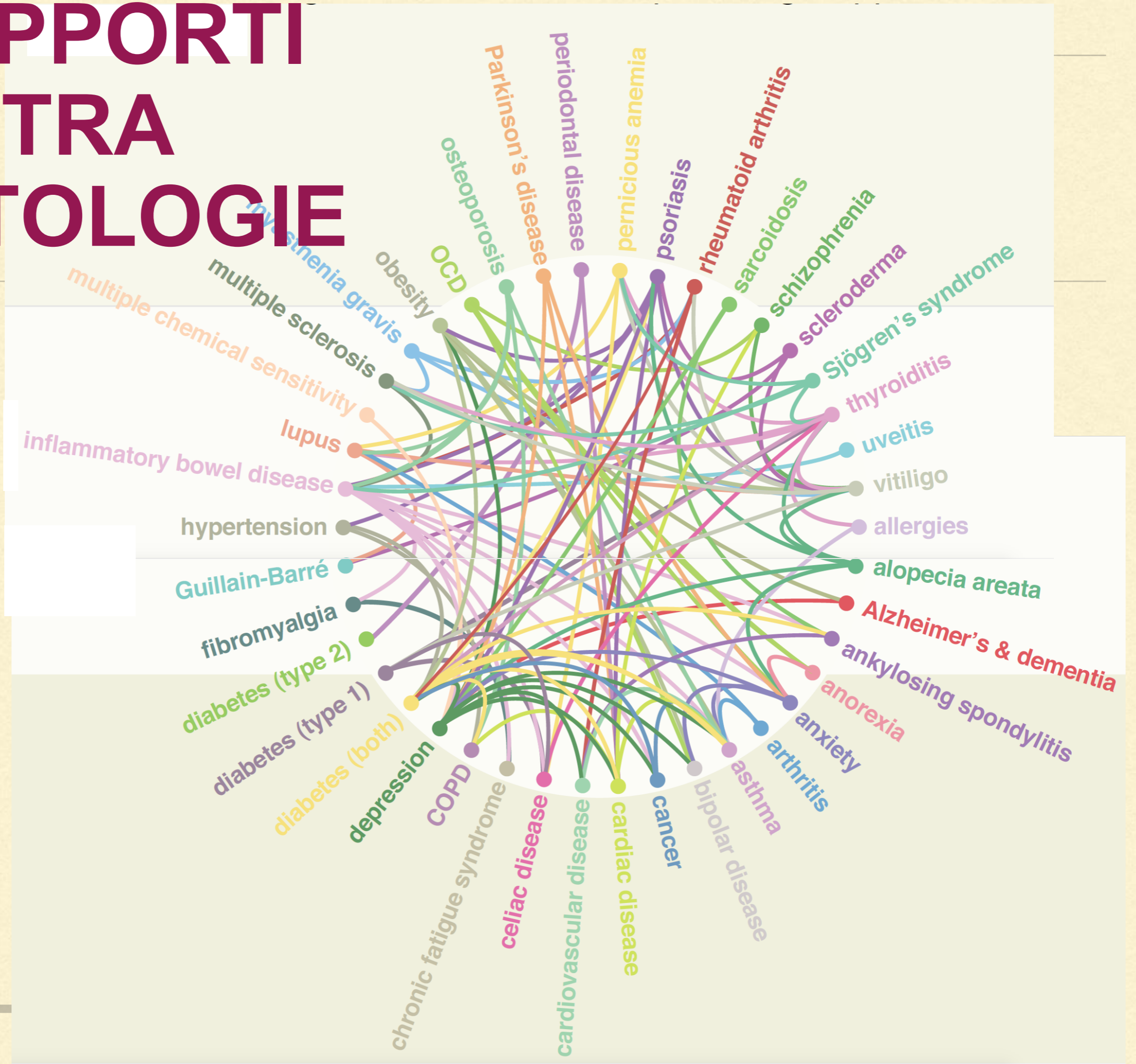

CORRELAZIONI TRA IL MICROBIOTA INTESTINALE E IL DIABETE TIPO 1 E TIPO 2

**Riccardo Fornengo
S.S.D. di Diabetologia
ASLTO4 Chivasso**

CONFLITTI DI INTERESSE

il relatore dichiara che negli ultimi due anni non ha avuto rapporti di finanziamento con soggetti portatori di interessi in campo sanitario

RAPPORTI TRA PATOLOGIE



From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus

Ralph A. DeFronzo

DIABETES, VOL. 58, APRIL 2009

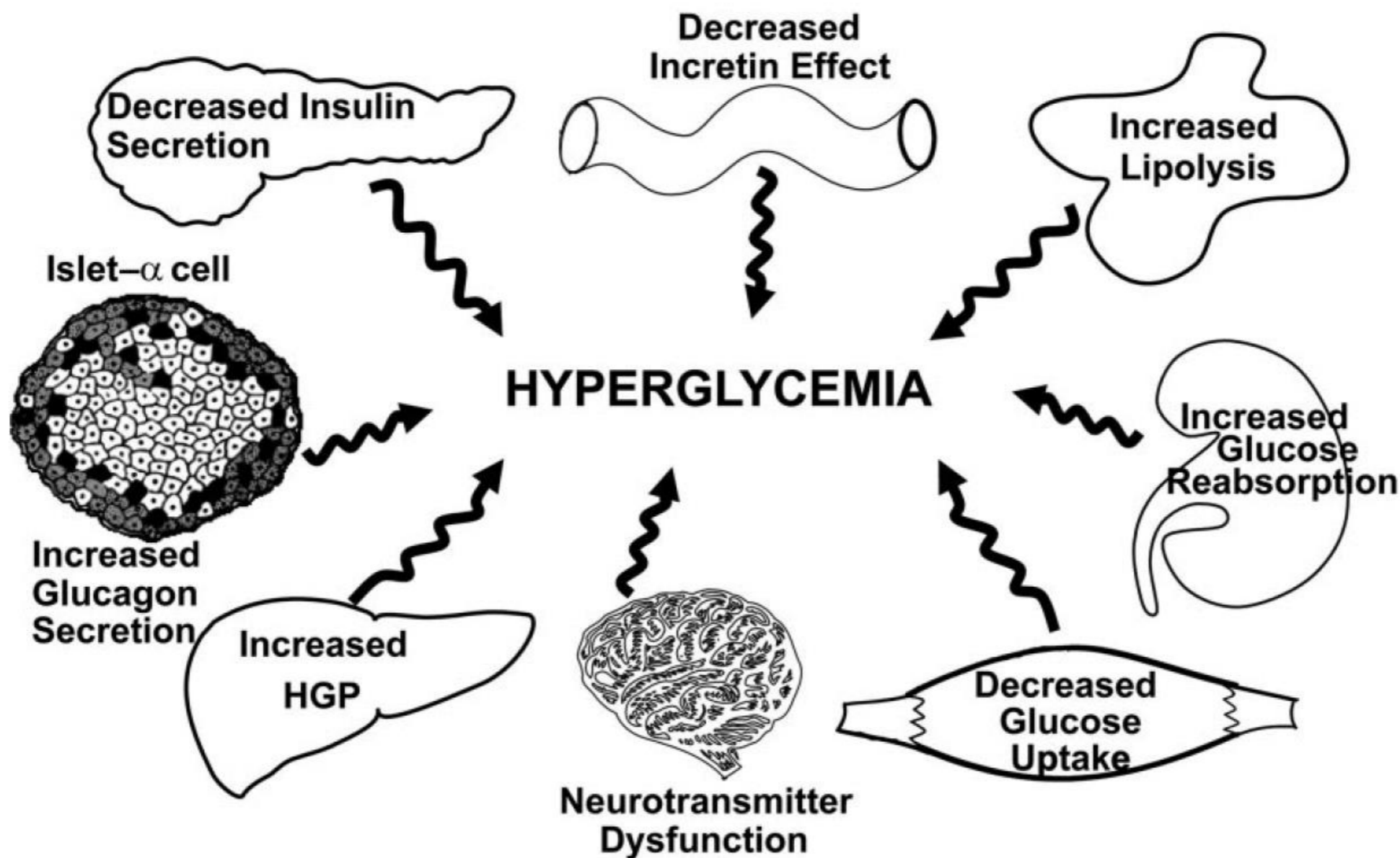
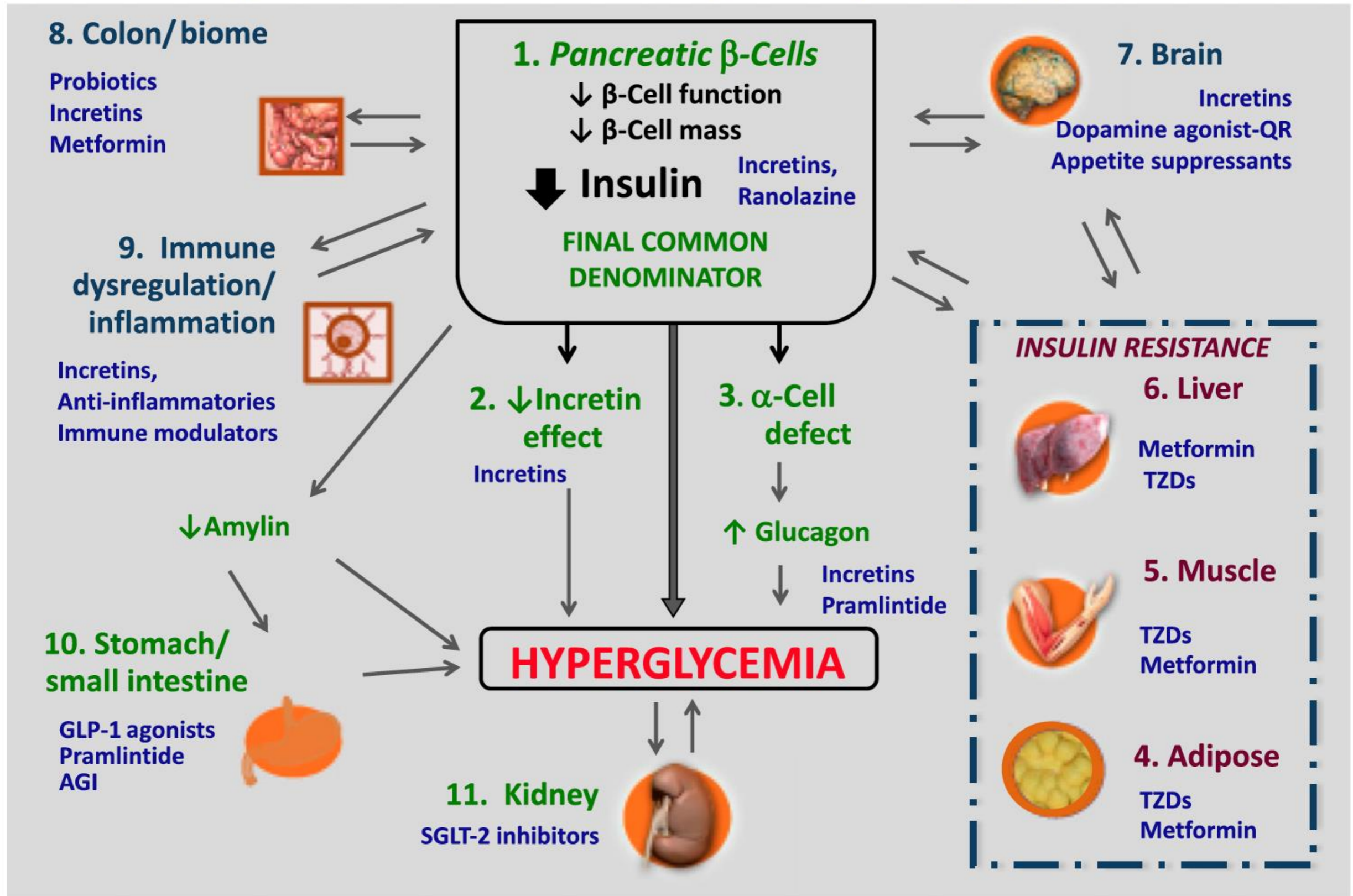


FIG. 13. The ominous octet. See text for a more detailed explanation.

