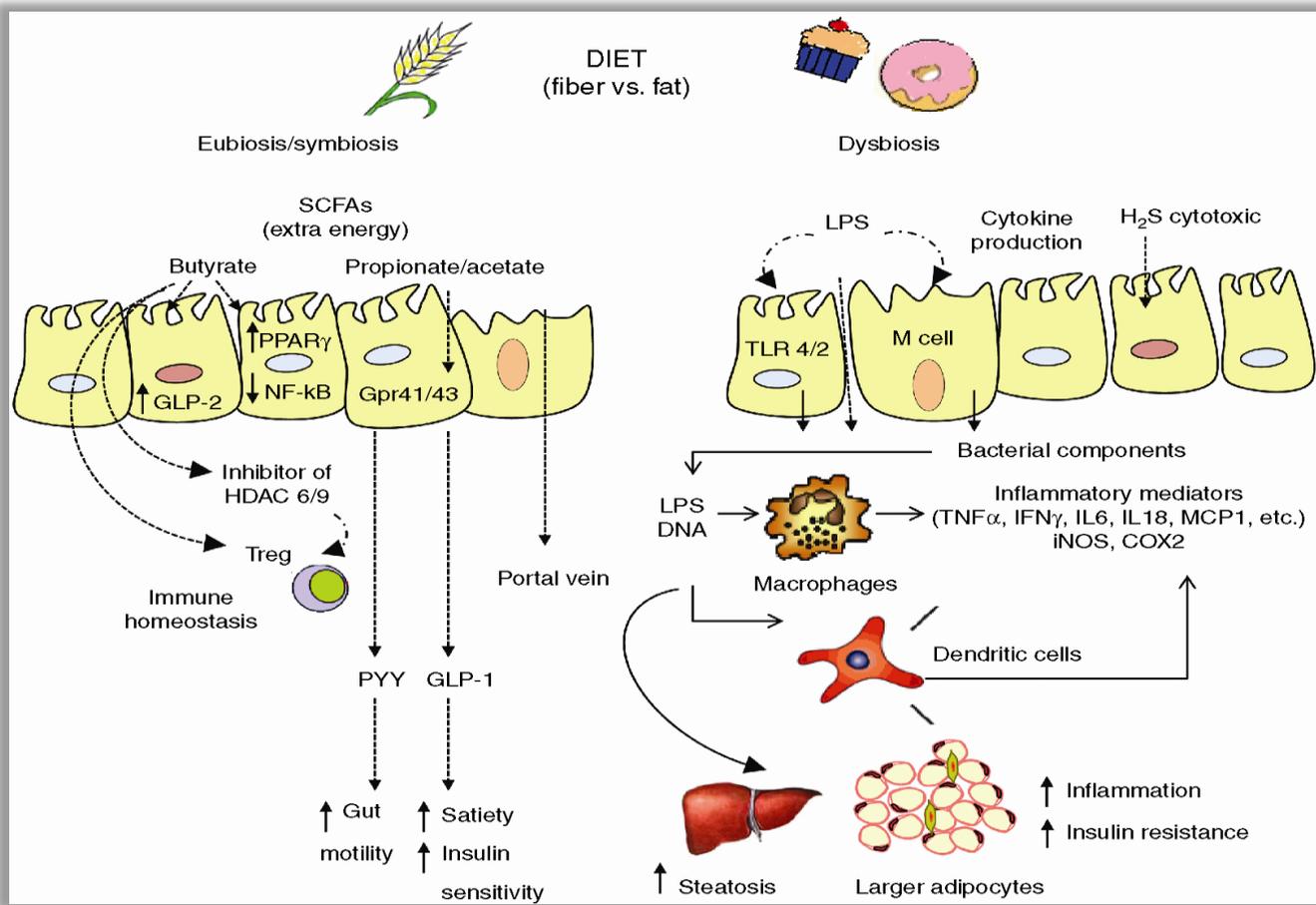
1гр: бутират 600 мг + плацебо; 2 гр: инулин + плацебо; 3гр: бутират + инулин; 4гр: плацебо

Курс лечения 45 дней



- Комбинация бутирата и инулина изменяет уровень экспрессии miR-146a-5p и miR-9-5p и может играть ключевую роль в уменьшении диабетических нарушений путем ингибирования пироптоза через воздействия на TLR2 и NF-κB1.
- Эти микро-РНК могут рассматриваться как потенциальные терапевтические мишени при лечении СД 2 типа

# Снижение выработки бутирата нарушает регуляцию биосинтеза инкретинов энтероэндокринными клетками кишечника



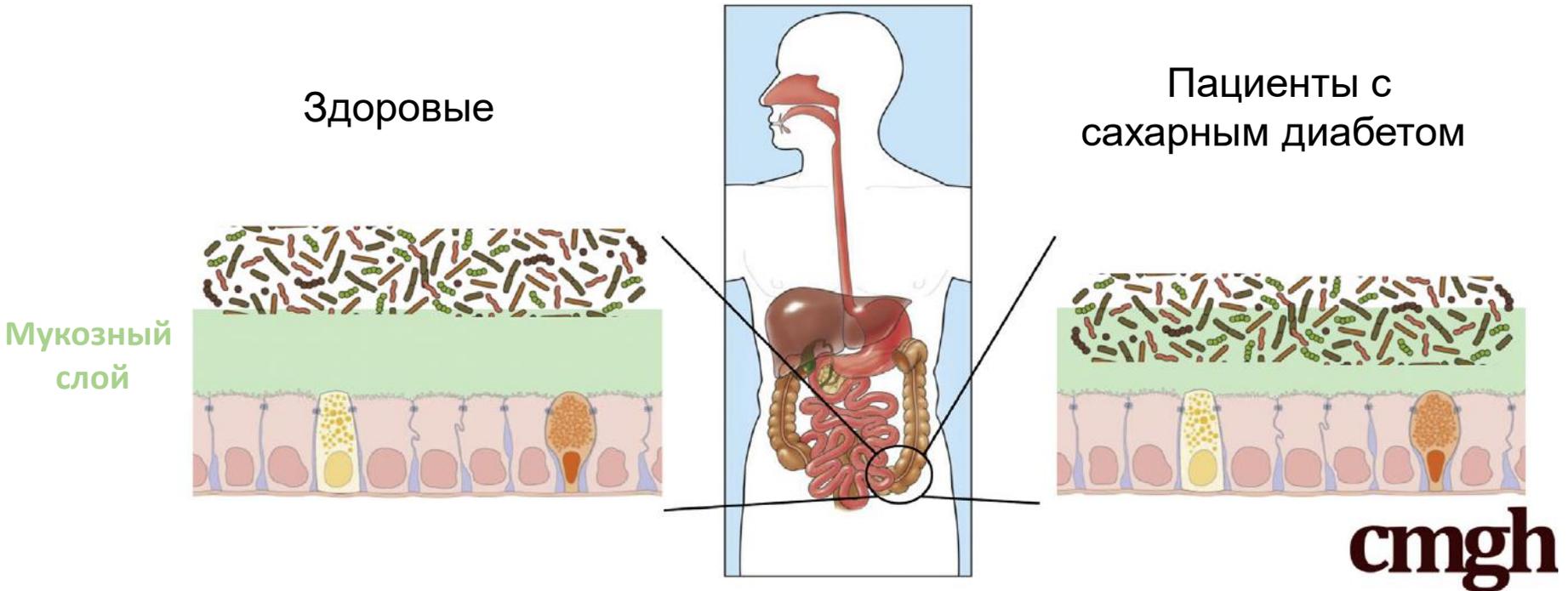
↓ количества бутират-  
 продуцирующей  
 микробиоты