B

β -Cell-Centric Construct: Egregious Eleven Targeted Treatments for Mediating Pathways of Hyperglycemia



DIABETE MELLITO TIPO 2

MICROBIOTA E DMT2

le fibre non digeribili vengono fermentate dal microbiota con produzione di SCFA (acidi grassi a catena corta)

SCFA hanno un effetto anti-infiammatorio sistemico

SCFA inducono un aumento della sintesi di GLP-1

ridotta sintesi di Butirrato (SCFA) induce insulina resistenza

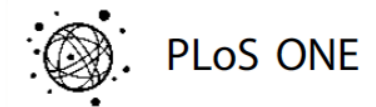
la eccessiva sintesi di PLS induce un quadro di infiammazione endotossemica

il trapianto fecale da soggetti magri in soggetti con sindrome metabolica induce un miglioramento della sensibilità insulina e un aumento della sintesi di butirrato

Gut Microbiota in Human Adults with Type 2 Diabetes Differs from Non-Diabetic Adults

February 2010 | Volume 5 | Issue 2 | e9085

Nadja Larsen^{1*}, Finn K. Vogensen¹, Frans W. J. van den Berg¹, Dennis Sandris Nielsen¹, Anne Sofie Andreasen², Bente K. Pedersen², Waleed Abu Al-Soud³, Søren J. Sørensen³, Lars H. Hansen³, Mogens Jakobsen¹




2010: primo studio che correlava la diversità tra microbiota tra persone affette da DMT2 e controlli sani

Firmicutes ridotti con aumento dei Bacteroidetes e dei Proteobacteria (gram-) con aumento della sintesi di PLS

il rapporto bacteroides/firmicutes si correla in modo positivo e significativo con la ridotta tolleranza glicidica

Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis

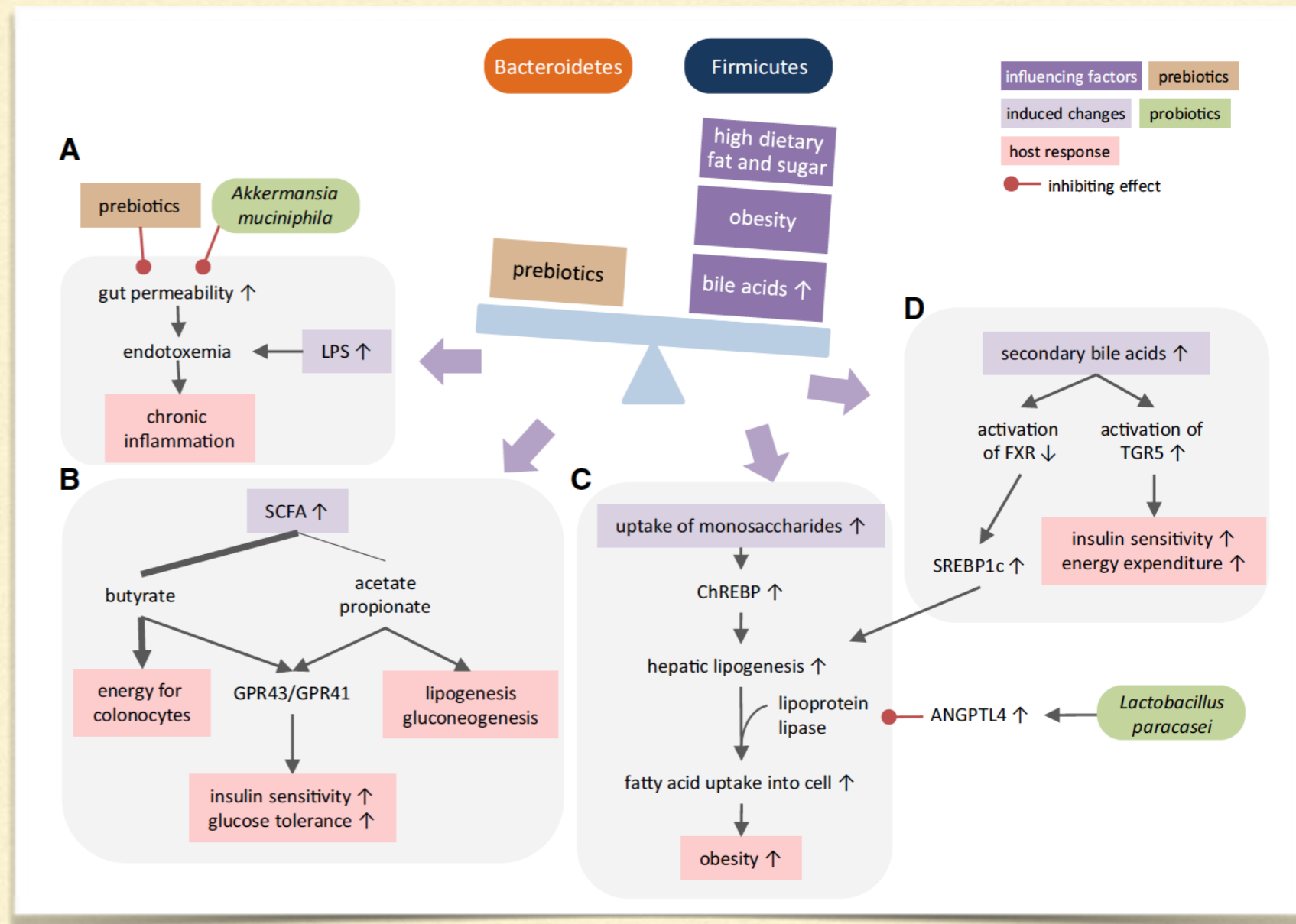
Cellular and Molecular Life Sciences

G. Adrienne Weiss¹ · Thierry Hennot¹ 

Published online: 28 March 2017

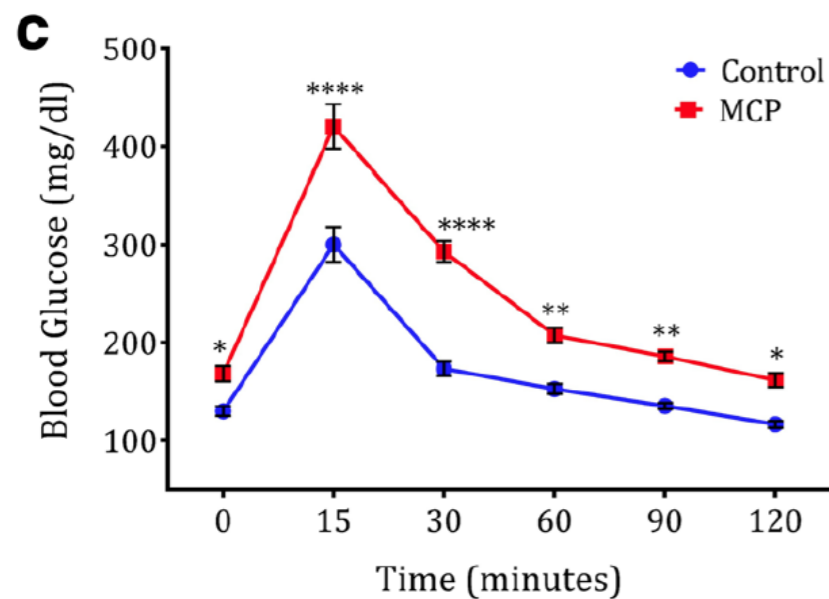
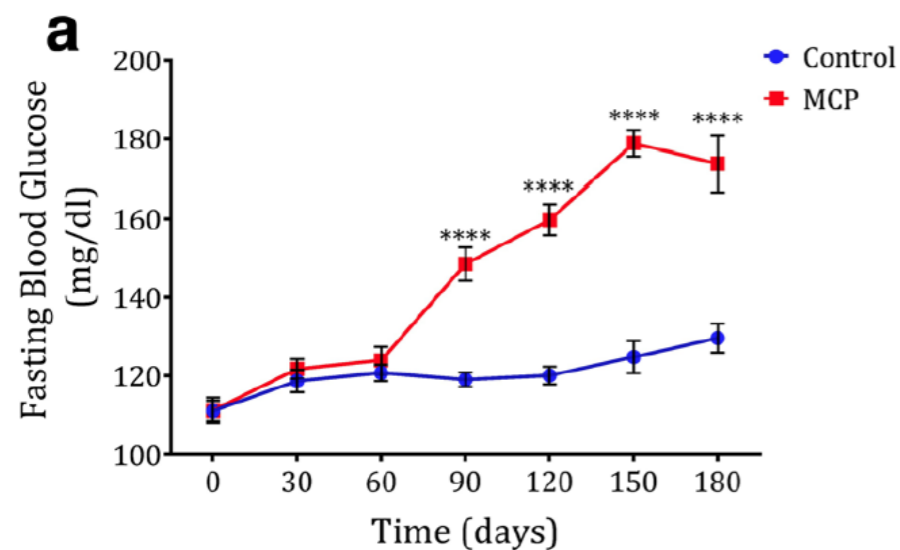
Ambiente, Cibo (quantità e composizione), Farmaci agiscono sulla biodiversità microbionica

effetti diversi a seconda del fattore preso in esame



Gut microbial degradation of organophosphate insecticides induces glucose intolerance *via* gluconeogenesis

Velmurugan et al. *Genome Biology* (2017) 18:8



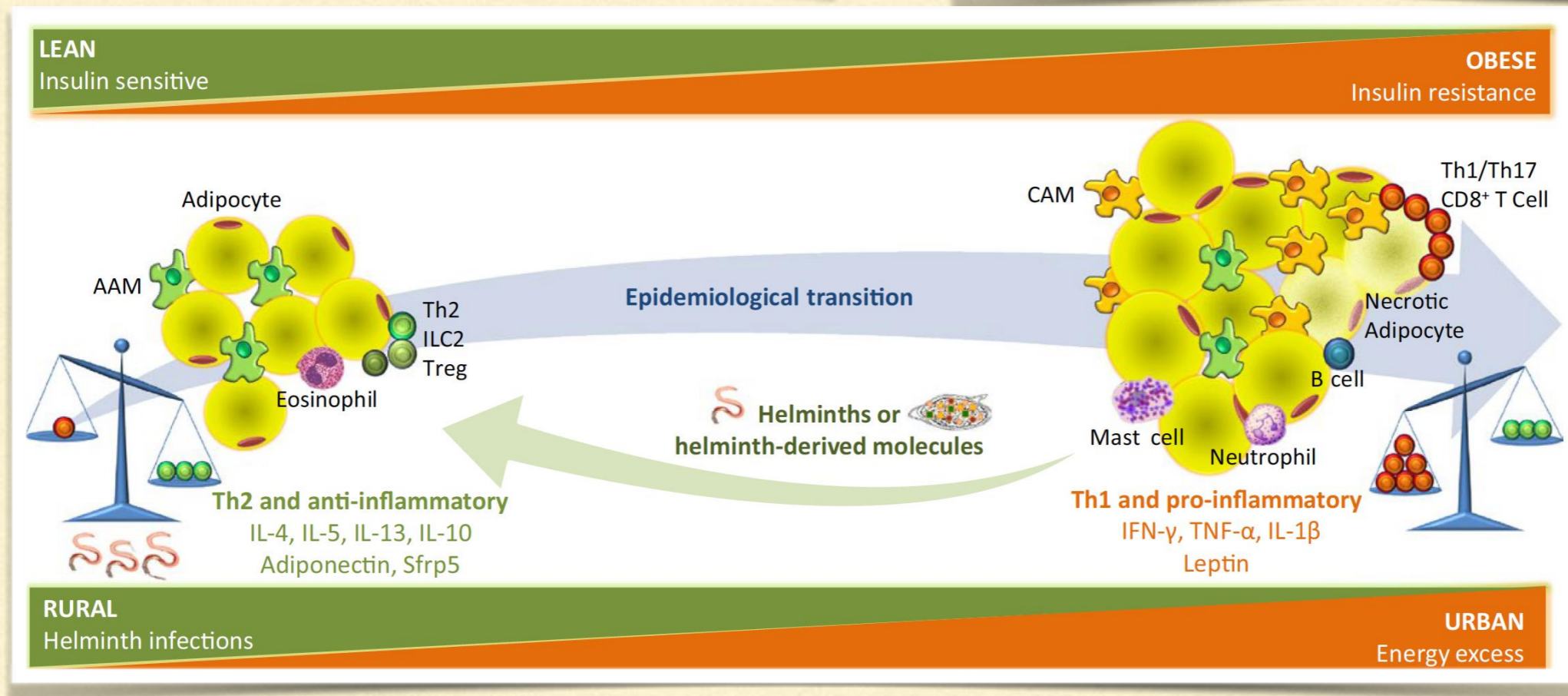
la somministrazione di insetticidi organofosforici tramite acqua a topi induceva incremento del FBG e di una risposta patologica all'OGTT.

Queste risposte alla somministrazione di organofosforici permaneva anche nei topi con trapianto fecale

Helminths, hygiene hypothesis and type 2 diabetes

K. de Ruiter^{1*} | D. L. Tahapary^{1,2*} | E. Sartono¹ | P. Soewondo² | T. Supali³ |
J. W. A. Smit^{4,5} | M. Yazdanbakhsh¹

Parasite Immunology. 2017;39:e12404.
<https://doi.org/10.1111/pim.12404>



gli elminti, gli schistosomi e i nematodi sono i più comuni parassiti intestinali

gli elminti stimolano l'attivazione dei CD4 T Helper

DIABETE MELLITO TIPO 1

TEORIE, IPOTESI, ...

LEAKY GUT HYPOTHESIS: aumento della permeabilità intestinale.

Vaarala. Leaking gut in type 1 diabetes. 2008

HYGIENE HYPOTHESIS: perdita di interazione tra il microbiota e mondo esterno da eccesso di igiene. Bach. The Hygiene hypothesis: an explanation for the increased frequency of insulin -dependent diabetes.

2012

OLD FRIENDS HYPOTHESIS: l'alterazione della coabitazione storica comporta uno sbilanciamento dell'omeostasi intestinale e dell'educazione immunitaria. Rook. Microbes, immunoregulation, and the gut. 2005

PERFECT STORM HYPOTHESIS: sintesi delle due teorie leaky gut e old friends. Vaarala. The “perfect storm” for type 1 diabetes. the complex interplay between intestinal microbiota, gut permeability, and mucosal immunity. 2008

DIABETE MELLITO TIPO 1

Incidenza in aumento dal post guerra mondiale, come anche la celiachia (Kondrashova A. et al. APMIS 121, 478-493- 2013)

Costante abbassamento dell'età di insorgenza

I bambini migranti assumono lo stesso rischio dei bambini autoctoni (Atkinson MA et al. Lancet. 2014;383(9911):69-82)

Solo il 3-7% dei bambini con HLA predisponente sviluppa DMT1

CANDIDATE RISK FACTORS FOR ISLET AUTOIMMUNITY

THE LANCET



POSSIBLE MITIGATING FACTORS



VITAMIN D

Immune system regulation



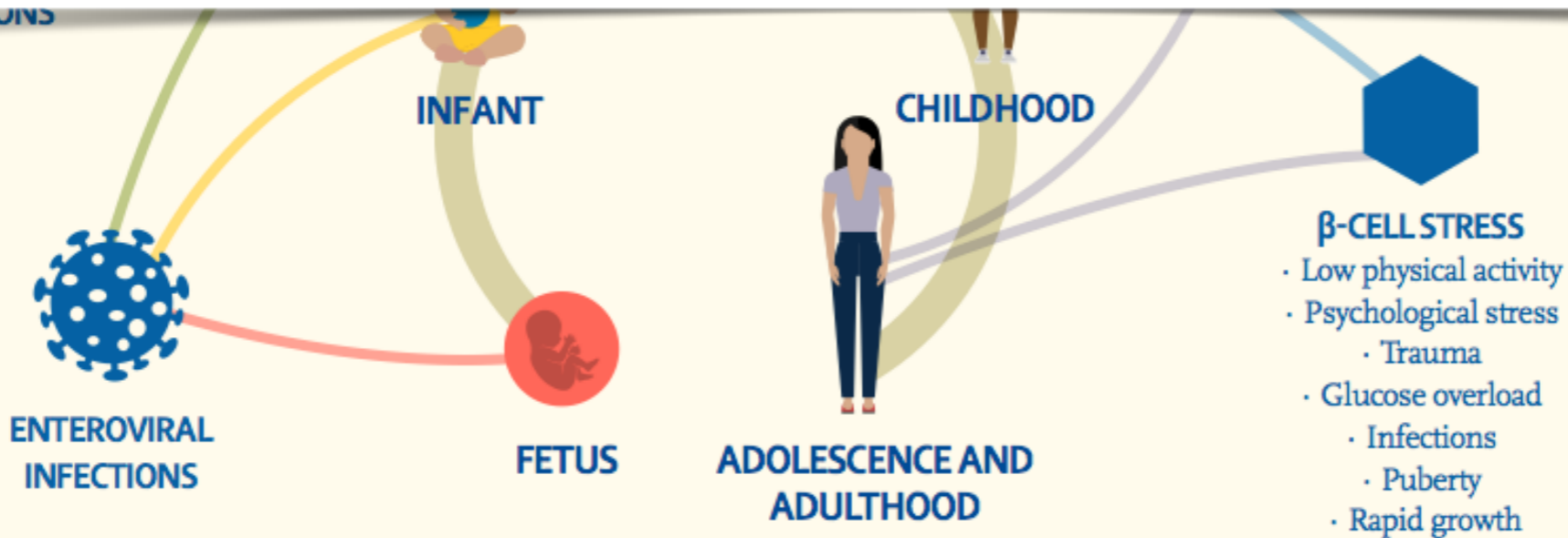
BREASTFEEDING

A child who is still breastfeeding at the time of introduction to cereals or gluten has a reduced risk of islet autoimmunity