↓ образования бутирата

нарушение синтеза  
 инкретинов

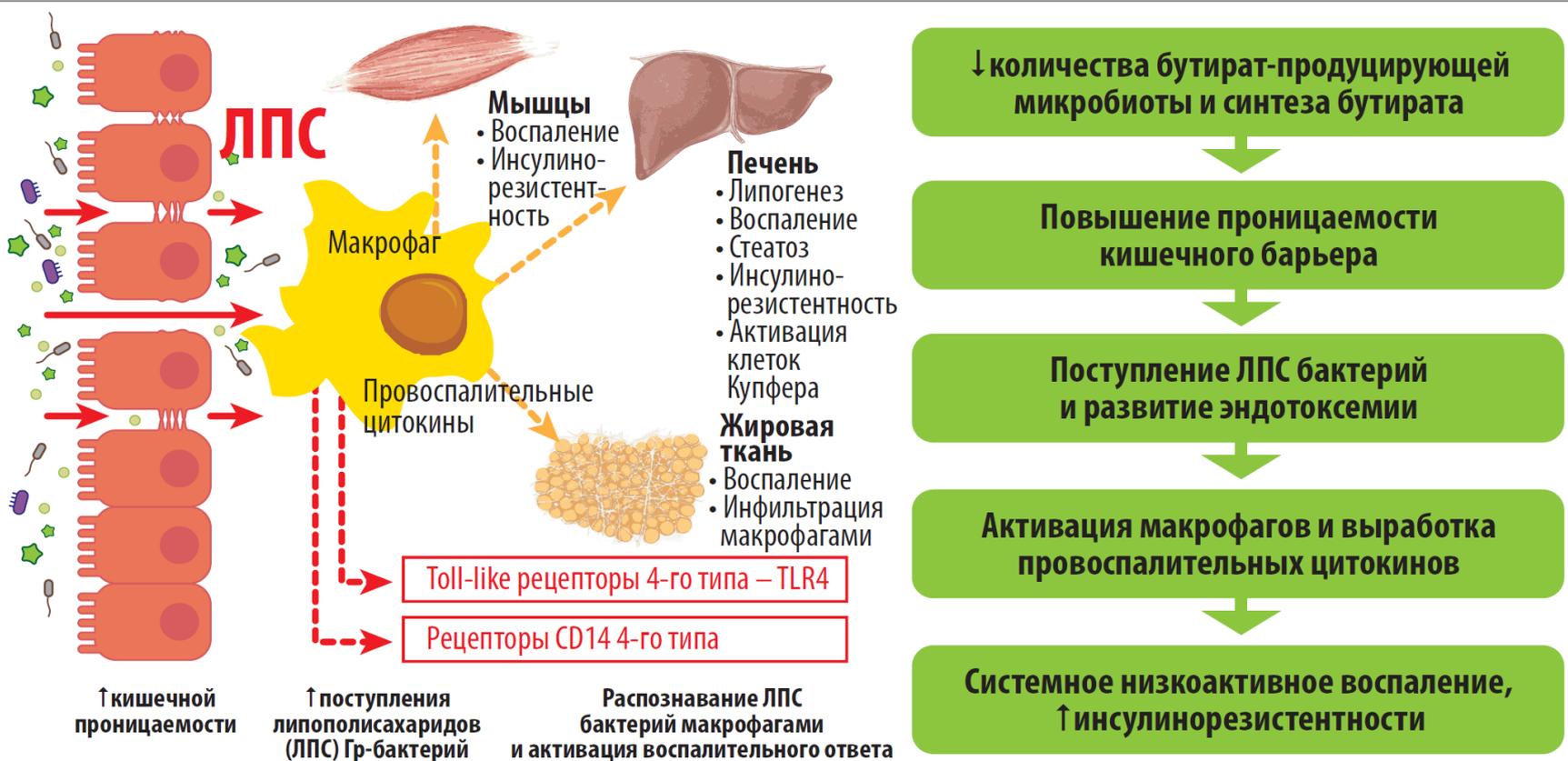
↑ инсулино-  
 резистентности  
 ↓ чувство насыщения

# Повышение кишечной проницаемости при СД и ожирении



- Слизистая оболочка кишечника действует как барьер, предотвращая нежелательные взаимодействия между кишечным эпителием и вирусами, токсинами и патогенными бактериями и препятствуя их проникновению во внутреннюю среду организма.
- Повышение проницаемости приводит к проникновению через кишечный барьер липополисахаридов микробных клеток и флаггелина, что вызывает ответные иммунные и воспалительные реакции.

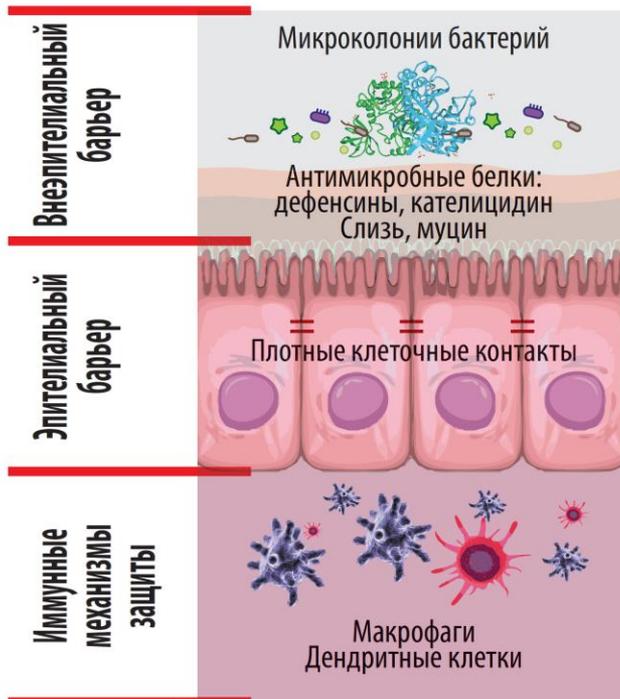
# Повышение кишечной проницаемости при сахарном диабете 2 типа и ожирении коррелирует с дисгликемией и системным воспалением



У пациентов с диабетом 2-го типа и ожирением повышение кишечной проницаемости коррелирует с более высоким уровнем Hb A1C, глюкозы в крови, триглицеридов и биомаркеров воспаления В-лимфоцитов<sup>3</sup>

# Масляная кислота физиологически регулирует барьерную функцию кишечника и восстанавливает нормальную кишечную проницаемость

## Элементы защитного кишечного барьера



## Масляная кислота (бутират) регулирует кишечный барьер на всех уровнях защиты \*

Элемент кишечного барьера	Физиологические эффекты масляной кислоты
Муцин, слой слизи	Стимулирует синтез муцина и секрецию слизи бокаловидными клетками кишечника
Антимикробные пептиды	Стимулирует синтез антимикробных белков, которые блокируют инвазию патогенных микробов
Плотные клеточные контакты	Активирует белки плотных клеточных контактов (клаудин-1, окклюдин-1) и перераспределение окклюдина, которые усиливают связь между колоноцитами
Репарация поврежденных колоноцитов	Нормализует уровень транскламиназы, которая усиливает процесс репарации поврежденных клеток
Колоноциты	Обеспечивает энергией, ускоряет клеточную миграцию и созревание здоровых колоноцитов
Иммунная защита	Подавляет выработку модуляторов воспаления, снижает гиперактивацию клеток иммунной защиты

\*Canani R. Potential beneficial effects of butyrate in intestinal and extraintestinal diseases.// World J Gastroenterol. — 2011. 17(12).-

# Микроишемический колит встречается у 54% пациентов с СД

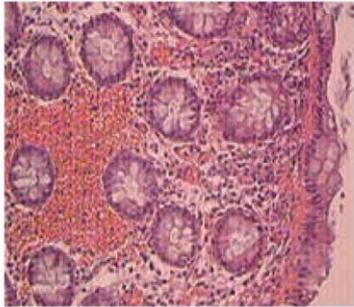


Рис. 7. Дистрофия и некробиоз поверхностного эпителия, дилатация сосудов, стаз крови в капиллярах, эритроцитарные extravазаты, отек собственной пластинки (окраска гематоксилином и эозином, увеличение 1:300)

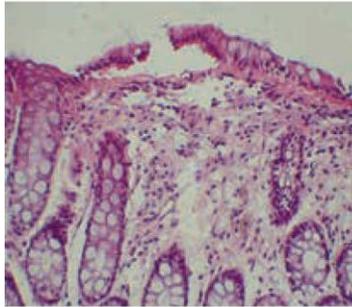


Рис. 8. Эрозии слизистой оболочки, укорочение крипт, уменьшение числа бокаловидных клеток, усиленная лимфоплазмоцитарная инфильтрация собственной пластинки (окраска гематоксилином и эозином, увеличение 1:300)

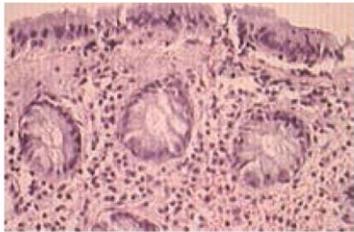


Рис. 9. Некроз и десквамация в просвете клеток поверхностного эпителия, отек и лейкоцитарная инфильтрация собственной пластинки (окраска гематоксилином и эозином, увеличение 1:300)



Рис. 10. Эрозии слизистой оболочки, укорочение крипт, уменьшение числа бокаловидных клеток, усиленная лимфоплазмоцитарная инфильтрация собственной пластинки (окраска гематоксилином и эозином, увеличение 1:300)

- Хронические циркуляторные расстройства ассоциированы с ишемическим поражением толстой кишки.
- У больных СД 2 типа эти изменения в большинстве случаев остаются незамеченными, не проводится своевременная диагностика и лечение этого заболевания.
- Дополнительным фактором его развития является нарушение тканевого метаболизма, обусловленное нарушением микробиоты толстой кишки и метаболической дисфункцией короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), в первую очередь бутирата.