POLYUNSATURATED FATTY ACIDS

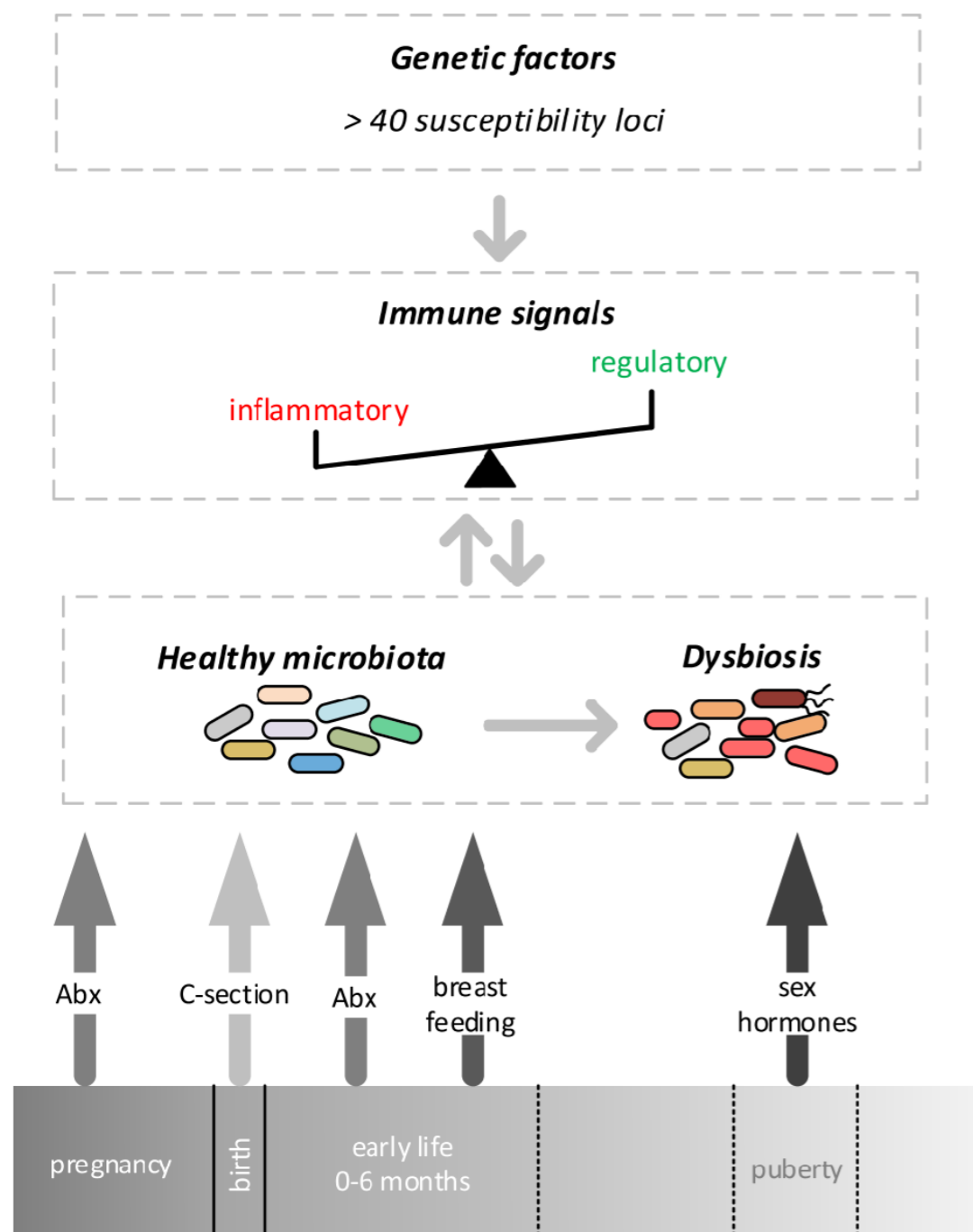
Omega-3 fatty acids lower the risk



Immune recognition and response to the intestinal microbiome in type 1 diabetes

A. Paun et al. / Journal of Autoimmunity 71 (2016) 10–18

Alexandra Paun^{a,1}, Christopher Yau^{a,b,1}, Jayne S. Danska^{a,b,c,*}



Incremento
bacteroidetes/firmicutes

minor stabilità del microbiota?

nei topi NOD le femmine
sviluppano il DMT1 prima e in
maggiore proporzione vs i maschi
(il trapianto m-f è protettivo)

la castrazione abolisce la
protezione nei maschi e nelle
femmine trapiantate

Antibiotics, gut microbiota, environment in early life and type 1 diabetes

Pharmacological Research 119 (2017) 219–226

Youjia Hu^a, F. Susan Wong^b, Li Wen^{a,*}

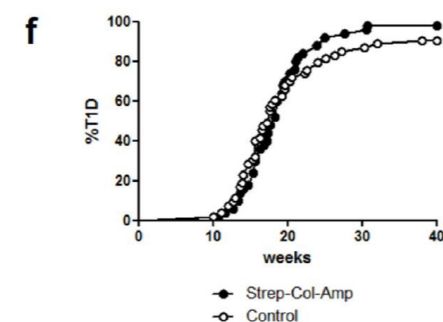
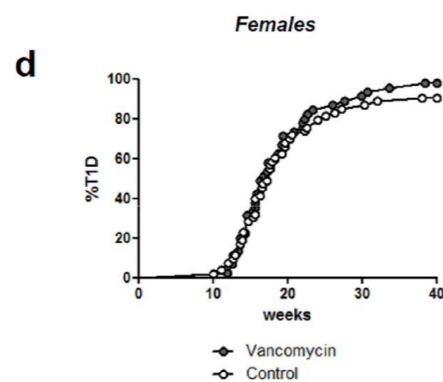
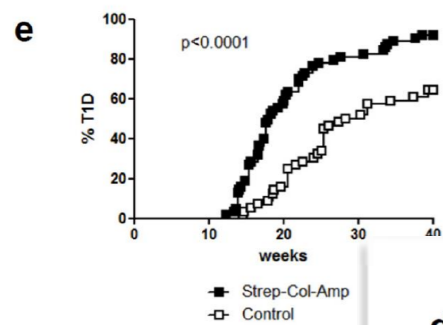
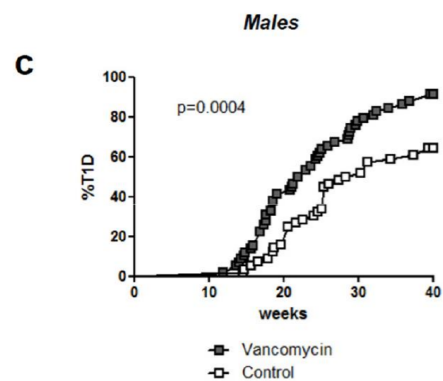
Trattamenti antibiotici in epoca pre natale hanno effetti diversi sui topi NOD (proteggono/stimolano), i trattamenti nel post natale sembra che abbiano scarsa influenza

trapianti fecali possono restaurare un microbiota “sano” e ribilanciare l’omeostasi intestinale nei topi.

L’uso dei probiotici, prebiotici e simbiotici in concomitanza all’uso degli antibiotici come protettivi per il microbiota non è ancora stato definito in modo chiaro (estrema varietà e quantità e caratteristiche di ciascun prodotto usato nei vari studi).

Antibiotics in Early Life Alter the Gut Microbiome and Increase Disease Incidence in a Spontaneous Mouse Model of Autoimmune Insulin-Dependent Diabetes

Sophie Candon^{1,2,3}, Alicia Perez-Arroyo^{1,2,3}, Cindy Marquet^{1,2,3}, Fabrice Valette^{1,2,3}, Anne-Perrine Foray^{1,2,3}, Benjamin Pelletier^{1,2,3}, Cristian Milani⁴, Marco Ventura⁴, Jean-François Bach^{1,2,3}, Lucienne Chatenoud^{1,2,3*}



Topi NOD trattati con vancomicina o con streptomina, colistina e ampicillina.

Aumento di DMT1 solo in tipo maschi e non nelle femmine

la vancomicina induce un cambiamento del microbiota diverso dall'associazione di streptomina, ampicillina e colistina che inducono completa ablazione del microbiota

TEDDY STUDY

Association of Early Exposure of Probiotics and Islet Autoimmunity in the TEDDY Study

JAMA Pediatr. 2016 January 1; 170(1): 20–28.

6 centri (Finlandia, Svezia, Germania, Colorado, Washington, Georgia/Florida)

Bambini con genotipo ad alto rischio

grande variabilità nella composizione e diversità microbiotica

i bambini ad alto rischio avevano similitudini intercontinentali e delle differenze intracontinentali

i bambini finlandesi e del Colorado presentavano scarsa differenziazione microbiotica. Quelli svedesi avevano un microbiota più simile ai bambini dello stato di Washington.

uso di probiotici nei primi 27 giorni di vita ha comportato una riduzione del rischio (-60%) di sviluppo di autoimmunità solo per il genotipo DR3/4 e non per altri genotipi

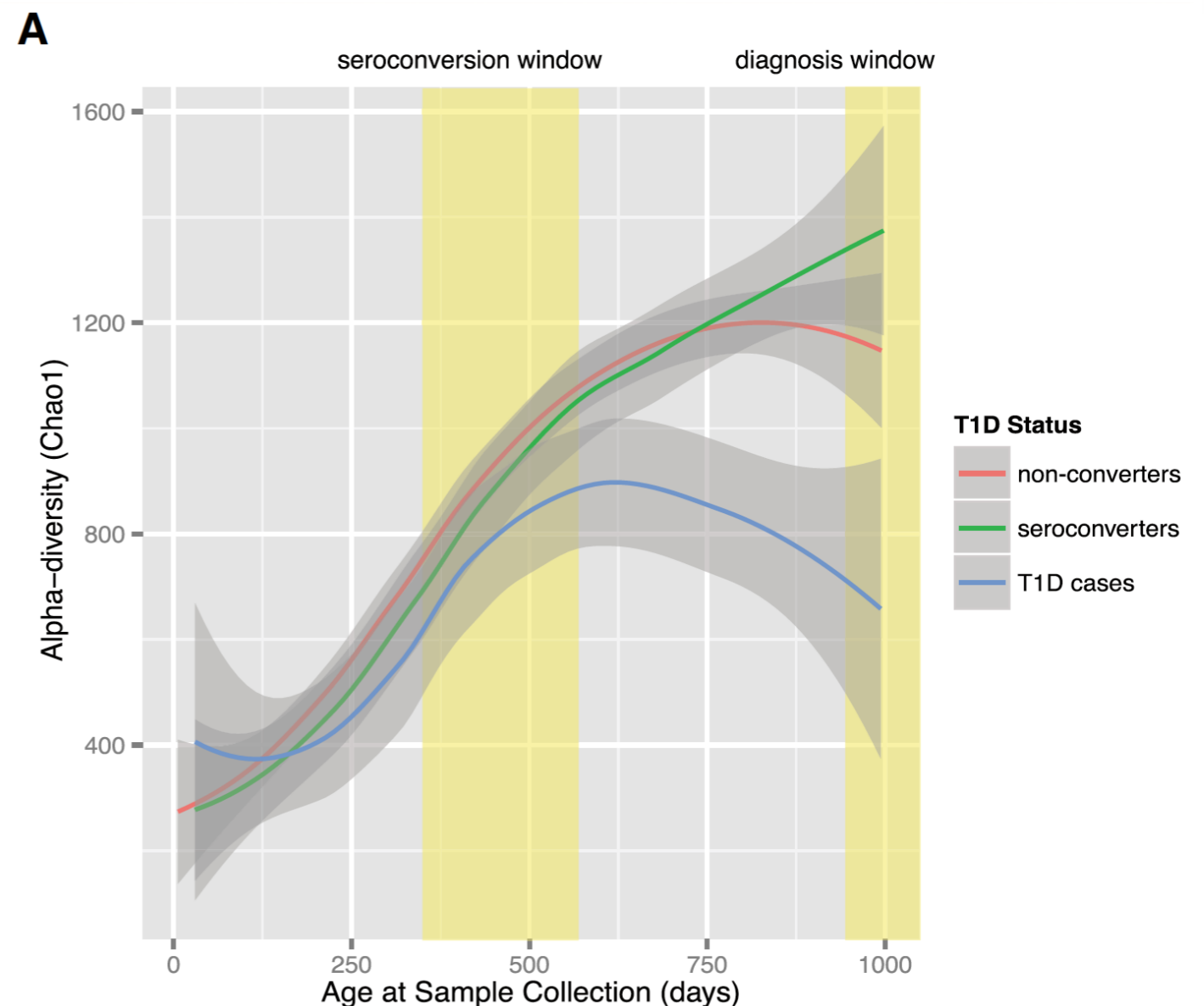
The Dynamics of the Human Infant Gut Microbiome in Development and in Progression toward Type 1 Diabetes

Cell Host & Microbe 17, 260–273, February 11, 2015

Riduzione della diversità nel microbiota nei DMT1 vs sieroconvertiti e non convertiti