# Масляная кислота (бутират) – основной источник энергии для колоноцитов

1. Около 30% энергетических нужд обеспечивается через системную циркуляцию (глюкоза);
2. Около 70% энергетической потребности удовлетворяется бутиратом



# Эффекты масляной кислоты и область ее применения

Физиологические эффекты	Фармакологическое действие	Применение
Восстановление трофики слизистой оболочки толстой кишки	Антиатрофическое (анаболическое) действие	Атрофические, воспалительные, ишемические, дисциркуляторные процессы в толстой кишке
Прямое противовоспалительное действие и регулирование защитного барьера слизистой оболочки	Противовоспалительное действие Восстановление барьерных функций	Воспалительные процессы в толстой кишке Заболевания печени, пищевая аллергия
Регуляция процессов дифференцировки и пролиферации	Проапоптотическое действие	Воспалительные и неопластические процессы в толстой кишке
Регуляция водно-электролитного баланса в толстой кишке	Антидиарейное действие	Синдром диареи
Создание благоприятной среды для роста собственной полезной микрофлоры	Пребиотическое действие	Синдром дисбиоза

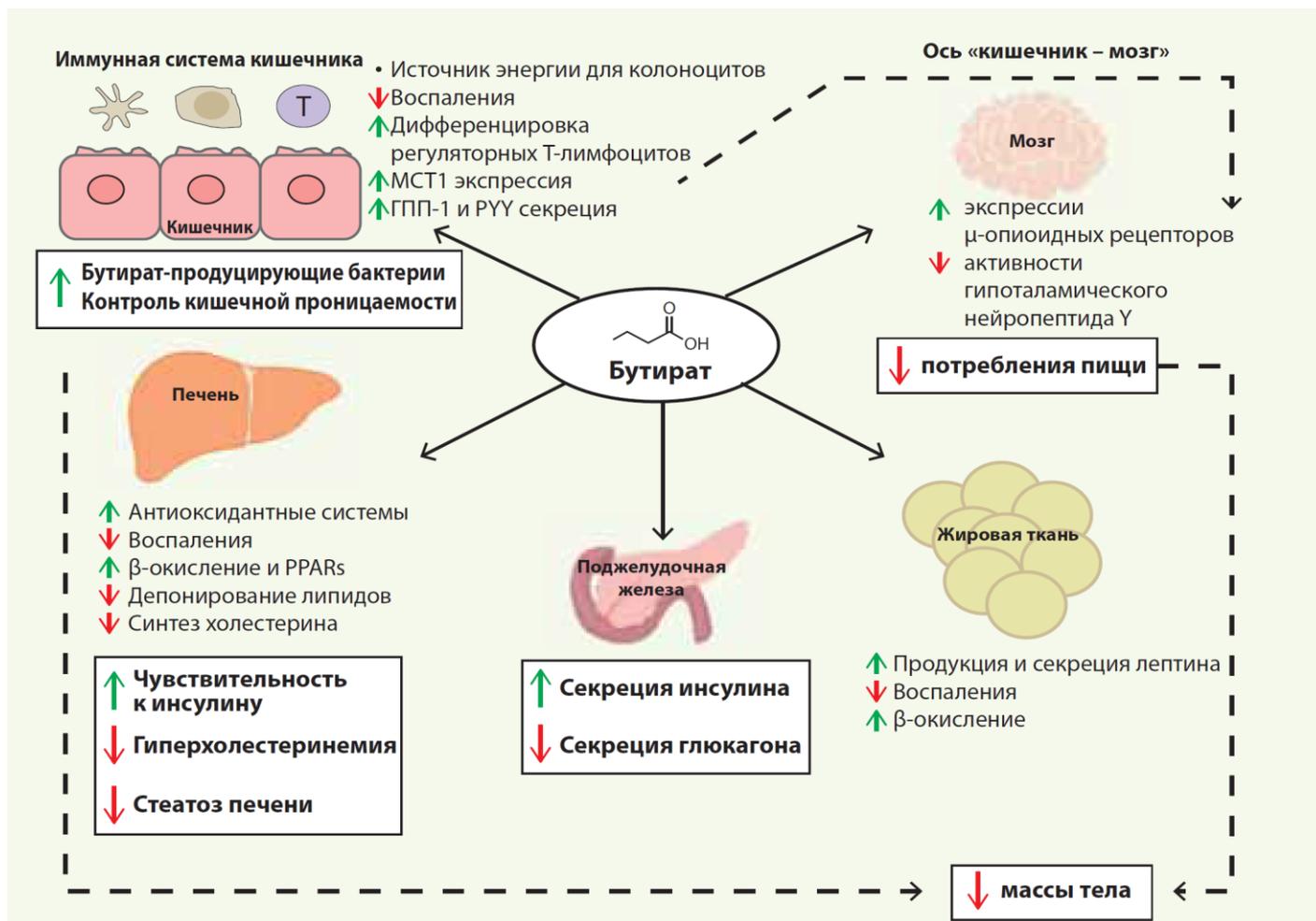
# Факторы риска колоректального рака

Факторы риска	Патофизиология и практические рекомендации	Риск (RR)
Генетические	Наследуемые мутации MLH1, MSH2, MSH6, EPCAM, PMS2, APC, BMPRIA, CHEK2, TP53, MUYTH, STK11, PTEN, ATM, SMAD4, AXIN2, POLD1, POLE, SCG5, GREM1. Скрининг начинать в более раннем возрасте и с большей частотой, чем в обычной популяции, при выявлении специфичного гена, а также семейному анамнезу по раннему КРР	3,0-4,0
КРР у 1 или более родственников	Ниже пенетрантность восприимчивого гена, ассоциированного с высоким риском КРР. Полезным может быть модификация скрининга (раньше и чаще)	2,2-3,0
Наличие аденоматозных полипов (АП)	АП - предшественники КРР. Выявление 20 или более полипов, особенно в более молодом возрасте – более высокий риск, измененные рекомендации по скринингу могут быть полезны	1,5-2,5
ВЗК	Хроническое воспаление-дисплазия-КРР, рекомендован более частый скрининг	1,7
Алкоголь >4 доз/день Алкоголь 1-2 дозы/день	Побочные продукты метаболизма этанола могут ассоциированы с повышенным риском КРР. Снижение потребления, особенно регулярного	1,4 1,2
<b>Сахарный диабет</b>	<b>Патогенез не ясен, возможно полезен более частый скрининг</b>	<b>1,3</b>
<b>Ожирение (ИМТ&gt;30 кг/м2)</b>	<b>Выше риск при абдоминальной форме, изменение метаболизма и биохимических процессов, рекомендовано снижение веса</b>	<b>1,3</b>
Употребление красного мяса более 50–100 г/день	Образование канцерогенов, образующихся при высокотемпературной обработки, диета с высоким содержанием пищевых волокон имеет более низкий риск	1,2-1,4
Курение	Канцерогены табачного дыма, отказ от курения рекомендуется	1,2

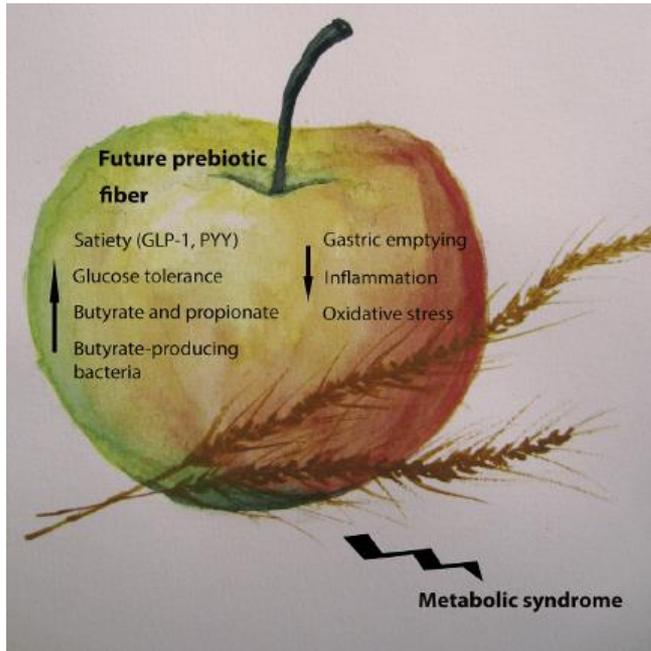
# Антиканцерогенные эффекты масляной кислоты



# Протективная роль бутирата в отношении ожирения и связанных с ним заболеваний



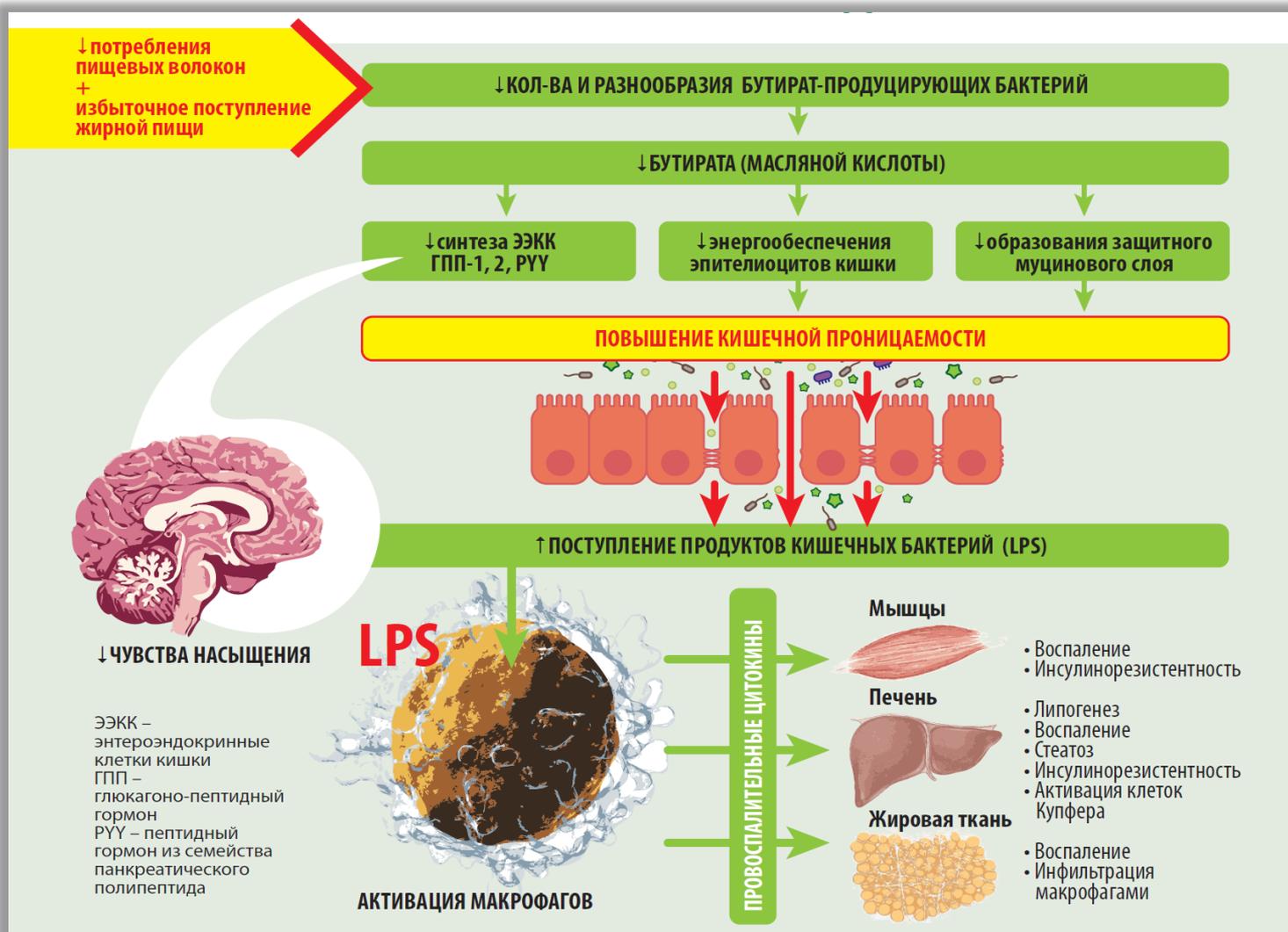
# Модификация кишечной микробиоты при СД и ожирении



Модификация микробиоты рассматривается к качестве терапевтического подхода у пациентов с СД и ожирением:

- функциональное питание;
- пребиотики;
- фекальная трансплантация

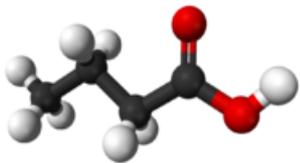
# Роль дефицита масляной кислоты (бутирата) в патогенезе ожирения и сахарного диабета 2 типа<sup>1 2</sup>



<sup>1</sup>Hartstra A., et. Al. Insights Into the Role of the Microbiome in Obesity and Type 2 Diabetes. Diabetes Care 2015;38:159–165

<sup>2</sup>Qin J. et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. Nature 490, 55–60 (2012)

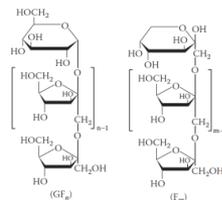
# Закофальк NMX – первый пероральный препарат масляной кислоты и инулина



**Масляная кислота  
(бутират) – 250 мг**



- готовый метаболит микрофлоры толстой кишки
- основной источник энергии для колоноцитов
- регулятор метаболических и сигнальных процессов в кишечнике



**Инулин – 250 мг**



- природное пищевое волокно
- стимулирует рост собственной нормальной микрофлоры
- источник собственной эндогенной масляной кислоты



**Лекарственная форма –  
полимерная мультиматриксная  
система**

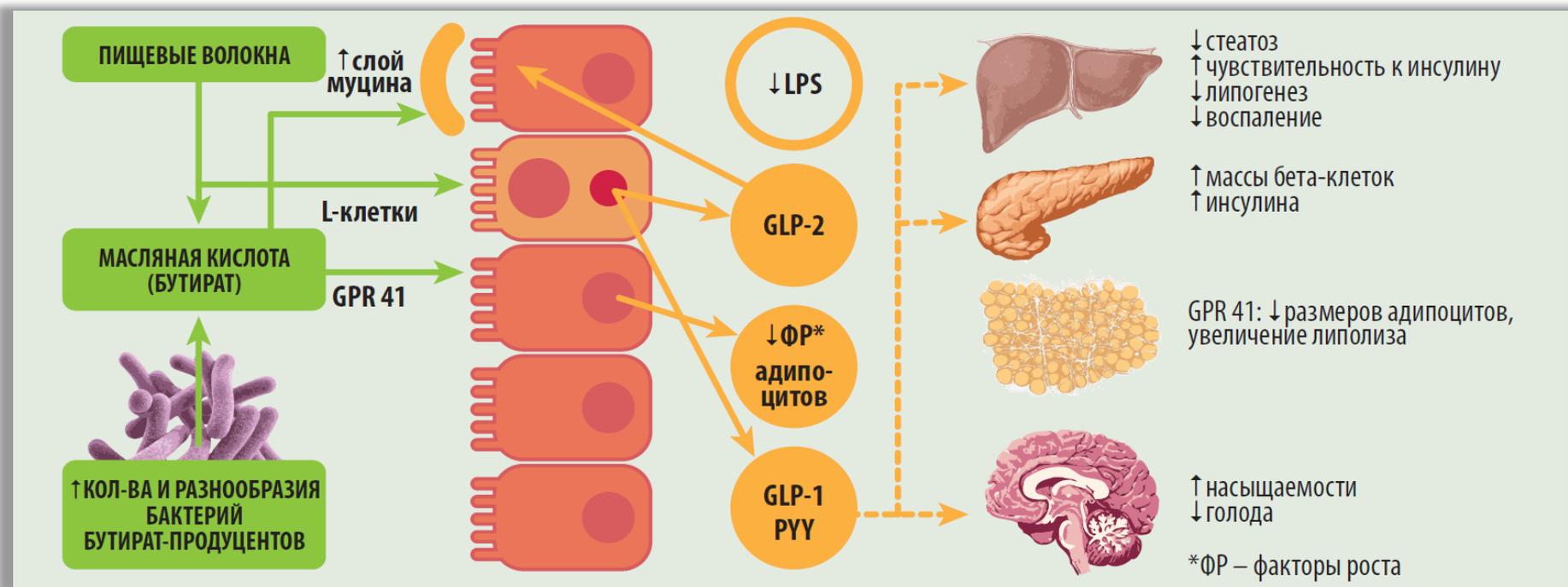


- доставляет действующие вещества в толстую кишку с высвобождением на всем ее протяжении
- позволяет избежать всасывания масляной кислоты в желудке и тонкой кишке

В комплексной терапии метаболического синдрома для восполнения дефицита масляной кислоты (бутирата) и восстановления баланса кишечной микрофлоры: **Закофальк** по 1 таблетке 3-4 раза в день, курс 2 месяца, затем 1-2 таблетки в день длительно  
Принимать до еды, не разжевывая



# Механизм действия масляной кислоты (бутирата) при ожирении и сахарном диабете 2 типа



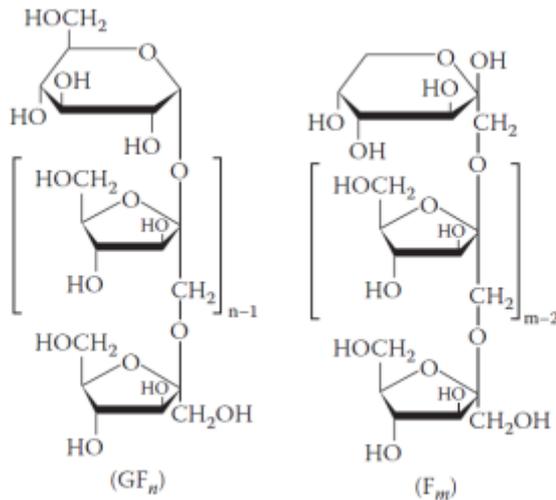
<sup>1</sup>Hartstra A., et. Al. Insights Into the Role of the Microbiome in Obesity and Type 2 Diabetes. Diabetes Care 2015;38:159–165

<sup>2</sup>Qin J. et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. Nature 490, 55–60 (2012)

<sup>3</sup>Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Кишечная микробиота и ожирение. Патогенетические взаимосвязи и пути нормализации кишечной микрофлоры. Терапевтический архив, №9, 2016.