Diversità che compare non prima della malattia ma durante/dopo la sieroconversione (+ ad almeno 2 dei 5 Ab studiati)

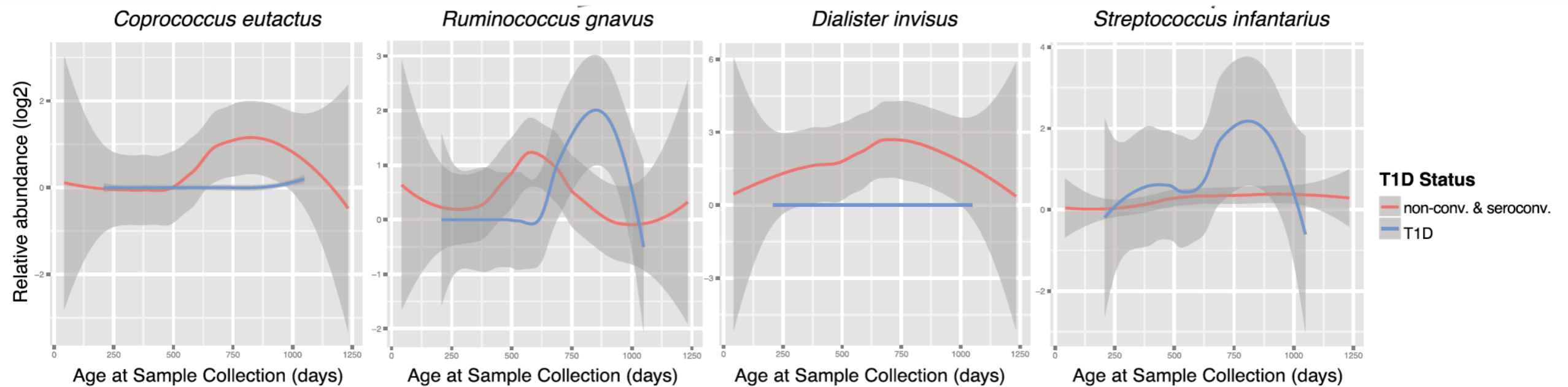
alti livelli di bacteroides e strepcocchi negli estoni vs finlandesi



Aleksandar D. Kostic,^{1,2,3} Dirk Gevers,¹ Heli Siljander,^{4,5} Tommi Vatanen,^{1,6} Tuulia Hyötyläinen,^{7,11} Anu-Maaria Hämäläinen,⁹ Aleksandr Peet,¹⁰ Vallo Tillmann,¹⁰ Päivi Pöhö,^{8,11} Ismo Mattila,^{7,11} Harri Lähdesmäki,⁶ Eric A. Franzosa,³ Outi Vaarala,⁵ Marcus de Goffau,¹² Hermie Harmsen,¹² Jorma Ilonen,^{13,14} Suvi M. Virtanen,^{15,16,17} Clary B. Clish,¹ Matej Orešič,^{7,11} Curtis Huttenhower,^{1,3} Mikael Knip,^{4,5,18,19,23} on behalf of the DIABIMMUNE Study Group,²² and Ramnik J. Xavier^{1,2,20,21,23,*}

The Dynamics of the Human Infant Gut Microbiome in Development and in Progression toward Type 1 Diabetes

Cell Host & Microbe 17, 260–273, February 11, 2015



i sieroconvertiti e i non convertiti avevano una minore variazione e abbondanza di alcuni tipi di batteri vs coloro che sono diventati DMT1

Aleksandar D. Kostic,^{1,2,3} Dirk Gevers,¹ Heli Siljander,^{4,5} Tommi Vatanen,^{1,6} Tuulia Hyötyläinen,^{7,11} Anu-Maaria Hämäläinen,⁹ Aleksandr Peet,¹⁰ Vallo Tillmann,¹⁰ Päivi Pöhö,^{8,11} Ismo Mattila,^{7,11} Harri Lähdesmäki,⁶ Eric A. Franzosa,³ Outi Vaarala,⁵ Marcus de Goffau,¹² Hermie Harmsen,¹² Jorma Ilonen,^{13,14} Suvi M. Virtanen,^{15,16,17} Clary B. Clish,¹ Matej Orešič,^{7,11} Curtis Huttenhower,^{1,3} Mikael Knip,^{4,5,18,19,23} on behalf of the DIABIMMUNE Study Group,²² and Ramnik J. Xavier^{1,2,20,21,23,*}

The intestinal proteome of diabetic and control children is enriched with different microbial and host proteins

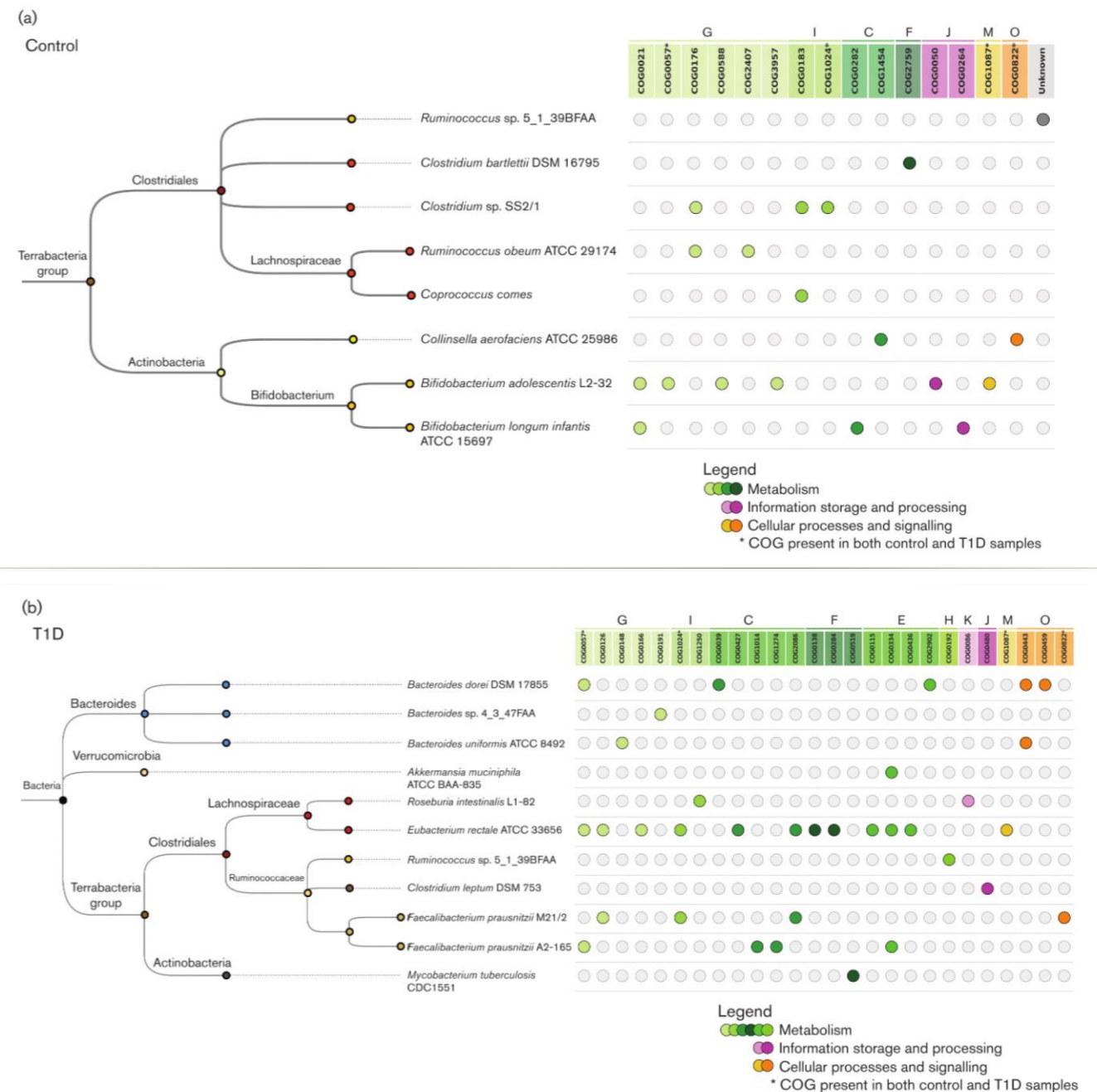
Elsa Pinto,¹ Marisol Anselmo,² Manuela Calha,² Andrew Bottrill,³ Isabel Duarte,¹ Peter W. Ar
 Maria L. Faleiro^{1,*}

RESEARCH ARTICLE

Pinto *et al.*, *Microbiology* 2017;163:161–174
 DOI 10.1099/mic.0.000412

DMT1: proteine derivanti soprattutto dai clostridi (fila firmicutes) e dai bacteroides

Controlli: proteine derivanti dai bifidobatteri

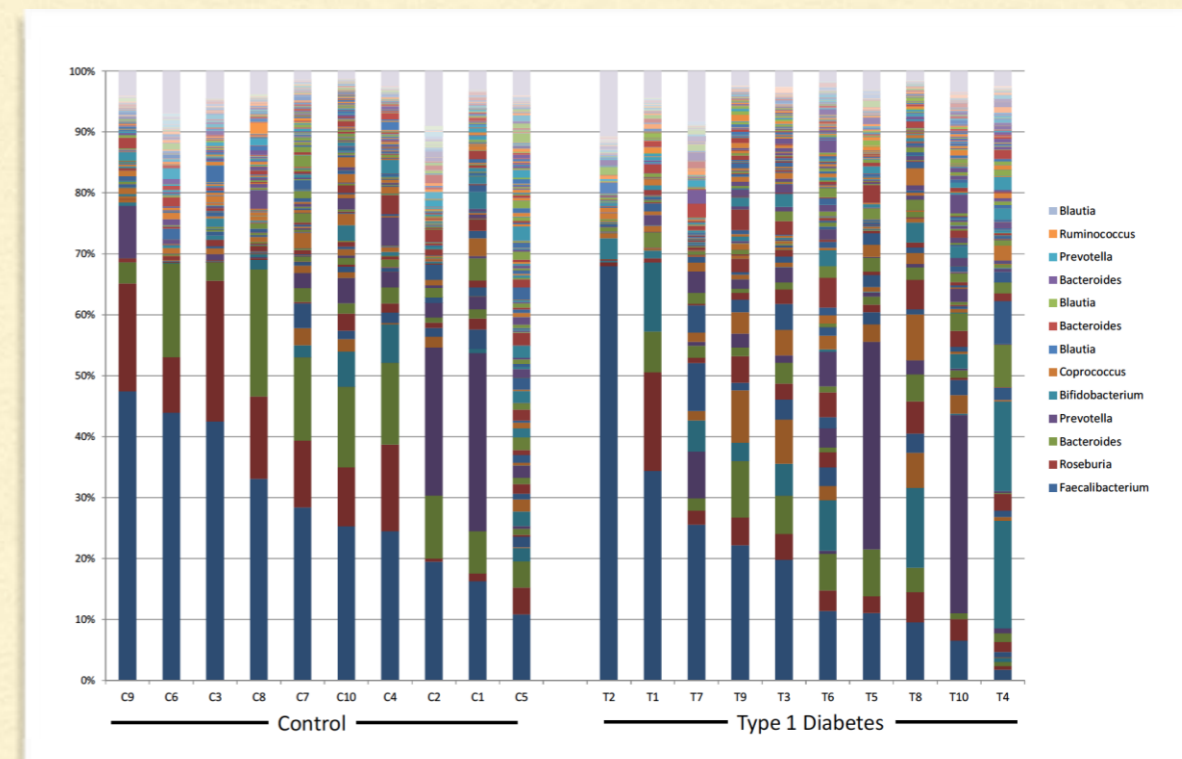


Gut microbiota of Type 1 diabetes patients with good glycaemic control and high physical fitness is similar to people without diabetes: an observational study

Diabet Med. 2017 Jan;34(1):127-134. doi: 10.1111/dme.13140. Epub 2016 May 14.