# Инулин

- Инулин – смесь олиго- и полисахаридов с количеством фруктозных остатков от 2 до 60

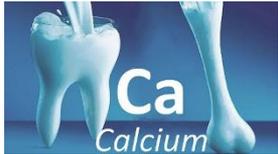


- Инулин является хорошо растворимым природным пищевым волокном
- В результате метаболизма микрофлорой образуется эндогенная масляная кислота\*
- Пребиотическое действие - стимулирует рост полезной микрофлоры – бифидо-лакто – бутират – продуцирующая микрофлора\*\*

\*Roberfroid M. Functional food concept and its application to prebiotics. Dig Liver Dis 2002;34 Suppl 2: S105-110

\*\*Gibson GR., et al. Selective stimulation of bifidobacteria in the human colon by oligofructose and inulin. Gastroenterology 1995; 108:975-982

# Метаболические эффекты инулина



- Стимуляция кишечного всасывания кальция
  - ↓ pH кишечника – повышает растворимость кальция
  - разрушает фитаты (компоненты растительных волокон, образующие в кишке нерастворимые с кальцием соединения)
  - 15 г инулина 9 дней повышают баланс кальция на 10,8% без значительного влияния на его экскрецию с мочой
- ↓ триглицеридов в крови – модулирует инсулин-индуцированную модуляцию синтеза триглицеридов

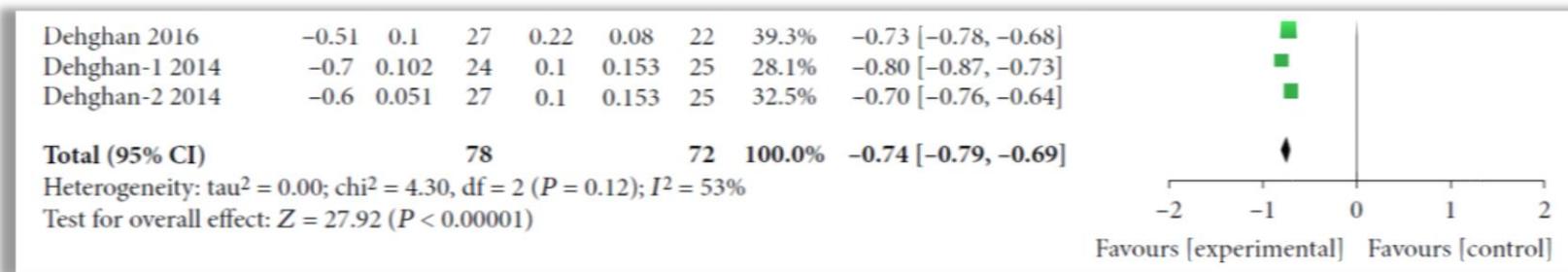


van den Heuvel E, Muys T, van Dokkum W & Schaafsma G. Oligofructose stimulates calcium absorption in adolescents. *American Journal of Clinical Nutrition* 1999; 69: 544–548.

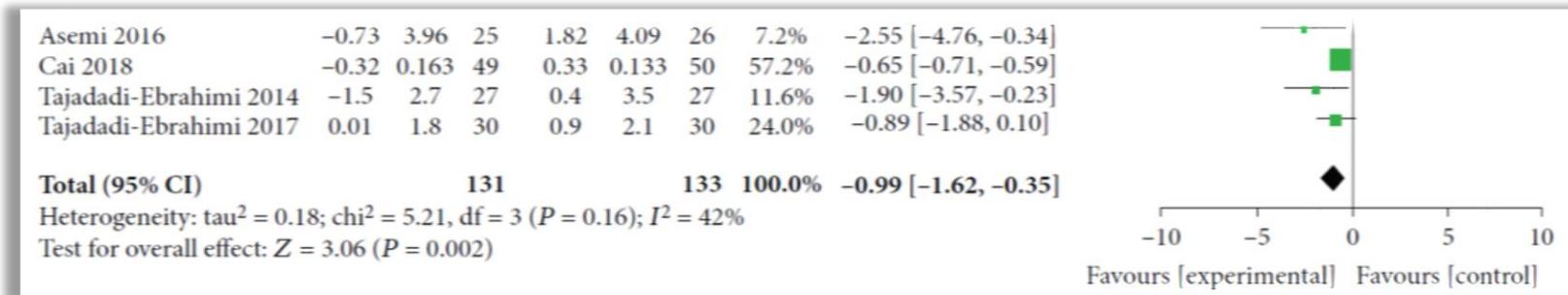
Williams CM. Effects of inulin on lipid parameters in humans. *Journal of Nutrition* 1999; 129: 1471S–1473S.

# Систематический обзор и мета-анализ по влиянию инулина на инсулинорезистентность у пациентов с СД 2 типа и ожирением -2019

↓уровня гликированного гемоглобина



↓НОМА-индекса



Выводы мета-анализа: добавление инулина к сахароснижающим препаратам улучшает углеводный обмен и уменьшает инсулинорезистентность при СД и, особенно пациентов с ожирением и СД2, но эти данные противоречивы у пациентов с простым ожирением без СД.

# Эффективность комбинации бутирата и инулина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

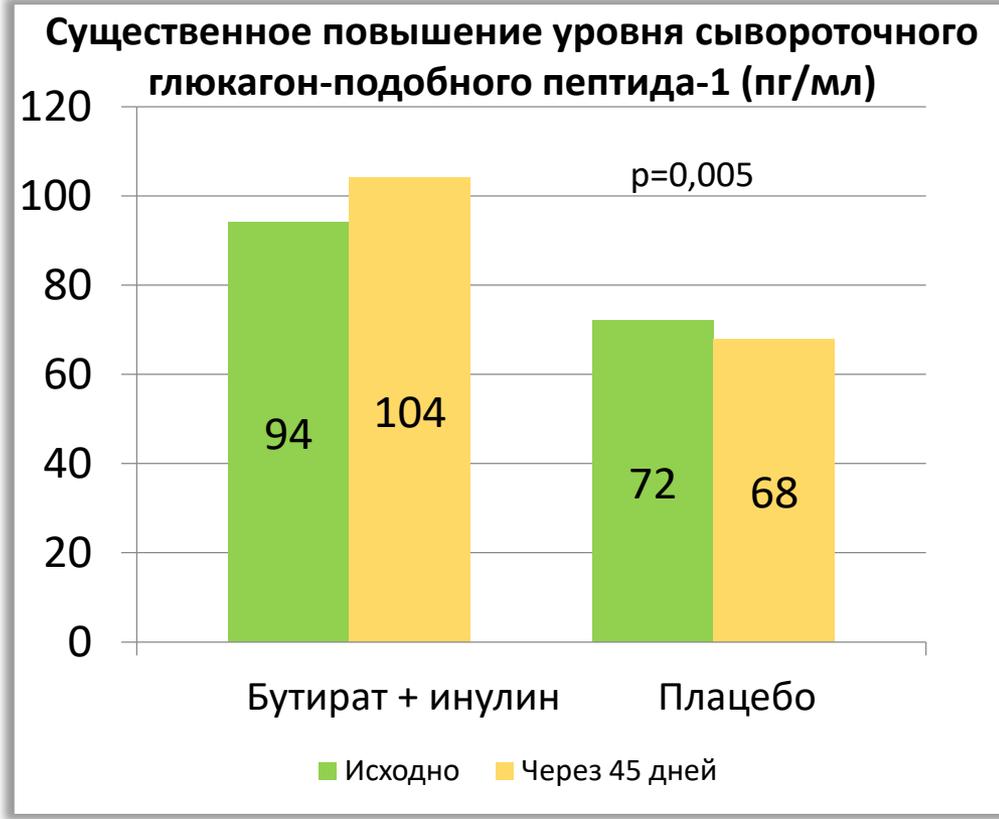
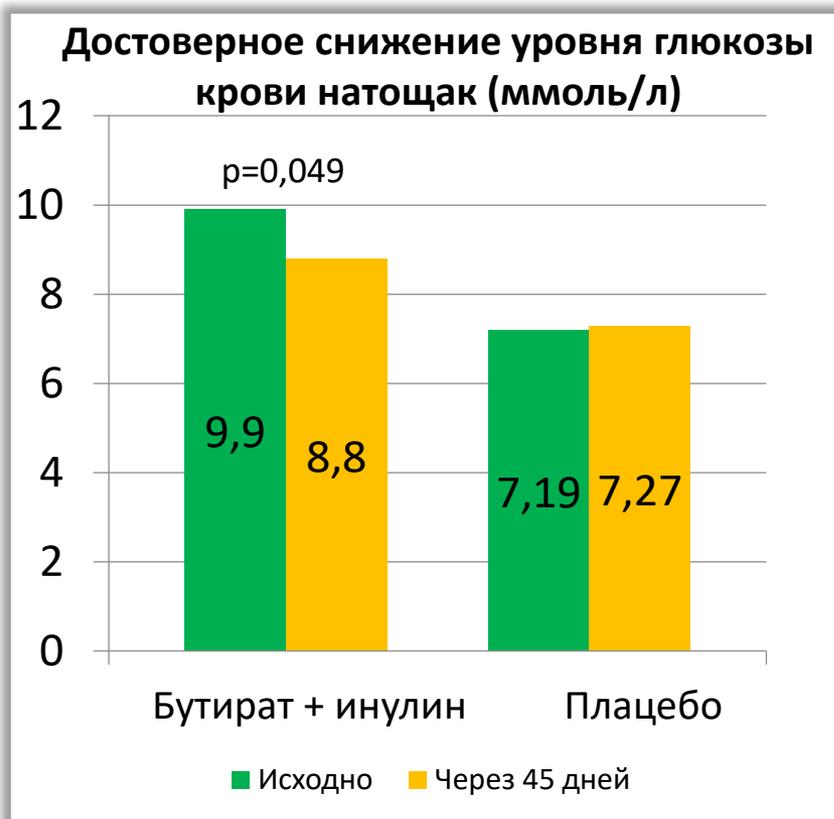
Рандомизированное, двойное-слепое, плацебо-контролируемое