C. J. Stewart^{1,2}, A. Nelson¹, M. D. Campbell^{1,3}, M. Walker⁴, E. J. Stevenson^{1,4}, J. A. Shaw⁴, S. P. Cummings¹ and D. J. West^{1,4}

DMT1 da più di 5 aa, senza complicanze con buon (?) compenso (HbA1c < 8%) e alti livelli di attività fisica NON presentano differenze del microbiota rispetto ai controlli senza DMT1



Studio su pochi pazienti (10)

elevate presenza di bacteroides (controlli > DMT1)

Variation in Microbiome LPS Immunogenicity Contributes to Autoimmunity in Humans

Cell 165, 842–853, May 5, 2016 ©2016

i finnici e gli estoni hanno un microbioma differente vs i russi

222 bambini (74 per ogni paese) seguiti dai 0 ai 3 anni

in Estonia l'incidenza di DMT1 è incrementata da livelli russi a livelli finnici

DIABEIMMUNE STUDY



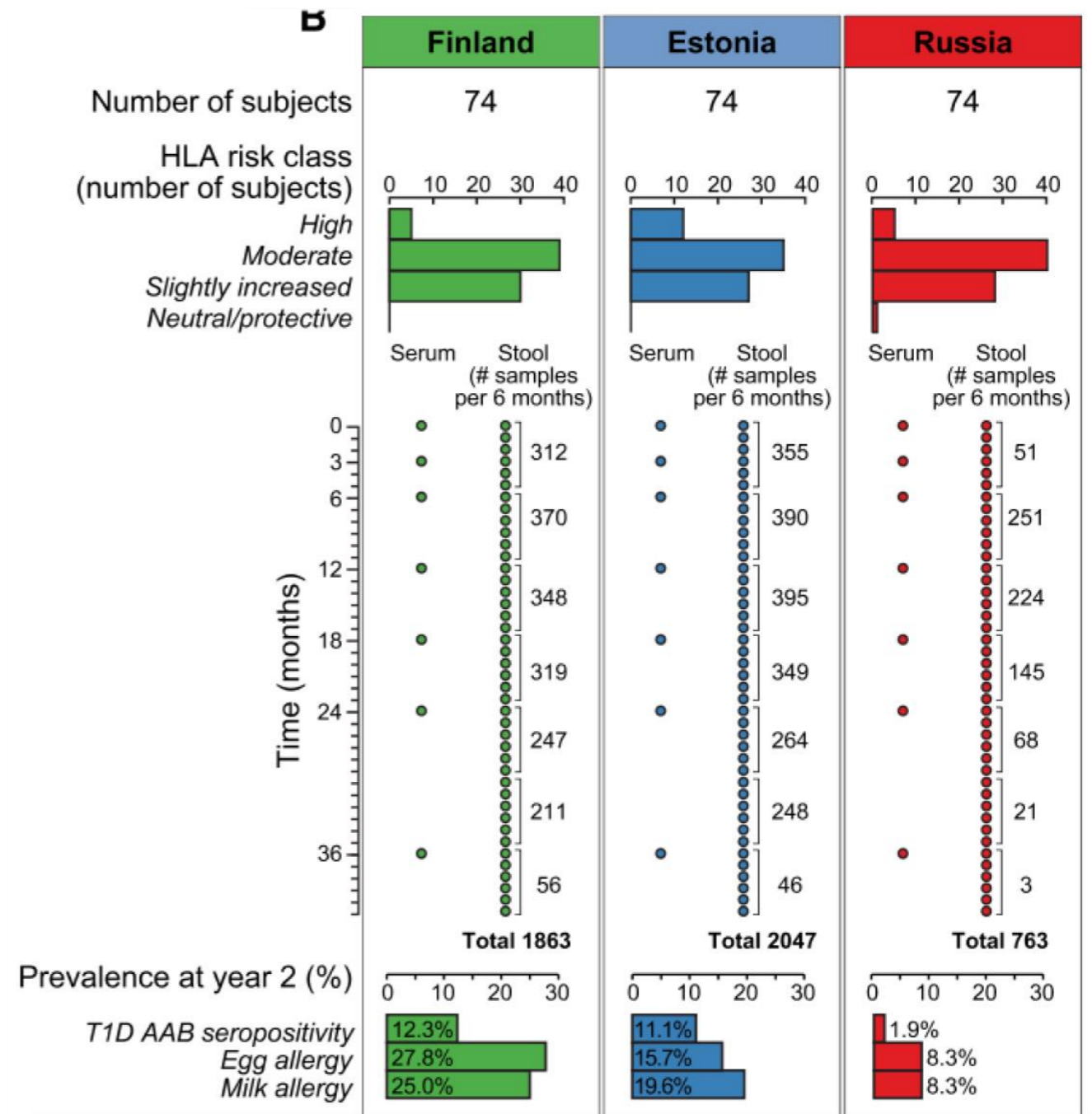
Variation in Microbiome LPS Immunogenicity Contributes to Autoimmunity in Humans

Cell 165, 842–853, May 5, 2016 ©2016

stessa classe di rischio
HLA

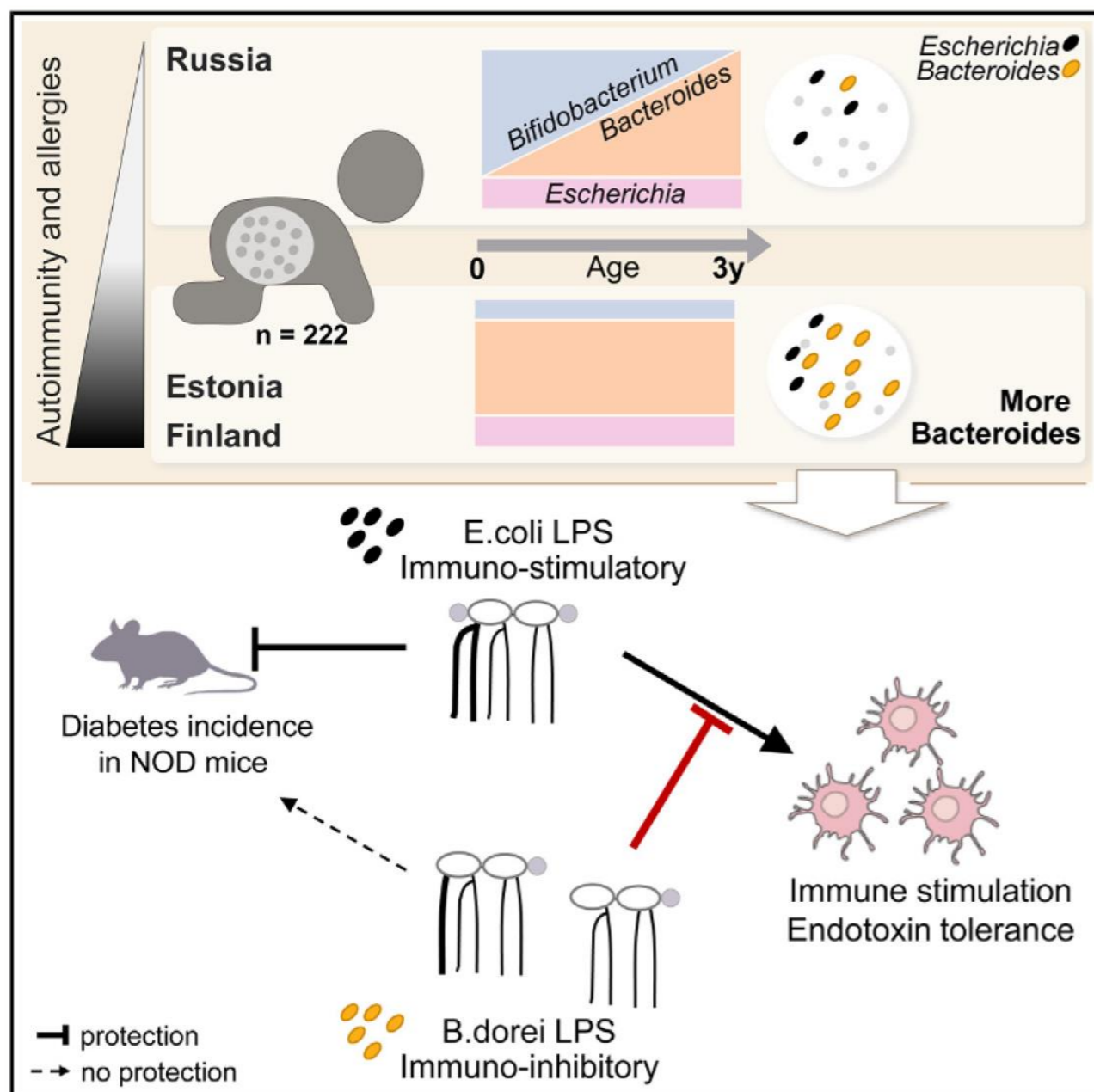
Simili i finnici e gli estoni
come sieropositività e
allergie