60 пациентов с сахарным диабетом 2 типа:

1гр: бутират 600 мг + плацебо; 2 гр: инулин + плацебо; 3гр: бутират + инулин; 4гр: плацебо

Курс лечения 45 дней

**Только в группе бутират + инулин зарегистрировано:**

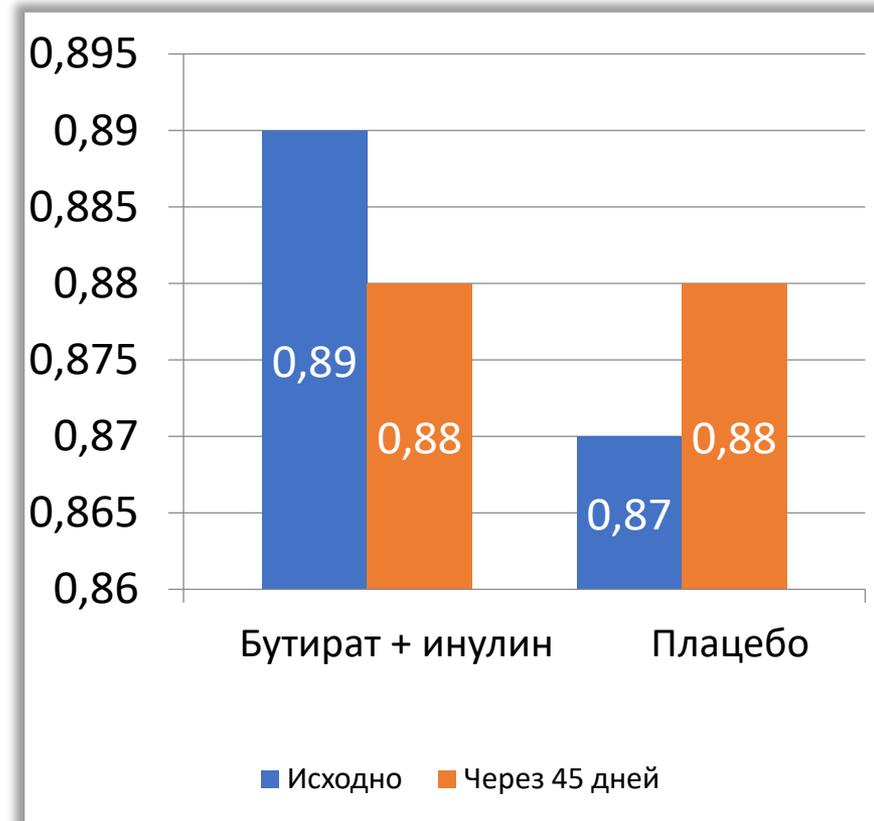
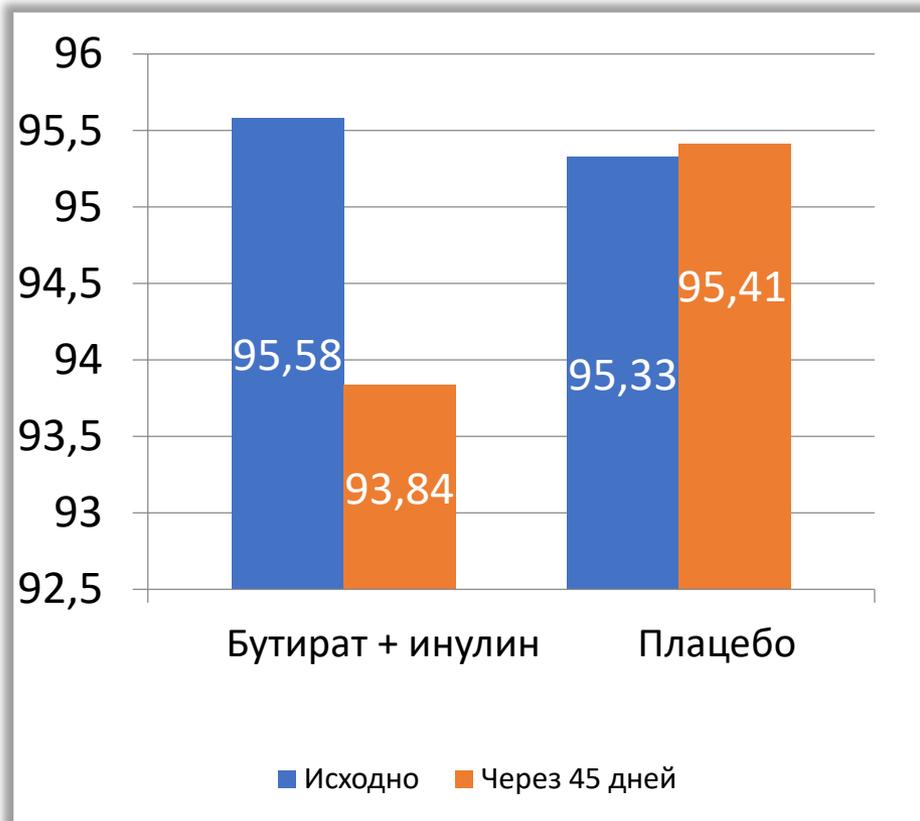