Nettamente più basse nei
russi



Variation in Microbiome LPS Immunogenicity Contributes to Autoimmunity in Humans

Cell 165, 842–853, May 5, 2016 ©2016

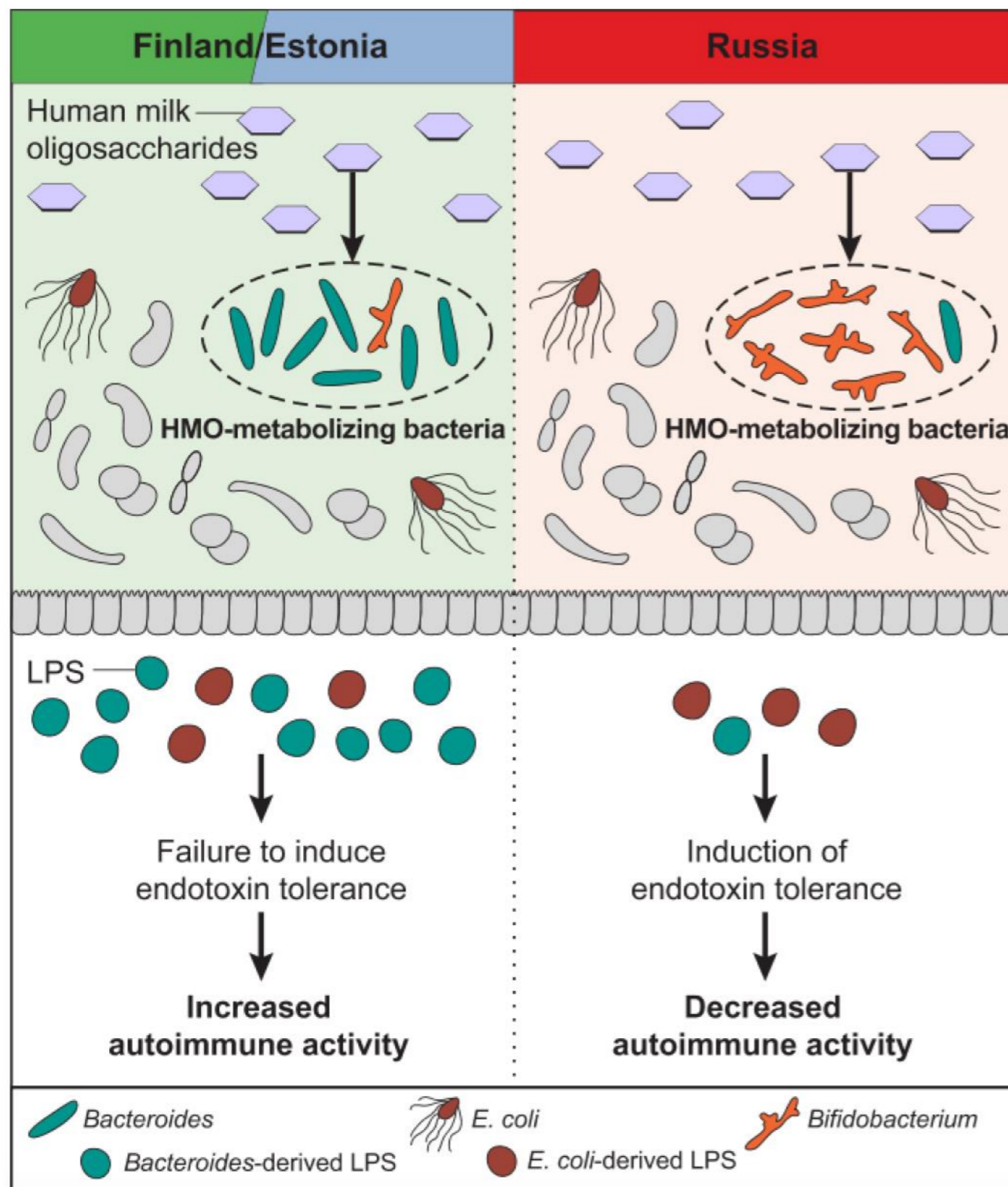


nei finnici ed estoni netta prevalenza di *Bacteroides* con produzione di LPS con capacita di inibire la stimolazione del sistema immune con ridotta educazione del sistema immunitario. Il trapianto non protegge i topi NOD dal DMT1

LPS da *E. coli* stimola la tolleranza alle endotossina e diminuisce l'incidenza di DMT1 in topi NOD

Variation in Microbiome LPS Immunogenicity Contributes to Autoimmunity in Humans

Cell 165, 842–853, May 5, 2016 ©2016



la metabolismo degli oligosaccaridi del latte bovino da differenti tipi batterici può indurre una modulazione differente dell'educazione del sistema immunitario

IN PRINCIPIO ERA...



Maternal health and the placental microbiome

Elise Pelzer ^{a, *}, Luisa F. Gomez-Arango ^{b, c}, Helen L. Barrett ^{b, c, d}, Marloes Dekker Nitert ^{b, e}

la placenta, il feto e il meconio non sono sterili

Dominano i lactobacilli

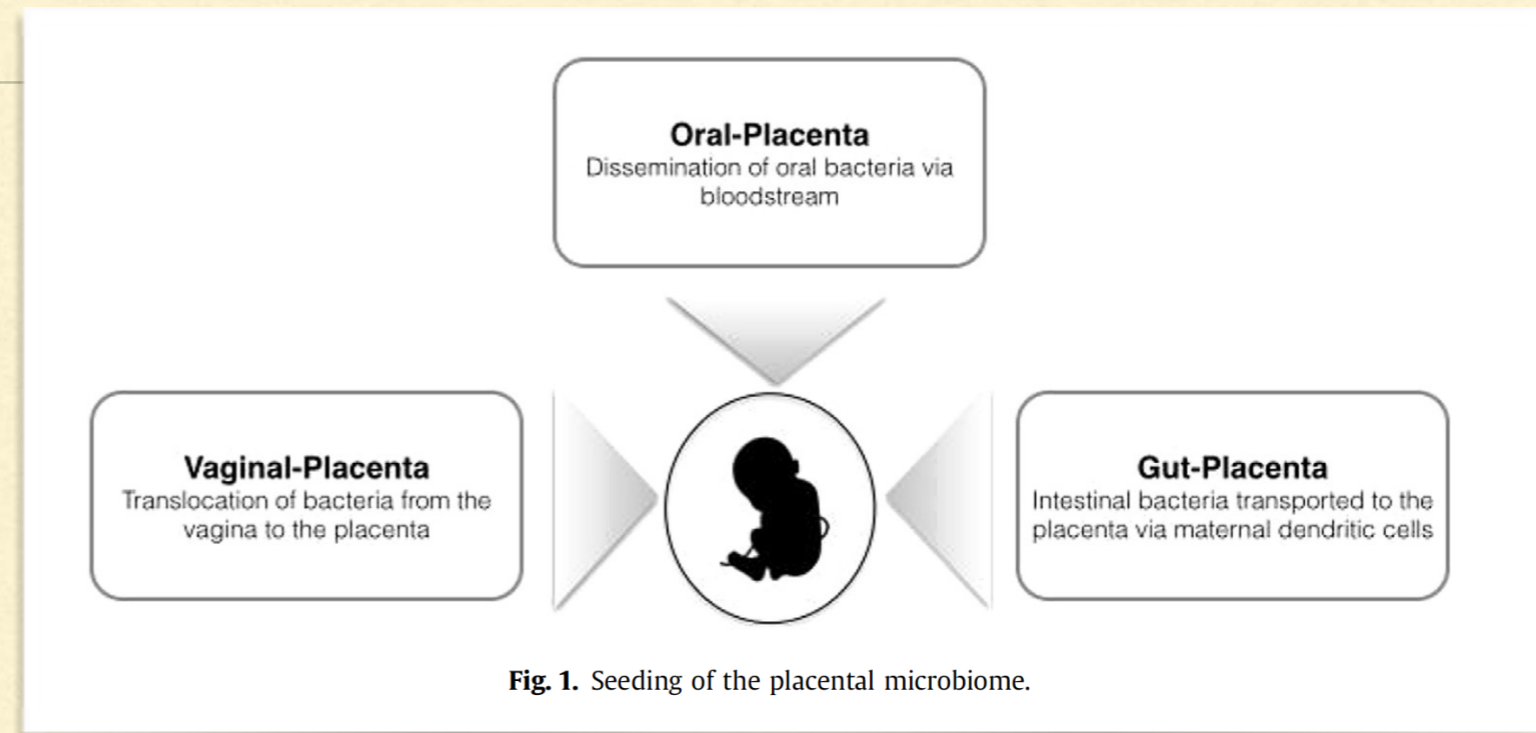


Fig. 1. Seeding of the placental microbiome.

il microbiota si stabilizza con l'avanzare della gravidanza

Probabilmente implicato nella prevenzione del parto pretermine

il microbiota materno stimola in modo precoce il sistema immunitario del feto

Maternal health and the placental microbiome

Elise Pelzer ^{a, *}, Luisa F. Gomez-Arango ^{b, c}, Helen L. Barrett ^{b, c, d}, Marloes Dekker Nitert ^{b, e}

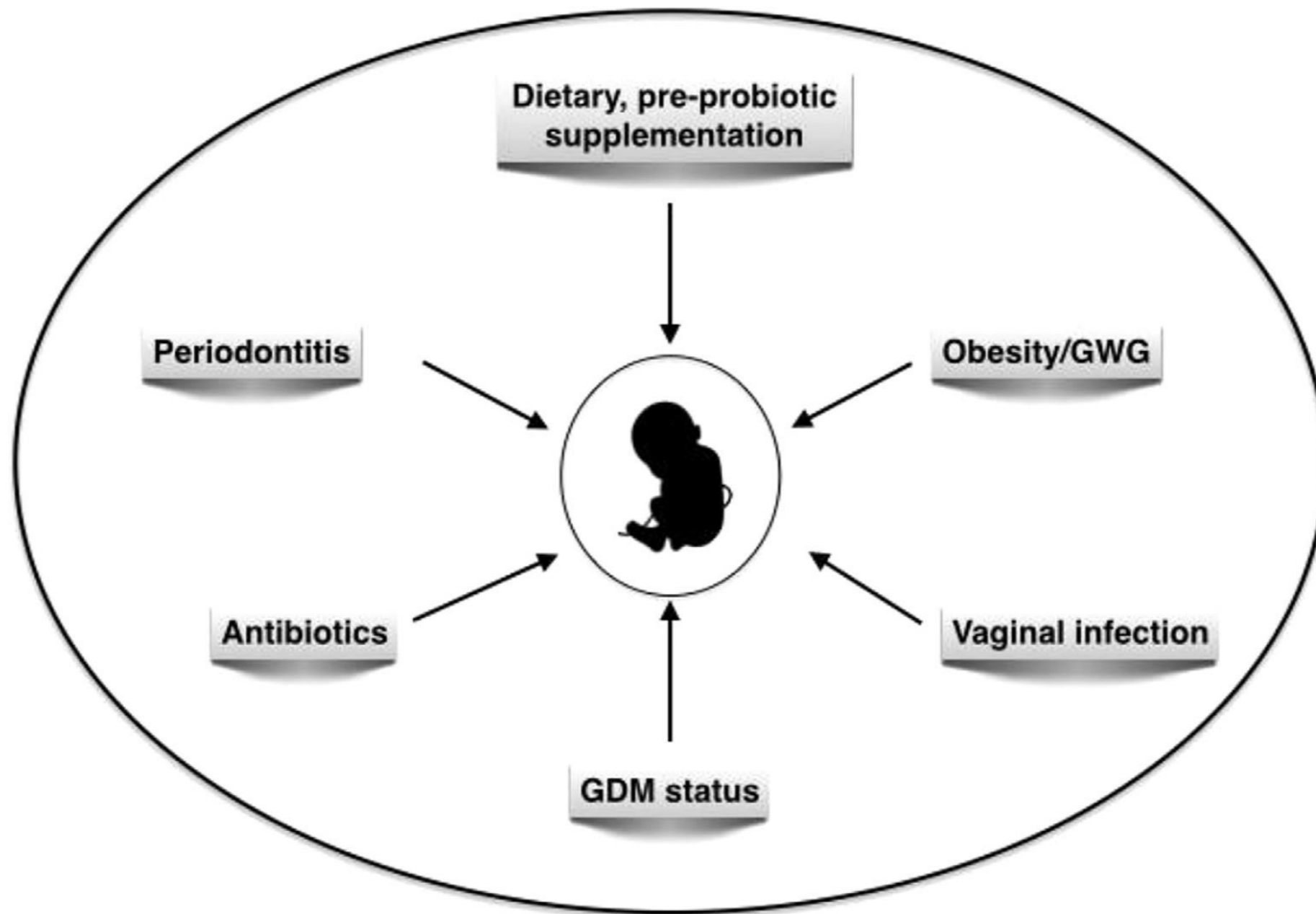


Fig. 2. Factors changing the composition of the placental microbiome.

Microbial transmission from mothers with obesity or diabetes to infants: an innovative opportunity to interrupt a vicious cycle

Taylor K. Soderborg¹ • Sarah J. Borengasser² • Linda A. Barbour^{3,4} •
Jacob E. Friedman^{1,3,5}

Diabetologia (2016) 59:895–906

HFD (dieta ad alto tenore di grassi) ↓
diversità del microbiota del nascituro

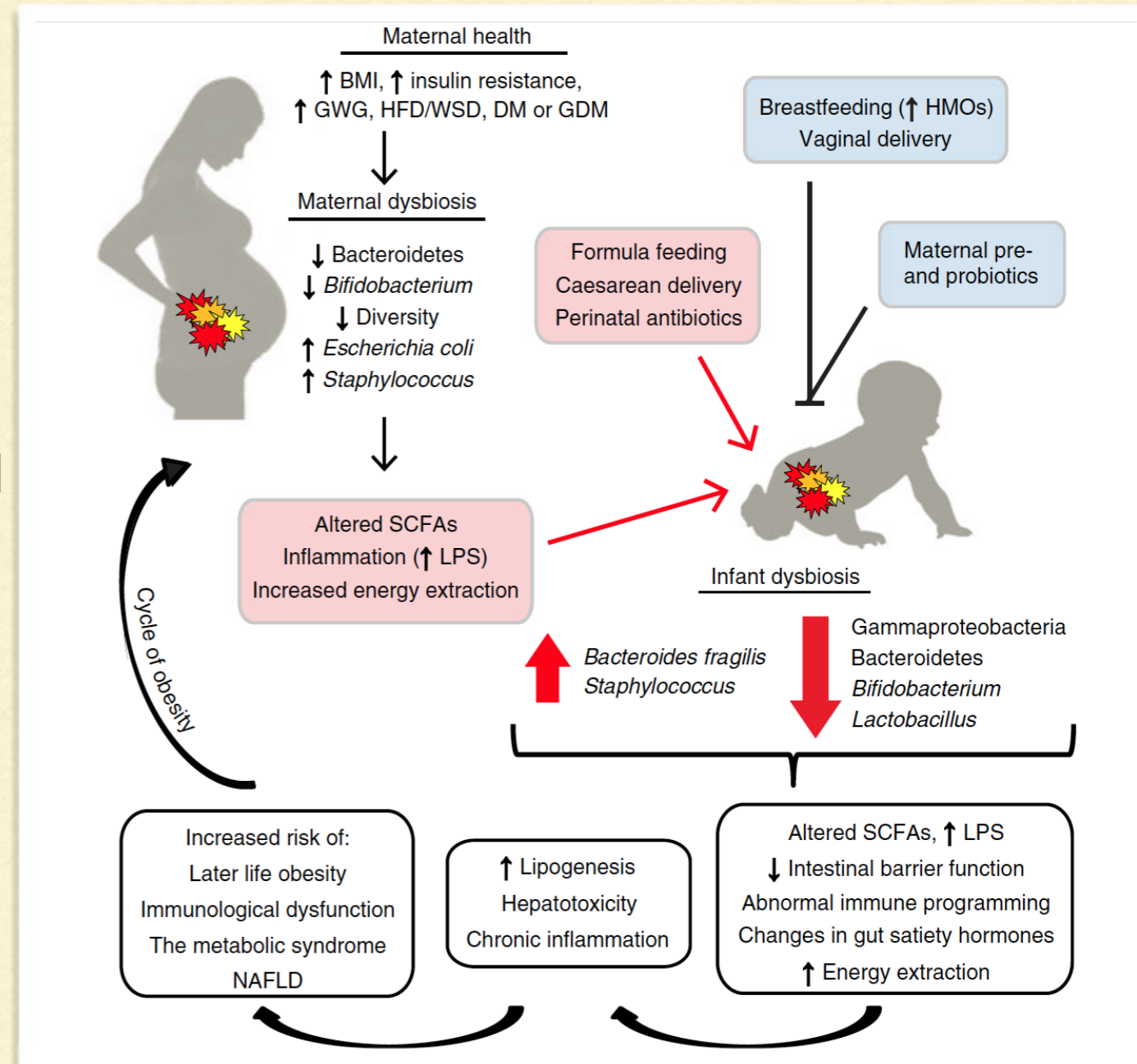
il microbiota cambia a seconda dei
trimestri

Trt con antibiotici durante la (2° e 3°
trimestre) è collegato con un aumento del
rischio di obesità del 84% a 7 anni di età

oligosaccaridi del latte umano (HMO)
vengono metabolizzati dal microbiota e
sono considerati prebiotici

l'allattamento ↓ rischio obesità

il parto cesareo ↑ 20% rischio DMT1



From bugs to beta cells

Zhang and Hesselson. eLife 2016;5:e23065.

Certain microbes in the intestine secrete protein that stimulates the proliferation of beta cells in the pancreas during development.

nel pesce zebra il microbiota sintetizza una proteina (Beta cellule espansione factor A: BefA) che stimola la sintesi di beta cellule durante lo sviluppo embrionale.









nel pesce zebra germ free le beta cellule sono fortemente ridotte

Nell'uomo esiste una BefA che stimola nel pesce zebra la sintesi di beta cellule nel periodo embrionale.

The Role of the Immune System in Metabolic Health and Disease

Cell Metabolism 25, March 7, 2017 509

Niv Zmora,^{1,2,3,4} Stavros Bashiardes,^{1,4} Maayan Levy,^{1,4} and Eran Elinav^{1,*}

	PREGNANCY / EMBRYONIC LIFE	INFANCY	ADULT	ELDERLY
Physiologic Conditions				
Immunity	<ul style="list-style-type: none"> • Mother (3rd Trimester): IFN-γ, IL-2, IL-6, TNF-α↑ 	<ul style="list-style-type: none"> • Infant: <ul style="list-style-type: none"> - Ig production - Inflammation↓ - Healthy Microbiome • Milk: IL-1, TNF-α, IL-6, IL-10, IL-18, MCP-1 	<ul style="list-style-type: none"> • Adipose tissue: <ul style="list-style-type: none"> - Th2 cells - Tregs, eosinophils, M2 MΦ IL-10, IL-4, IL-13 	<ul style="list-style-type: none"> • TNF-α, IL-6↑ \Rightarrow NFκB↑ • NLRP3 inflammasome activation, autophagy↓ HPA↑, Cortisol↑
Metabolism		Weight gain, bone maturation Liver, muscle, brain metabolism Insulin sensitivity	Insulin sensitivity	Insulin resistance, atherosclerosis
Pathologic Conditions				
Immunity	<ul style="list-style-type: none"> • Mother: <ul style="list-style-type: none"> - CRP, IL-6↑ - Adipose tissue: CD68+ MΦ, TNF-α, IL-6, IL-18 • Placenta: <ul style="list-style-type: none"> - TLR4↑ - IL-1β, IL-6, IL-8, MCP-1, CXCR-2↑ • Embryo: <ul style="list-style-type: none"> - IL-1, TNF-α, IL-6↑ - Adipose tissue: CD68+ MΦ, TNF-α↑, CCR2↑, GLUT-4↓ - Liver: Hepatic steatosis, lipogenesis↑, FFA oxidation↓, ROS↑, altered hepatic immunity 	<ul style="list-style-type: none"> • Inflammation↑ • CD163↑, iNKT↓, TNF-α↑ IL-6↑, IgG↑, IgA↑ • Adipose tissue: <ul style="list-style-type: none"> - TLR↑ - Leptin↑, adiponectin↓ • HPA activation, microgliosis • Hypothalamic TLR4, IL-6, NF-κB↑ • Milk: TGF-β2↓, sCD14↓, IL-6↓ 	<ul style="list-style-type: none"> • TNF-α, IL-6, IL-1β, CCL2, CRP↑ \Rightarrow NF-κB↑, JNK↑ • Adipose tissue: <ul style="list-style-type: none"> - ATM↑ - MCP-1, LTB4↑, M1 MΦ↑, Tregs↓, Teff↑, B cells↑, mast cells↑, eosinophils↓ - IL-4↓ - Adiponectin↓, leptin↑, lipolysis↑, FFA↑, TG synthesis↓ 	<ul style="list-style-type: none"> • TNF-α↑, IL-6↑, IL-8↑, CRP↑
Metabolism	Childhood obesity, HTN, insulin resistance, T2DM	Insulin resistance	Insulin resistance	Sarcopenia

Culturing of 'unculturable' human microbiota reveals novel taxa and extensive sporulation

Hilary P. Browne^{1*}, Samuel C. Forster^{1,2,3*}, Blessing O. Anonye¹, Nitin Kumar¹, B. Anne Neville¹, Mark D. Stares¹, David Goulding⁴ & Trevor D. Lawley¹

26 MAY 2016 | VOL 533 | NATURE | 543

il microbiota umano è popolato da batteri strettamente anaerobi

Circa il 50-60% dei batteri del microbiota di una persona sana possono produrre spore resistenti nell'ambiente esterno

Possibile trasmissione host to host che può influenzare la l'ereditarietà del microbiota



Grazie per l'attenzione

riccardo_fornengo@yahoo.it