# Эффективность комбинации бутирата и инулина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

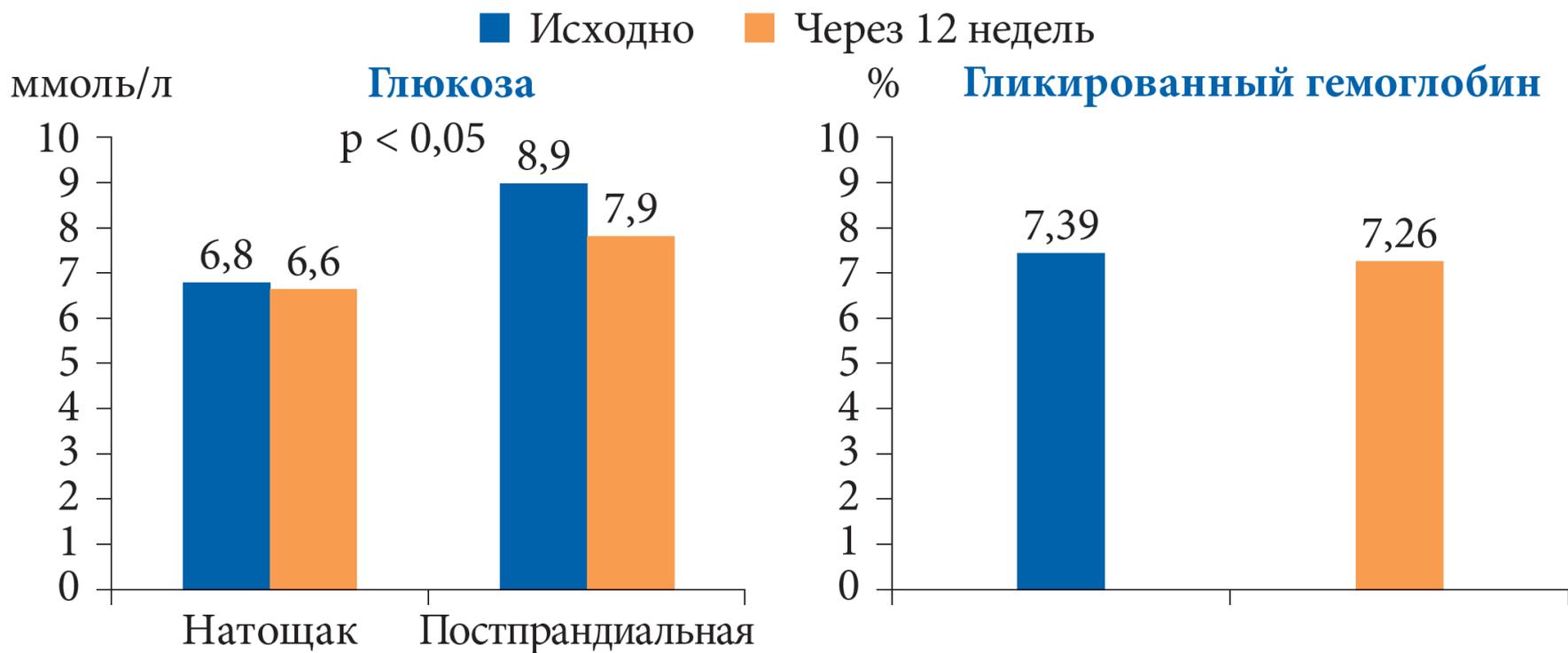
Влияние на антропометрические данные (показатели абдоминально-висцерального ожирения):

Достоверное уменьшение окружности талии (см)

Достоверное уменьшение соотношения окружности талии и бедер (см)



# Влияние Закофалька на состояние углеводного обмена у пациентов с СД 2 типа



# Побочные эффекты метформина и микробиота кишечника

Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова

## 8-й выпуск

### Сравнительная эффективность, преимущества и недостатки сахароснижающих препаратов

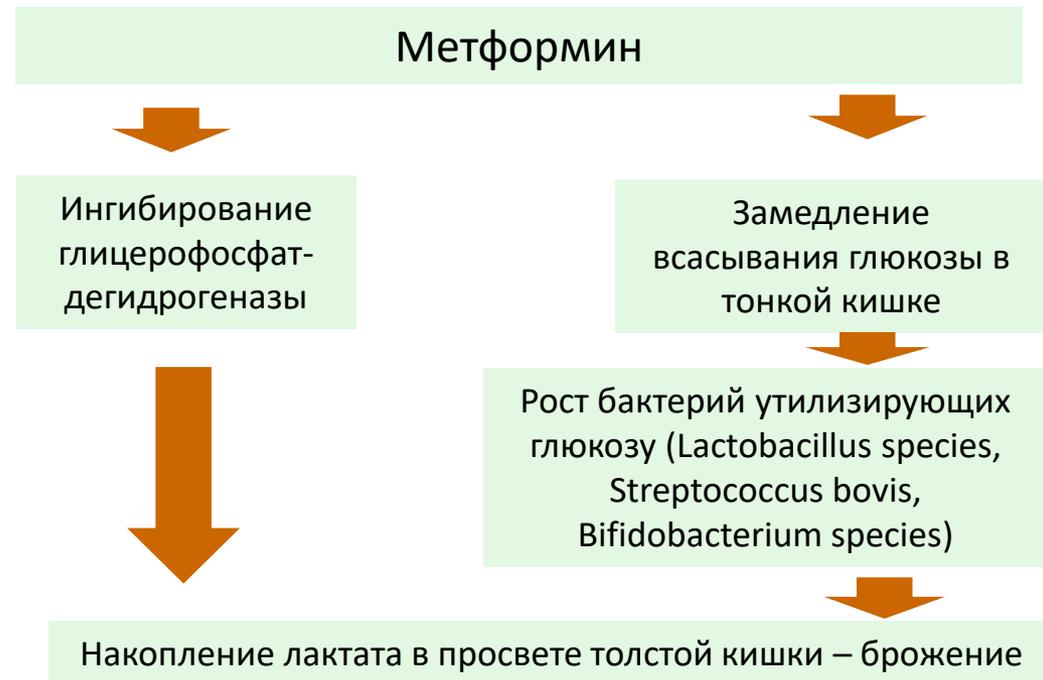
Группа препаратов	Снижение HbA1c на монотерапии	Преимущества	Недостатки	Примечания
<b>Средства, влияющие на инсулинорезистентность</b>				
Бигуаниды – метформин – метформин пролонгированного действия	1,0 – 2,0 %	<ul style="list-style-type: none"><li>– низкий риск гипогликемии</li><li>– не влияет на массу тела</li><li>– улучшает липидный профиль</li><li>– доступен в фиксированных комбинациях (с СМ, и ДПП-4)</li><li>– снижает риск инфаркта миокарда у пациентов с СД 2 типа и ожирением</li><li>– снижает риск развития СД 2 типа у лиц с НТГ</li><li>– потенциальный кардиопротективный эффект (не доказан в комбинации с СМ)</li><li>– низкая цена</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>– желудочно-кишечный дискомфорт</li><li>– риск развития лактатацидоза (редко)</li><li>– риск развития дефицита витамина В12 при длительном применении</li></ul>	Противопоказан при СКФ < 45 мл/мин /1,73 м <sup>2</sup> , при печеночной недостаточности; остром коронарном синдроме; заболеваниях, сопровождающихся гипоксией; алкоголизме; ацидозе любого генеза; беременности и лактации. Препарат должен быть отменен в течение 2 суток до и после выполнения рентгеноконтрастных процедур, больших оперативных вмешательств.

# Побочные эффекты метформина со стороны ЖКТ

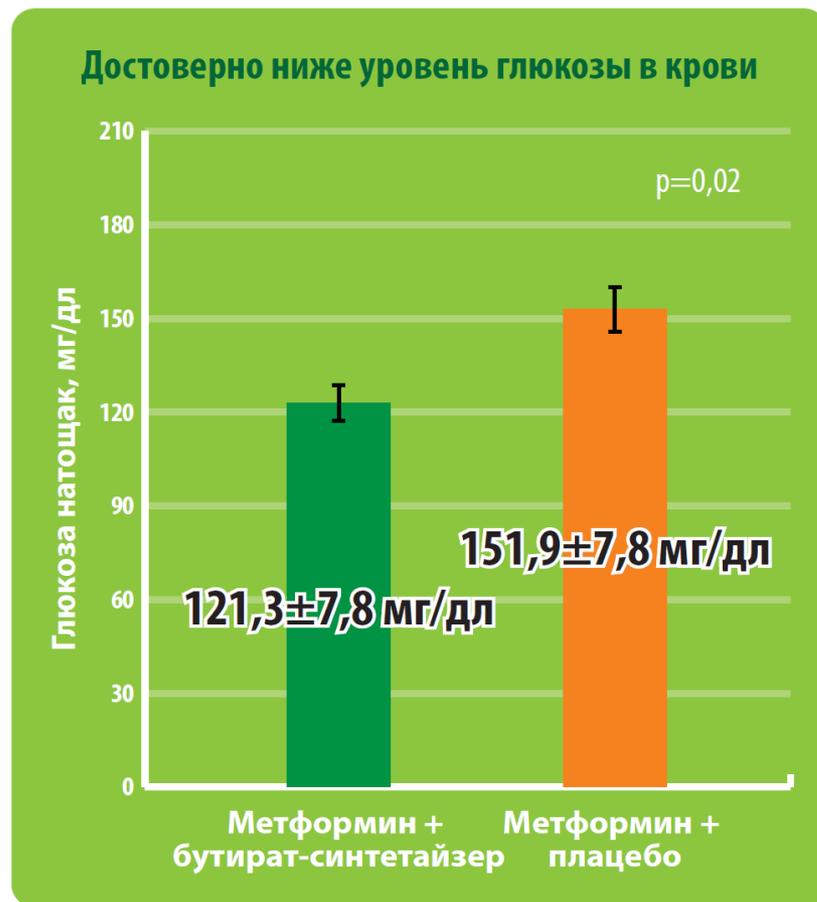
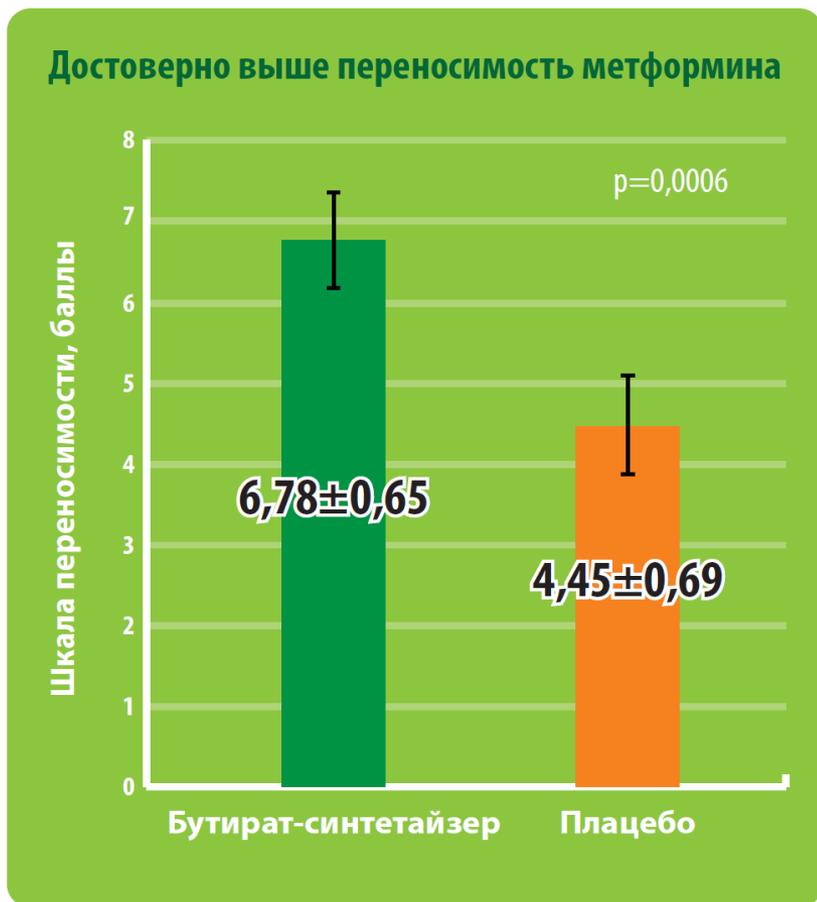
Симптомы	Частота в %
Диарея	62%
Изжога	52%
Тошнота	47%
Боль в животе	36%
Вздутие	35%
Рвота	21%

- Один из подходов к повышению переносимости и снижению побочных эффектов – «перепрофилирование» микрофлоры на производство бутирата – стимуляция роста бутират-продуцентов
- В исследовании показана эффективность модулятора микробиома, в состав которого входят пребиотики-предшественники бутирата (инулин, бета-глюкан, полифенолы) в повышении переносимости метформина

- ~88% пациентов отмечают плохую переносимость метформина, связанную с развитием гастроинтестинальных симптомов
- ~ 5% пациентов прекращают прием метформина из-за плохой переносимости



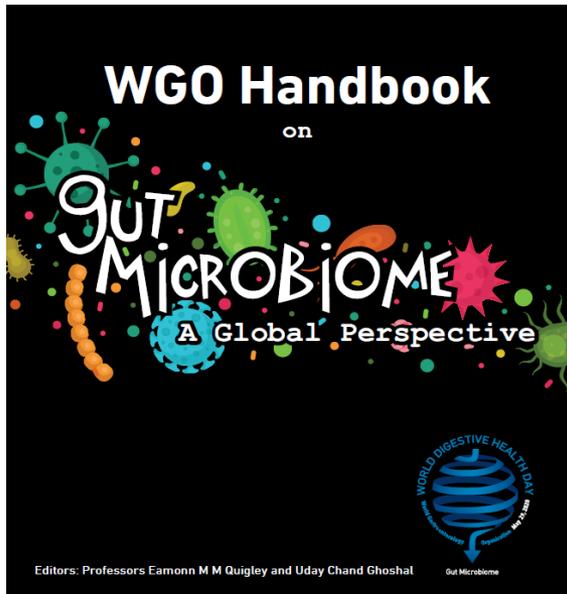
# Пребиотики, стимулирующие образование бутирата (бутират-синтетайзер) достоверно повышают переносимость метформина и снижают уровень глюкозы



# Применение Закофалька в комплексной терапии СД 2 типа и ожирения

Пациенты	Физиологические эффекты	Ожидаемые терапевтические эффекты	Дозы и длительность курса
СД 2 типа/СД 2 типа и ожирение/ предиабет?	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Восстановление кишечной проницаемости</li> <li>- Снижение местного и системного воспаления</li> <li>- Регуляция выработки инкретинов (ГПП-1, 2, PYY)</li> <li>- Стимуляция собственной бутират-продуцирующей микробиоты и др. (<i>Akkermansia muciniphila</i>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Улучшение гликемического профиля</li> <li>- Снижение инсулинорезистентности</li> <li>- Снижение аппетита</li> </ul>	<p>В составе комплексной терапии  <b>1 таб. 3-4 раза в день 2 месяца, затем 2 таб. длительно</b></p>
Плохая переносимость метформина (ЖКТ дискомфорт)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- «Перефильтрация» микробиоты с образования лактата на бутират</li> <li>- Антидиарейное действие</li> <li>- Восстановление висцеральной чувствительности кишечника</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Нормализация стула</li> <li>- Купирование метеоризма и боли в животе</li> <li>- Улучшение гликемического профиля</li> </ul>	<p>В комбинации с метформином  <b>1 таб. 3-4 раза в день 1 месяц, при необходимости затем 2 таб. длительно</b></p>

# Новое руководство ВОЗ по микробиоте кишечника -2020



## GUT MICROBIOME A Global Perspective

### 3.4 Microbiome and Liver Disease

**Leonid Lazebnik, MD, PhD**  
President  
Gastroenterological Scientific Society of Russia  
Department of Outpatient Therapy  
A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry  
Moscow, Russia

**Stanislav Sitkin, MD, PhD**  
Department of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics  
North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov  
Institute of Perinatology and Pediatrics  
Almazov National Medical Research Centre  
St. Petersburg, Russia

**Worldwide burden of liver disease**

The incidence of chronic liver disease (CLD), and especially non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), is growing steadily, becoming a worldwide burden, not only medic but also financial. The global prevalence of NAFLD, the most common liver disease, is about 25% [1]. Since the proportion of NAFLD among CLD is estimated at about 60–75%, the total number of patients with CLD in the world may be in the range of 2.5–3 billion people. The three main causes of mortality in CLD, rising exponentially, are liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma (HCC), and chronic viral hepatitis. Cirrhosis and HCC cause 3.5% of deaths worldwide [1]. The leading contributor to mortality is cirrhosis, with more than 1.32 million deaths (2017), which is about 1.5 times the number of deaths in 1990. Liver cancer, including HCC, was responsible for 781.4 deaths in 2018 [3]. Mortality from chronic viral hepatitis is estimated at more than 1.2 million deaths per year, including deaths from viral hepatitis-related cirrhosis and carcinoma.

<b>Diet</b>
<b>Probiotics</b> (single-strain, multi-strain)
<b>Prebiotics, dietary fiber, and non-absorbable disaccharides</b> (lactulose, lactitol)
<b>Synbiotics</b> (a mixture of probiotics and prebiotics)
<b>Postbiotics</b> (microbial metabolites and/or bacterial cell-wall components)
<b>Antibiotics</b>
<b>Faecal microbiota transplantation (FMT)</b>
<b>Phage cocktails</b>

**Table 1. Potential interventions to modulate the gut microbiota in liver disease**

The inconclusive or conflicting results of some studies using probiotics and/or prebiotics suggest that novel, non-conventional candidate probiotic strains and some bacterial metabolites, such as butyrate and IPA, may be clinically effective in CLD. A deficiency in butyrate-producing bacteria, which is common in patients with liver disease, justifies the potential clinical use of butyrate-producing strains or commercial butyrate products (calcium butyrate plus inulin, tributyrin, etc.).

World Digestive Health Day 29 May 2020



World Gastroenterology Organisation (WGO)  
555 East Wells Street, Suite 1100  
Milwaukee, WI 53202 USA  
Tel: +1 (414) 918-9798 • Fax: +1 (414) 276-3349  
Email: info@worldgastroenterology.org  
Web: www.worldgastroenterology.org

Follow Us  
@WorldGastroOrg  
#WDHD2020





**СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ**