

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ
ΔΠΜΣ ΒΑΣΙΚΩΝ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ



Διπλωματική εργασία

**Θέμα: «Εντερικό μικροβίωμα και αντιδιαβητική θεραπεία στον
σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2: Προοπτική για εξατομίκευση»**

ΜΑΡΙΑ ΧΑΣΟΓΙΑ
ΦΑΡΜΑΚΟΠΟΙΟΣ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΦΟΙΤΗΤΡΙΑ ΔΠΜΣ ΒΑΣΙΚΩΝ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΩΝ
ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ, 2025

*“Να πιστεύεις στα όνειρα, γιατί σ’ αυτά είναι
κρυμμένη η πύλη της αιωνιότητας”*

Χαλίλ Γκιμπράν

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η ολοκλήρωση της παρούσας μεταπτυχιακής διπλωματικής εργασίας σηματοδοτεί και την ολοκλήρωση του μεταπτυχιακού κύκλου σπουδών μου στο Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων. Κατά την διάρκεια των σπουδών αλλά και της συγγραφής της εργασίας υπήρξαν άνθρωποι που με βοήθησαν και συνέβαλλαν καθοριστικά ώστε να ολοκληρώσω το μεταπτυχιακό μου. Στο σημείο αυτό, θα ήθελα να ευχαριστήσω έναν προς έναν όλους αυτούς που με στήριζαν έμπρακτα .

Αρχικά, θα ήθελα να εκφράσω τις θερμότερες ευχαριστίες μου στον καθηγητή και επιβλέποντα της διπλωματικής μου εργασίας κο. Λεονταρίτη Γεώργιο, Επίκουρο Καθηγητή Φαρμακολογίας, για την αμέριστη βοήθειά του, την καθοδήγηση και τις εποικοδομητικές υποδείξεις του. Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά, την καθηγήτριά μου κα Αικατερίνη Αντωνίου, καθηγήτρια Φαρμακολογίας, καθώς και την καθηγήτριά μου κα Μαριάνθη Σωτηροπούλου για τις πολύτιμες συμβουλές τους.

Επιπλέον, ένα μεγάλο ευχαριστώ οφείλω στην οικογένειά μου, στους φίλους μου και στους συμφοιτητές μου για την αγάπη καθώς και την ηθική και ψυχολογική στήριξη που μου προσέφεραν.

Τέλος, ένα πολύ μεγάλο ευχαριστώ οφείλω στον εργοδότη μου καθώς και στους συναδέλφους μου, χωρίς των οποίων την στήριξη δε θα τα είχα καταφέρει.

Χασόγια Μαρία

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	6
ABSTRACT.....	7
ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ	8
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1ο ΕΙΣΑΓΩΓΗ	9
1.1 Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2	9
1.2 Αντιδιαβητική Θεραπεία	11
1.3 Εντερικό Μικροβίωμα.....	26
1.4 Φαρμακομικροβιομική.....	27
1.5 Φαρμακομικροβιομική – Εξατομίκευση - Διαβήτης.....	28
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2ο ΣΚΟΠΟΣ	30
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3ο ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	31
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4ο ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	32
4.1 Μετφορμίνη και εντερικό μικροβίωμα.....	32
4.2 Αναστολείς α γλυκοσιδάσης και εντερικό μικροβίωμα	40
4.3 DPP4 και εντερικό μικροβίωμα	43
4.4 SGLT2 και εντερικό μικροβίωμα	47
4.5 Εντερικό μικροβίωμα και αντιδιαβητική θεραπεία	49
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5ο ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΣΥΖΗΤΗΣΗ	51
5.1 Μετφορμίνη	51
5.2 Αναστολείς α γλυκοσιδάσης	53
5.3 DPP4	55
5.4 SGLT2	57
5.5 Εντερικό μικροβίωμα και αντιδιαβητική θεραπεία	65
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6ο ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ	66
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7ο ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	68

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 αποτελεί μια χρόνια, μεταβολική πάθηση, η οποία χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα, τα οποία παροδικά οδηγούν σε σοβαρές επιπλοκές σε όργανα και αγγεία. Η θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 βασίζεται στη λήψη αντιδιαβητικών φαρμάκων με κυριότερα την μετφορμίνη, τις σουλφονυλουρίες, τα GLP-1 ανάλογα και τους DPP-4 αναστολείς. Σε πολλούς ασθενείς υπάρχει διακύμανση στην αποτελεσματικότητα της θεραπείας, ενώ σε άλλους εμφανίζονται ανεπιθύμητες ενέργειες. Το ανθρώπινο εντερικό μικροβίωμα αποτελείται από χιλιάδες βακτηριακά είδη και παρουσιάζει μεγάλη ετερογένεια μεταξύ των ανθρώπων. Η ετερογένεια αυτή μπορεί να οδηγήσει στην διακύμανση της θεραπευτικής απόκρισης των αντιδιαβητικών φαρμάκων. Η Φαρμακομικροβιομική λοιπόν, μελετά το πώς η μικροβιακή εντερική ετερογένεια μπορεί να επηρεάσει τον μεταβολισμό, την δράση και την αποτελεσματικότητα των φαρμάκων. Τα από του στόματος φάρμακα διασχίζουν όλη τη γαστρεντερική οδό, συναντώντας όλα τα μικροβιακά είδη που την αποικίζουν. Μεταξύ του εντερικού μικροβιώματος και των φαρμάκων υπάρχει αλληλεπίδραση, η οποία μπορεί να επηρεάσει τόσο το εντερικό μικροβίωμα όσο και τα φάρμακα. Από την μια, μπορεί να επηρεαστεί το εντερικό περιβάλλον και κατ' επέκταση να υπάρχει ποσοτική, ποιοτική και λειτουργική αλλαγή των μικροβιακών ειδών. Από την άλλη, το μικροβίωμα μπορεί να τροποποιήσει ενζυματικά την δομή του φαρμάκου προκαλώντας αλλαγές στην βιοδιαθεσιμότητα, την δραστητικότητα αλλά και την τοξικότητα του. Ωστόσο, το εντερικό μικροβίωμα είναι τροποποιήσιμο σε σχέση με το γονιδίωμα του ανθρώπου και αυτό το καθιστά ως στόχο για την βελτιστοποίηση της θεραπείας. Η κατανόηση, λοιπόν, του ρόλου του εντερικού μικροβιώματος στην αντιδιαβητική θεραπεία, μπορεί να οδηγήσει σε εξατομικευμένες προσεγγίσεις με στόχο την αύξηση της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας και την μείωση της τοξικότητας.

ABSTRACT

Type 2 Diabetes is a chronic, metabolic condition, characterised by elevated blood glucose levels, which eventually lead to serious complications in (both) organs and blood vessels. The treatment of Type 2 Diabetes is based on the use of antidiabetic drugs, mainly metformin, sulfonylureas, GLP-1 analogues and DPP-4 inhibitors. In many patients there is variation in treatment efficacy, while in others adverse effects occur. The human gut microbiome is composed of thousands of bacterial species and shows great heterogeneity among humans. This heterogeneity can lead to variations in the therapeutic response of antidiabetic drugs. Pharmacomicrobiomics, therefore, studies how microbial gut heterogeneity can affect drug metabolism, effect and efficacy. Oral drugs traverse the entire gastrointestinal tract, encountering all the microbial species that colonise it. There is an interaction between the gut microbiome and the drugs, which can affect both the gut microbiome and the drugs themselves. On the one hand, the intestinal environment may be affected and consequently there may be a quantitative, qualitative and functional change in microbial species. On the other hand, the microbiome can enzymatically modify the structure of the drug causing changes in its bioavailability, activity or/and toxicity. However, the gut microbiome is modifiable relative to the human genome and this makes it a (perfect) target for treatment optimization. Understanding the role of the gut microbiome in antidiabetic therapy may, therefore, lead to a personalized approach towards the increase of the therapeutic efficacy and the reduction of its toxicity.

ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ

ΣΔ2 : Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2

XNA : Χρονιά Νεφρική Ανεπάρκεια

AMPK : 5' adenosine monophosphate-activated protein kinase = Πρωτεϊνική κινάση ενεργοποιημένη από τη μονοφωσφορική αδενοσίνη

AUC : Area Under the Curve = Εμβαδόν κάτω από την καμπύλη

BSH : Bile Salt Hydrolase = Υδρολάση των αλάτων των χολικών οξέων

C_{max} : Maximum concentration = Μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα

DKA : Diabetic ketoacidosis = Διαβητική κετοξέωση

DPP-4 : Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors = Αναστολείς της διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης 4

GIP : Gastric inhibitory polypeptide = Γαστρικό (ή γαστρεντερικό) ανασταλτικό πεπτίδιο

GLP-1 : Glucagon-like peptide 1= Ανάλογα του γλυκανόμορφου πεπτιδίου

HbA1c : Hemoglobin A1c = Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη

OTC1 : Organic cation transporter 1 = Μεταφορέας οργανικών κατιόντων 1

SGLT-2 : Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors = Αναστολείς συμμεταφοράς γλυκόζης-νατρίου 2

t_{1/2} : half-life = Χρόνος ημίσειας ζωής

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1ο

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2

Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί μια σύγχρονη ιατρική πάθηση, η οποία αφορά τόσο τις αναπτυγμένες όσο και τις αναπτυσσόμενες χώρες (Koye, Magliano, Nelson and Pavkon, 2018). Σύμφωνα με την παγκόσμια ομοσπονδία για τον Διαβήτη, το 2021, οι διαβητικοί σε παγκόσμιο επίπεδο ανερχόταν στα 537 εκατομμύρια, ενώ ο αριθμός αυτός αναμένεται να φτάσει στα 643 εκατομμύρια έως το 2030 (International Diabetes Federation Diabetes - Facts & figures, 2024). Το 90 με 95 % αυτών των περιπτώσεων αφορούν το σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και κατά κύριο λόγο αφορούν ενήλικες (Wu, Ding, Tanaka and Zhang, 2014). Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα. Προκαλείται από την αντίσταση του οργανισμού στην ινσουλίνη ή την παραγωγή ελάχιστης ινσουλίνης από το πάγκρεας (Kharroubi, 2015). Αρκετά χρόνια πριν την εμφάνιση των συμπτωμάτων του ΣΔ2 ή της διάγνωσης των αυξημένων επιπέδων γλυκόζης, ξεκινάει η αντίσταση στην ινσουλίνη. Εμφανίζεται στα περιφερικά κύτταρα, κατά κύριο λόγο, σε μυϊκά και λιπώδη κύτταρα του σώματος, καθώς και στα ηπατικά κύτταρα. Όσο αυξάνεται η αντίσταση στην ινσουλίνη, τόσο τα β κύτταρα του παγκρέατος αυξάνουν την παραγωγή της ινσουλίνης με στόχο να εξισορροπήσουν αυτή τη κατάσταση και να επιτευχθεί η διατήρηση των φυσιολογικών επιπέδων γλυκόζης στο αίμα. Καθώς με την πάροδο των χρόνων η αντίσταση στην ινσουλίνη αυξάνεται, τα β κύτταρα αδυνατούν να παράξουν την ινσουλίνη που απαιτείται, με αποτέλεσμα την ανάπτυξη του ΣΔ2 (Guthrie and Guthrie, 2004). Οι παράγοντες που συμβάλλουν στην πρόκληση του ΣΔ2 ποικίλουν. Σε αυτούς συγκαταλέγονται το οικογενειακό ιστορικό, οι γενετικοί παράγοντες, όπου συγκεκριμένα γονίδια συσχετίζονται με την ανάπτυξη του ΣΔ2, η ηλικία, η παχυσαρκία, το κάπνισμα, η έλλειψη σωματικής άσκησης, καθώς και η ύπαρξη παθήσεων όπως η υπέρταση και τα αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων [(Chen et al., 2011),(Artasensi, Pedretti, Vistoli and Fumagalli, 2020)]. Επιπλέον, χαρακτηρίζεται ως παράγοντας κίνδυνου η επίδραση του περιβάλλοντος όπου υπάρχει συσχετισμός του τρόπου ζωής και του εντερικού μικροβιώματος. Αλλαγές που προκαλούνται στην ποσότητα και την ποιότητα του εντερικού μικροβιώματος συμβάλλουν στην αντίσταση στην ινσουλίνη. Παράλληλα, η εμφάνιση διαβήτη κύησης σε εγκυμονούσες αυξάνει τις πιθανότητες εμφάνισης

ΣΔ2 μελλοντικά, ενώ και το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών συμπεριλαμβάνεται στους παράγοντες κίνδυνου (Artasensi, Pedretti, Vistoli and Fumagalli, 2020). Στα πρώτα στάδια της πάθησης δεν υπάρχουν συμπτώματα ή είναι τόσο ήπια, που δεν γίνονται αντιληπτά. Ωστόσο, τα πιο κοινά συμπτώματα του ΣΔ2 είναι η πολυουρία, η πολυδιψία, η πολυφαγία, η θολή όραση, πληγές των οποίων η επούλωση καθυστερεί και μούδιασμα στα άκρα (Artasensi, Pedretti, Vistoli and Fumagalli, 2020). Εξαιτίας του ότι τα συμπτώματα αργούν να γίνουν αντιληπτά και κατ' επέκταση και η πάθηση, προκύπτουν μικρο- και μακροαγγειακές επιπλοκές, οι οποίες μπορούν να αποβούν θανατηφόρες, εάν δεν υπάρξει σωστή διαχείρισή τους. Οι μακροαγγειακές επιπλοκές περιλαμβάνουν παθήσεις όπως στεφανιαία νόσο, αγγειακή εγκεφαλική νόσο, περιφερειακή γαγγλιοπάθεια ενώ οι μακροαγγειακές επιπλοκές είναι παθήσεις όπως αμφιβληστροειδοπάθεια, νεφροπάθεια (XNA), αυτόνομη και περιφερική νευροπάθεια. Απειλητικές για τη ζωή καταστάσεις θεωρούνται η διαβητική κετοξέωση (DKA), η υπογλυκαιμία και το Υπεργλυκαιμικό υπερωσμωτικό μη κετοξικό σύνδρομο (HHNS). Η διαβητική κετοξέωση (DKA) παρατηρείται στον ΣΔ2 μόνο όταν υπάρχει εξάντληση των β κυττάρων και κατ' επέκταση έλλειψη ινσουλίνης. Η υπογλυκαιμία μπορεί να οφείλεται σε υπερβολική λήψη αντιδιαβητικών φαρμάκων με αποτέλεσμα να υπάρχουν πολύ χαμηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα. Τα συμπτώματα της είναι το τρέμουλο, ο ιδρώτας, η νευρικότητα και σύγχυση. Το HHNS είναι μια κατάσταση στην οποία υπάρχει υπεροσμωτικότητα η οποία οδηγεί το άτομο σε έντονη αφυδάτωση. Οι 3 αυτές καταστάσεις χρήζουν άμεσης αντιμετώπισης ώστε να αποφευχθεί η κωματώδης κατάσταση και ο θάνατος (Guthrie and Guthrie, 2004). Η διάγνωση του ΣΔ2 μπορεί να γίνει με τρεις διαγνωστικές μεθόδους. Μέτρηση της HbA1c, μέτρηση του σακχάρου νηστείας και μέτρηση σε τυχαία χρονική στιγμή. Πιο συγκεκριμένα, η μέτρηση της HbA1c εάν είναι μεγαλύτερη ή ίση με 6,5% υποδηλώνει την ύπαρξη διαβήτη. Πρόκειται για μια δοκιμή που εκτελείται σε μικροβιολογικό εργαστήριο και αντιπροσωπεύει τον μέσο όρο της συγκέντρωσης της γλυκόζης στο αίμα των τελευταίων 3 μηνών. Η μέτρηση σακχάρου νηστείας θα πρέπει να υπερβαίνει ή να είναι ίση με 126 mg/dl (7,0 mmol/L). Ως νηστεία ορίζεται η απουσία πρόσληψης τροφής για τουλάχιστον 8 ώρες. Η μέτρηση σε τυχαία χρονική στιγμή θα πρέπει να είναι μεγαλύτερη ή ίση με 200 mg/dl (11,1 mmol/L) για να θεωρηθεί ότι υπάρχει συσχέτιση με ΣΔ2. Οι ίδιες τιμές ισχύουν και για μέτρηση δυο ώρες μετά την κατανάλωση γεύματος [(Olokoba, Obateru and Olokoba, 2012), (Petersmannetal., 2018)]. Η θεραπεία του ΣΔ2

βασίζεται σε δυο κύριους πυλώνες, στην αλλαγή του τρόπου ζωής και στην φαρμακευτική αγωγή. Το πρώτο σκέλος αφορά την υιοθέτηση μια ισορροπημένης διατροφής, την διακοπή του καπνίσματος, τον περιορισμό της κατανάλωσης αλκοόλ και την έναρξη άσκησης, όπου προτείνεται σε εβδομαδιαία βάση 150 λεπτά περπάτημα (Wu, Ding, Tanaka and Zhang, 2014). Στην περίπτωση που οι αλλαγές αυτές δεν είναι αρκετές στο να γίνει διαχείριση του ΣΔ2, τότε είναι απαραίτητη η φαρμακευτική αγωγή (Olokoba, Obateru and Olokoba, 2012). Τα αντιδιαβητικά φάρμακα είναι πολλά και δρουν μέσω διαφορετικών μηχανισμών (Artasensi, Pedretti, Vistoli and Fumagalli, 2020). Οι κυριότερες κατηγορίες αντιδιαβητικών φαρμάκων είναι από του στόματος και σε αυτές συγκαταλέγονται τα διγουανίδια, με κύριο εκπρόσωπο την μετφορμίνη, οι σουλφονυλουρίες, οι μεγλιτινίδες, οι θειαζολιδινεδιόνες, οι DPP4 αναστολείς, τα GLP-1 ανάλογα, οι αναστολείς α γλυκοσιδάσης και οι αναστολείς SGLT-2 (Olokoba, Obateru and Olokoba, 2012).

1.2 Αντιδιαβητική Θεραπεία

1.2.1 Διγουανίδια

Η κατηγορία των διγουανιδίων εκπροσωπείται από την μετφορμίνη. Η μετφορμίνη είναι το κυριότερο αντιδιαβητικό φάρμακο τόσο εξαιτίας της αποτελεσματικότητάς του όσο και της ασφάλειάς του. Κυκλοφορεί σε Ευρωπαϊκό επίπεδο από το 1957 (Tahrani, Barnett and Bailey, 2016).

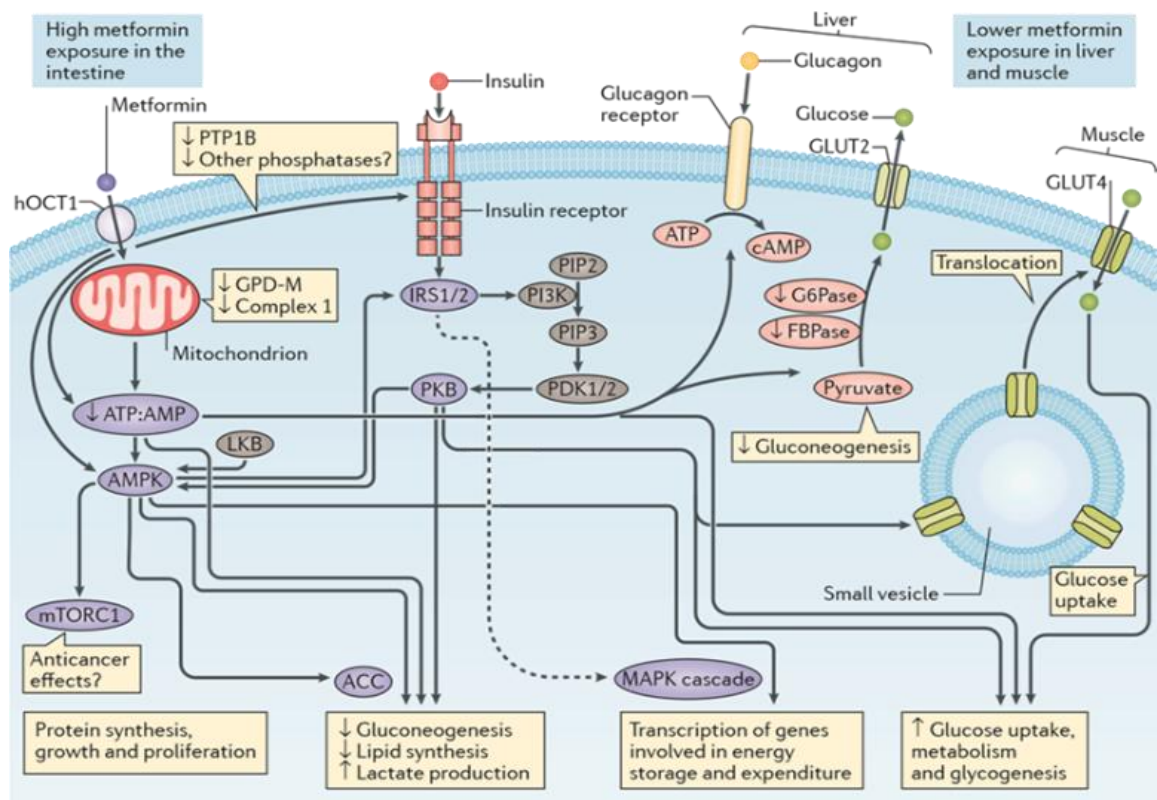
Φαρμακοκινητική

Η μετφορμίνη έχει από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα περίπου 40 με 60% και ο χρόνος ημίσειας ζωής στο πλάσμα κυμαίνεται από 1,5 έως 6,5 ώρες. Αποβάλλεται ως αμετάβλητο φάρμακο από τα ούρα κυρίως μέσω σωληναριακής έκκρισης [(Tahrani, Barnett and Bailey, 2016), (Pernicova and Korbonits, 2014)].

Μηχανισμός δράσης

Η μετφορμίνη εισέρχεται στα κύτταρα κυρίως μέσω ενός διαλυτού μεταφορέα που ανήκει στην οικογένεια 22, γνωστού και ως μεταφορέα οργανικού κατιόντος 1 hOCT1 προκαλώντας πολλαπλά ινσουλινο-εξαρτώμενα και ινσουλινο-ανεξάρτητα αποτελέσματα ανάλογα με το ποσοστό έκθεσης του φαρμάκου και τον έλεγχο του μεταβολισμού των θρεπτικών συστατικών στους διαφορετικούς ιστούς. Για την δράση της απαιτείται η ύπαρξη ινσουλίνης, χωρίς όμως να επάγεται η έκκρισή της.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μετφορμίνη, το έντερο εκτίθεται σε υψηλές συγκεντρώσεις, οι οποίες διακόπτουν τη μιτοχονδριακή αναπνευστική αλυσίδα στο σύμπλεγμα I, την αυξημένη χρήση γλυκόζης, την αναερόβια γλυκόλυση και την παραγωγή γαλακτικού οξέος, μέρος του οποίου μπορεί να μετατραπεί ξανά σε γλυκόζη στο ήπαρ. Η μετατροπή του γαλακτικού οξέος σε γλυκόζη προκαλεί διασπορά ενέργειας, η οποία μπορεί να οδηγήσει είτε σε διατήρηση είτε σε μείωση του σωματικού βάρους. Στο συκώτι, η μετφορμίνη επάγει τη σηματοδότηση της ινσουλίνης, μειώνει τη δράση της γλυκαγόνης, μειώνει τη γλυκονεογένεση και την γλυκογονόλυση. Η μετφορμίνη μπορεί να αναστείλει το μιτοχονδριακό οξειδοαναγωγικό μεταφορικό ένζυμο, να τροποποιήσει την ηπατοκυτταρική οξειδοαναγωγική κατάσταση κάτι που οδηγεί σε μείωση της αναλογίας ATP-AMP, να τροποποιήσει την ηπατική γλυκονεογένεση, τη μετατροπή του γαλακτικού και της γλυκερόλης σε γλυκόζη και να ενεργοποιήσει την AMP- ενεργή πρωτεϊνική κίνηση (AMPK). Ταυτόχρονα, η θεραπεία με μετφορμίνη έχει ως αποτέλεσμα τη χρήση γλυκόζης αντί λιπαρών οξέων ως κυτταρική πηγή ενέργειας στο ήπαρ. Στους μύες, η μετφορμίνη ωθεί την ινσουλίνη να προσλάβει την γλυκόζη μέσω του διαλυτού μεταφορέα γλυκόζης 4 που ανήκει στην οικογένεια 2, GLUT-4, [(Tahrani, Barnett and Bailey, 2016), (Sanchez-Rangel and Inzucchi, 2017), (Pernicova and Korbonits, 2014)].



Εικόνα 1: Μηχανισμός Δράσης Μετφορμίνης (Tahrani, Barnett and Bailey, 2016)

Φαρμακοδυναμική

Η μετφορμίνη χρησιμοποιείται ευρέως ως πρώτη γραμμής φαρμακοθεραπεία σε ασθενείς με ΣΔ2, εξαιτίας της αποτελεσματικότητάς της, του καλού προφίλ ασφάλειας, του χαμηλού κινδύνου πρόκλησης υπογλυκαιμίας και της θετικής επίδρασής της στην αγγειακή νόσο. Η θεραπεία με μετφορμίνη συνήθως οδηγεί σε μείωση της γλυκόζης πλάσματος νηστείας (FPG) κατά 2-4 mmol/l και της HbA1c κατά 1-2%, σε μεγάλο βαθμό ανεξάρτητα από την ηλικία, το βάρος και τη διάρκεια του ΣΔ2, εφόσον υπάρχει κάποια μικρή λειτουργία των β-κυττάρων. Η εξέλιξη του ΣΔ2 μπορεί να απαιτεί την προσθήκη άλλων θεραπειών μείωσης της γλυκόζης - συμπεριλαμβανομένης της ινσουλίνης- στη μετφορμίνη. Έτσι, γίνεται χρήση πολλών φαρμακευτικών συνδυασμών, οι οποίοι περιέχουν μετφορμίνη (Tahrani, Barnett and Bailey, 2016).

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που προκαλεί η χρήση της μετφορμίνης είναι οι γαστρεντερικές διαταραχές με κυριότερη την διάρροια. Αντενδείκνυται σε ασθενείς

που βρίσκονται σε προχωρημένο στάδιο νεφρικής, ηπατικής, καρδιακής και αναπνευστικής ανεπάρκειας (Tahrani, Barnett and Bailey, 2016).

1.2.2 Σουλφονυλουρίες

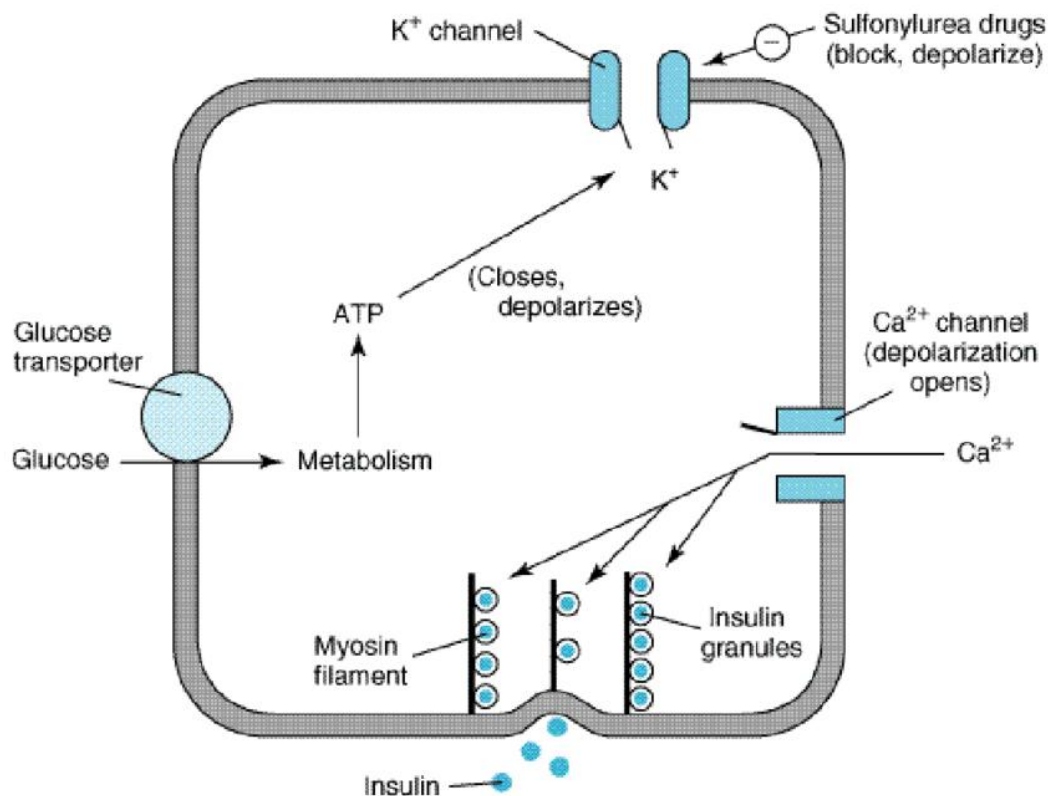
Οι σουλφονυλουρίες είναι αντιδιαβητικά φάρμακα τα οποία ταξινομούνται ως πρώτης γενιάς όπως η τολβουταμίδη και η χλωροπροπαμίδη και ως δεύτερης γενιάς όπως η γλιπιζίδη. Τα φάρμακα δεύτερης γενιάς έχουν μεγαλύτερη θεραπευτική ισχύ με αποτέλεσμα να επιτυγχάνουν την ίδια φαρμακολογική απόκριση με χορήγηση χαμηλότερων δόσεων (Tahrani, Barnett and Bailey, 2016).

Φαρμακοκινητική

Οι σουλφονυλουρίες έχουν υψηλή βιοδιαθεσιμότητα με τις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα να επιτυγχάνονται σε διάστημα 1,5-4 ωρών. Μεταβολίζονται στο ήπαρ και αποβάλλονται είτε ως ανενεργοί μεταβολίτες είτε ως αμετάβλητο φάρμακο μέσω της χολής και των ούρων. Ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι λιγότερο από 10 ώρες για κάποιες σουλφονυλουρίες ενώ για άλλες μπορεί να είναι πάνω από 24 ώρες (Tahrani, Barnett and Bailey, 2016).

Μηχανισμός δράσης

Οι σουλφονυλουρίες δρουν απευθείας στα β κύτταρα του παγκρέατος με το να δεσμεύονται στον υποδοχέα σουλφονυλουρίας 1 (SUR1), ο οποίος αποτελεί μέρος του Kir6.2 ATP ευαίσθητου καναλιού καλίου. Η σύνδεση έχει ως αποτέλεσμα το μπλοκάρισμα του καναλιού αποτρέποντας έτσι την εκροή καλίου και την υπερπόλωση της πλασματικής μεμβράνης. Η διαδικασία αυτή προκαλεί τοπικό άνοιγμα σε τασεο-εξαρτώμενα κανάλια ασβεστίου, προκαλείται αύξηση της εισροής ιόντων ασβεστίου και η ενεργοποίηση των ασβεστο-εξαρτώμενων πρωτεϊνών σηματοδότησης, που οδηγούν σε εξωκυττάρωση της ινσουλίνης [(Tahrani, Barnett and Bailey, 2016), (Lv, Wang, Xu and Lu, 2020)].



Εικόνα 2: Μηχανισμός δράσης σουλφονυλουριών στα β παγκρεατικά κύτταρα (Alabadlah, 2015)

Φαρμακοδυναμική

Ως μονοθεραπεία, οι σουλφονυλουρίες μπορούν να οδηγήσουν σε μείωση της γλυκόζης σε μέτρηση νηστείας κατά 2–4 mmol/l και σε μείωση της HbA1c κατά 1–2 %. Ωστόσο, προτιμάται οι σουλφονυλουρίες να χορηγούνται ως θεραπεία πρώτης γραμμής μόνο σε ασθενείς που έχουν δυσανεξία στη μετφορμίνη, ενώ κυρίως χορηγούνται σε συνδυασμό με τα άλλα αντιδιαβητικά φάρμακα (Tahrani, Barnett and Bailey, 2016).

Ανεπιθύμητες ενέργειες - Αντενδείξεις

Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες των σουλφονυλουριών είναι η αύξηση βάρους και η υπογλυκαιμία. Η χορήγηση τους αντενδείκνυται σε ασθενείς με ηπατική και νεφρική ανεπάρκεια, ενώ μπορούν να διέρχονται διαμέσω του πλακούντα και να εξαντλούν την ινσουλίνη του εμβρύου και για αυτό το λόγο δεν δίνονται σε εγκυμονούσες (Tahrani, Barnett and Bailey, 2016).

1.2.3 Μεγλιτινίδες

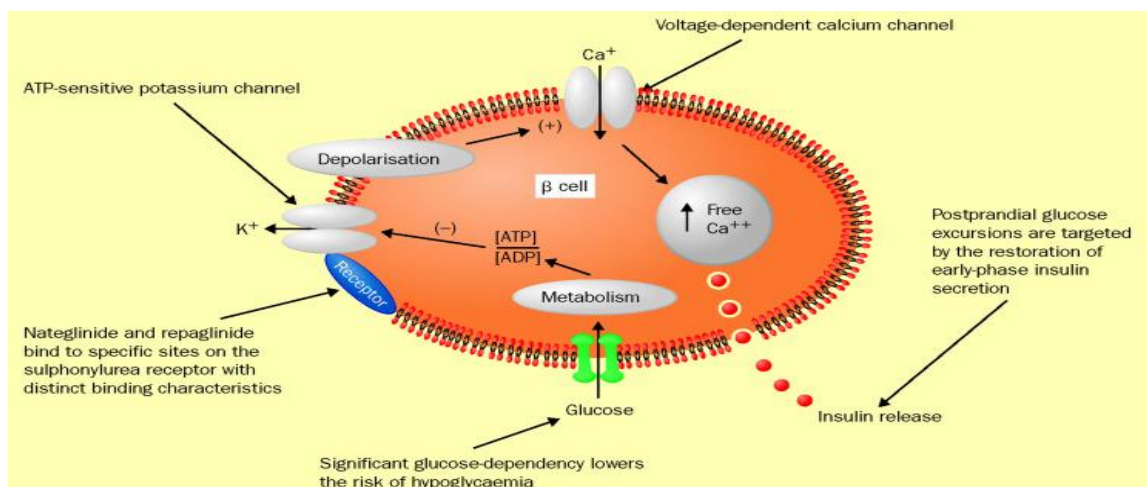
Οι δύο κύριες μεγλιτινίδες ή γλινίδες είναι η νατεγλινίδη και η ρεπαγλινίδη. Η τάξη παίρνει το όνομά της από το τμήμα της μεγλιτινίδης της γλιβενκλαμίδης, το οποίο ασκεί τη δράση της απελευθερώνοντας ινσουλίνη ανεξάρτητα από το μέρος που βρίσκεται το σουφλονύλιο (Tahrani, Barnett and Bailey, 2016).

Φαρμακοκινητική

Οι μεγλιτινίδες απορροφούνται σχεδόν πλήρως, με τις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα να επιτυγχάνονται περίπου 1 ώρα από την λήψη τους. Μεταβολίζονται στο ήπαρ κυρίως από το CYP3A4, παράγοντας ανενεργούς μεταβολίτες που είναι ως επί το πλείστον απεκκρίσιμοι από τη χολή. Ο χρόνος ημιζωής στο πλάσμα είναι περίπου 1 ώρα, κάτι που τις καθιστά κατάλληλες για ασθενείς με κακή νεφρική λειτουργία (Tahrani, Barnett and Bailey, 2016).

Μηχανισμός δράσης

Οι μεγλιτινίδες δεσμεύονται στη θέση βενζαμιδίου του SUR1 στα β κύτταρα του παγκρέατος. Αυτή η θέση είναι διαφορετική από τη θέση δέσμευσης των σουλφονυλουριών όμως η δέσμευση της μεγλιτινίδης έχει παρόμοια επίδραση με τη σουλφονυλουρία αφού δεσμευτεί στο κανάλι Kir6.2. Ωστόσο, η σχετικά γρήγορη έναρξη και η σύντομη διάρκεια δράσης της μεγλιτινίδης την καθιστά καλύτερο φάρμακο για την μείωση της γλυκόζης μετά την κατανάλωση γεύματος [(Tahrani, Barnett and Bailey, 2016),(Lv, Wang, Xu and Lu, 2020)].



Εικόνα 3: Μηχανισμός δράσης Μεγλιτινιδών (Dornhorst, 2001)

Φαρμακοδυναμική

Οι μεγλιτινίδες λαμβάνονται περίπου 15 λεπτά πριν από το γεύμα, αφού είναι αποτελεσματικές στην πρώιμη έκκριση ινσουλίνης που συμβαίνει μετά από κάθε γεύμα. Μπορεί να συνδυαστούν με την μετφορμίνη και την θειαζολιδινεδιόνη για καλύτερα αποτελέσματα ως προς τον γλυκαιμικό έλεγχο. Επιπλέον, συνδυάζονται και με ινσουλίνη, ενώ μπορούν να χορηγηθούν και ως μονοθεραπεία. Είναι κατάλληλες προς χορήγηση σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο υπογλυκαιμίας (Tahrani, Barnett and Bailey, 2016).

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορούν να προκαλέσουν οι μεγλιτινίδες είναι η υπογλυκαιμία και η αύξηση βάρους, οι οποίες παρατηρούνται σε μικρότερη έκταση από ότι αυτές των σουλφονυλουριών (Tahrani, Barnett and Bailey, 2016).

1.2.4 Αναστολείς α γλυκοσιδάσης

Η ακαρβόζη ήταν ο πρώτος αναστολέας της α γλυκοσιδάσης που εισήχθη στην κυκλοφορία για θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Στην ίδια κατηγορία βρίσκονται η μιγλιτόλη και η βογλιβόζη. Η χρήση των αναστολέων α γλυκοσιδάσης είναι διαδεδομένη κυρίως σε ασιατικές χώρες όπου η διατροφή τους βασίζεται σε υδατάνθρακες (Tahrani, Barnett and Bailey, 2016).

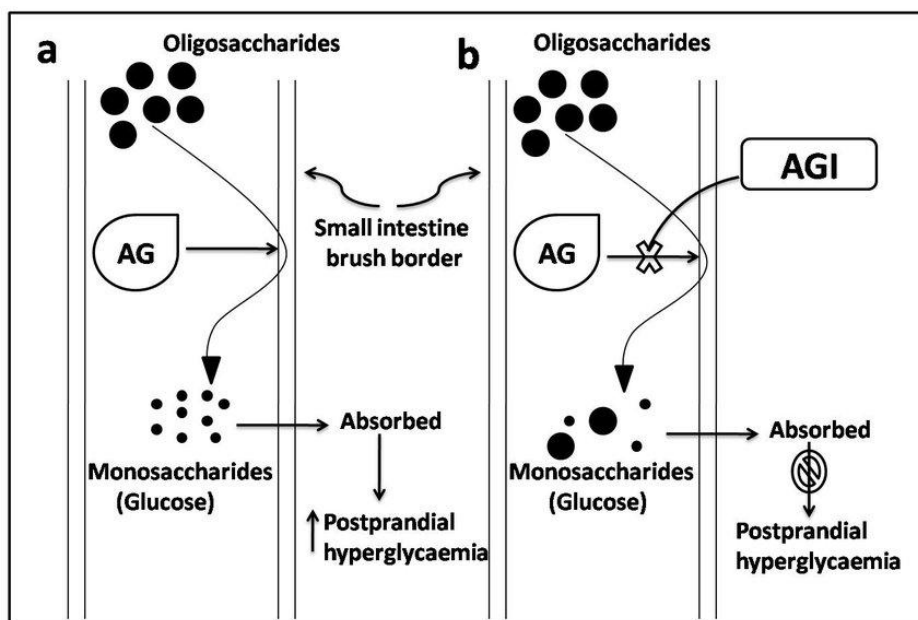
Φαρμακοκινητική

Η ακαρβόζη αποδομείται από αμυλάσες και βακτήρια που υπάρχουν στο λεπτό έντερο. Ποσοστό μικρότερο του 2% του αμετάβλητου φαρμάκου απορροφάται (μαζί με ορισμένα προϊόντα εντερικής αποδόμησης) και αποβάλλεται κυρίως μέσω των ούρων. Η μιγλιτόλη απορροφάται σχεδόν πλήρως, και αποβάλλεται ως αμετάβλητο φάρμακο μέσω των ούρων (Tahrani, Barnett and Bailey, 2016).

Μηχανισμός δράσης

Οι αναστολείς α γλυκοσιδάσης δρουν αναστέλλοντας ανταγωνιστικά τα ένζυμα της α-γλυκοσιδάσης τα οποία βρίσκονται στην επιφάνεια των εντεροκυττάρων που καλύπτουν τις εντερολάχνες, στο σημείο όπου υπάρχει ένα χημικό εμπόδιο (brushborder), από το οποίο πρέπει να περάσει η τροφή ώστε να απορροφηθεί. Αποτελέσματα αυτής της αναστολής είναι η παρεμπόδιση των ενζύμων να

διασπάσουν τους δισακχαρίτες και τους ολιγοσακχαρίτες σε μονοσακχαρίτες. Η διαδικασία αυτή έχει ως αποτέλεσμα την καθυστέρηση της πέψης των υδατανθράκων και κατ' επέκταση την απορρόφηση τους κατά μήκος της εντερικής οδού οδηγώντας σε μειωμένα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα και μειωμένη έκκριση μετα- γευματικής ινσουλίνης [(Tahrani, Barnett and Bailey, 2016),(Hedrington and Davis, 2019)].



Εικόνα 4: Μηχανισμός Δράσης αναστολέων α γλυκοσιδάσης (Patil et al., 2015)

Φαρμακοδυναμική

Θεραπεία με αναστολείς α γλυκοσιδάσης μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της HbA1c της τάξης του 0,5%. Η μείωση αυτή εξαρτάται από την ποσότητα των σύνθετων υδατανθράκων που υπάρχουν στην διατροφή των διαβητικών ασθενών. Αναστολείς α γλυκοσιδάσης μπορεί να χορηγηθούν ως μονοθεραπεία αλλά και να συγχρηγηθούν με ινσουλίνη και σουλφονυλουρίες (Tahrani, Barnett and Bailey, 2016).

Ανεπιθύμητες ενέργειες - Αλληλεπιδράσεις

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που προκαλούν είναι κυρίως γαστρεντερικές όπως μετεωρισμός, διάρροια και κοιλιακά άλγη. Η συγχρήγησή τους με μετφορμίνη οδηγεί σε μείωση της βιοδιαθεσιμότητάς της και για αυτό πρέπει να αποφεύγεται (Tahrani, Barnett and Bailey, 2016).

1.2.5 Θειαζολιδινεδιόνες

Στην συγκεκριμένη κατηγορία περιλαμβάνονται φάρμακα όπως η πιογλιταζόνη, η ροσιγλιταζόνη και η τρογλιταζόνη. Η τρογλιταζόνη εισήχθη στην κυκλοφορία το 1997 αλλά αποσύρθηκε λίγο αργότερα επειδή προκαλούσε ηπατοτοξικότητα. Η ροσιγλιταζόνη και η πιογλιταζόνη εισήχθησαν το 1999 στην κυκλοφορία, με την πρώτη να συσχετίζεται με αύξηση κίνδυνου για καρδιαγγειακά νοσήματα και τη δεύτερη για καρκίνο της ουροδόχου κύστης (Tahrani, Barnett and Bailey, 2016).

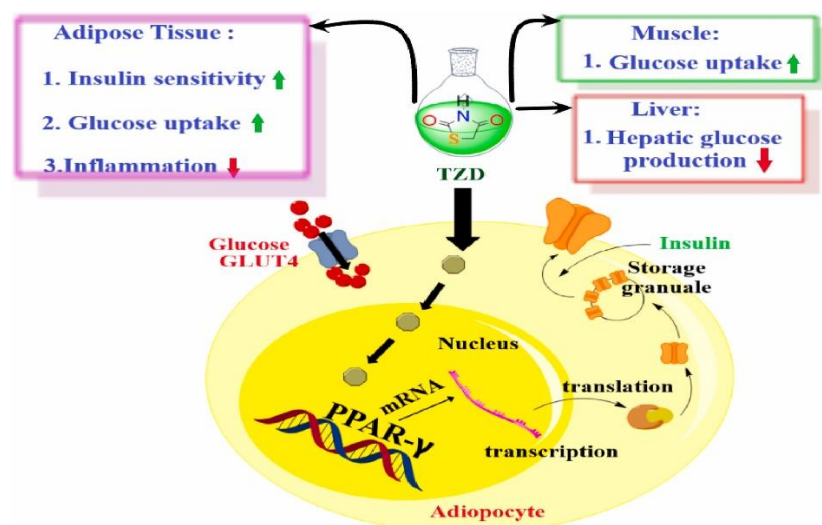
Φαρμακοκινητική

Οι θειαζολιδινεδιόνες φτάνουν στη μέγιστη συγκέντρωσή τους στο πλάσμα εντός 1-2 ωρών. Στην κυκλοφορία του αίματος οι θειαζολιδινεδιόνες δεσμεύονται σχεδόν πλήρως με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (αλβουμίνη). Η πιογλιταζόνη μεταβολίζεται από το CYP2C8 και το CYP3A4 και αποβάλλεται ως ενεργός μεταβολίτης μέσω της χολής, ενώ η ροσιγλιταζόνη μεταβολίζεται από το CYP2C9 και το CYP2C8 και απεκκρίνεται ως ανενεργός μεταβολίτης μέσω των ούρων (Tahrani, Barnett and Bailey, 2016).

Μηχανισμός δράσης

Οι θειαζολιδινεδιόνες είναι αγωνιστές του PPAR-γ, ενός πυρηνικού υποδοχέα που εκφράζεται σε μεγάλο βαθμό στον λιπώδη ιστό και σε μικρότερο βαθμό στους μύες, στο ήπαρ, στα β κύτταρα, στο αγγειακό ενδοθήλιο και στα μακροφάγα. Η ενεργοποίηση του PPAR-γ οδηγεί σε τροποποιημένη έκφραση γονιδίων, σε προαγωγή της λιπογένεσης, της ευαισθησίας στην ινσουλίνη και της πρόσληψης της γλυκόζης από τους ιστούς, μειώνοντας την φλεγμονή και τροποποιώντας το ενεργειακό ισοζύγιο. Παράλληλα, η ενεργοποίηση του PPAR-γ μειώνει την ηπατική γλυκονεογένεση, τροποποιεί το αιματικό λιπιδικό προφίλ και πιθανώς βελτιώνει τη βιωσιμότητα των β-κυττάρων του παγκρέατος. Η διαφοροποίηση των προ-λιποκυττάρων σε νέα μικρά ευαίσθητα στην ινσουλίνη λιποκύτταρα μέσα από την ενεργοποίηση του PPAR-γ έχει ως αποτέλεσμα την μείωση των επίπεδων ελεύθερων λιπαρών οξέων στην αιματική κυκλοφορία, κάτι που οδηγεί σε μειωμένη συσσώρευση λιπιδίων στους σκελετικούς μύες και το ήπαρ. Συνέπεια αυτού είναι η εξισορρόπηση του κύκλου Randle (μεταξύ γλυκόζης και λιπαρού οξέος) υπέρ της χρήσης γλυκόζης περιορίζοντας έτσι τη διαθεσιμότητα των ελεύθερων λιπαρών οξέων ως πηγή ενέργειας για την ηπατική γλυκονεογένεση [(Tahrani, Barnett and Bailey,

2016),(Davidson, Mattison, Azoulay and Krewski, 2018),(Nanjan, Mohammed, Prashantha Kumar and Chandrasekar, 2018)].



Εικόνα 5: Μηχανισμός δράσης Θειαζολιδινεδιονών (Basak et al., 2024)

Φαρμακοδυναμική

Οι θειαζολιδινεδιόνες μπορούν να προκαλέσουν μείωση της HbA1c κατά 0,7-1,6%, είτε όταν χρησιμοποιούνται ως μονοθεραπεία είτε συνδυαστικά με άλλα αντιδιαβητικά φάρμακα όπως η μετφορμίνη, οι σουλφονυλουρίες και η ινσουλίνη. Η μείωση της γλυκόζης ως αποτέλεσμα της λήψης των θειαζολιδινεδιονών είναι σταδιακή και απαιτείται ένα χρονικό διάστημα 2-3 μηνών για το μέγιστο αποτέλεσμα (Tahrani, Barnett and Bailey, 2016).

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Ως ανεπιθύμητες ενέργειες των θειαζολιδινεδιόνων έχουν αναφερθεί η ηπατοτοξικότητα λόγω του ότι οι PPAR γ βρίσκονται κυρίως στο συκώτι, κατακράτηση υγρών που οδηγεί σε οίδημα καθώς και η αύξηση βάρους εξαιτίας της αύξησης του υποδόριου λίπους [(Tahrani, Barnett and Bailey, 2016), (Wu, Ding, Tanaka and Zhang, 2014)] .

1.2.6 Αναστολείς DPP-4

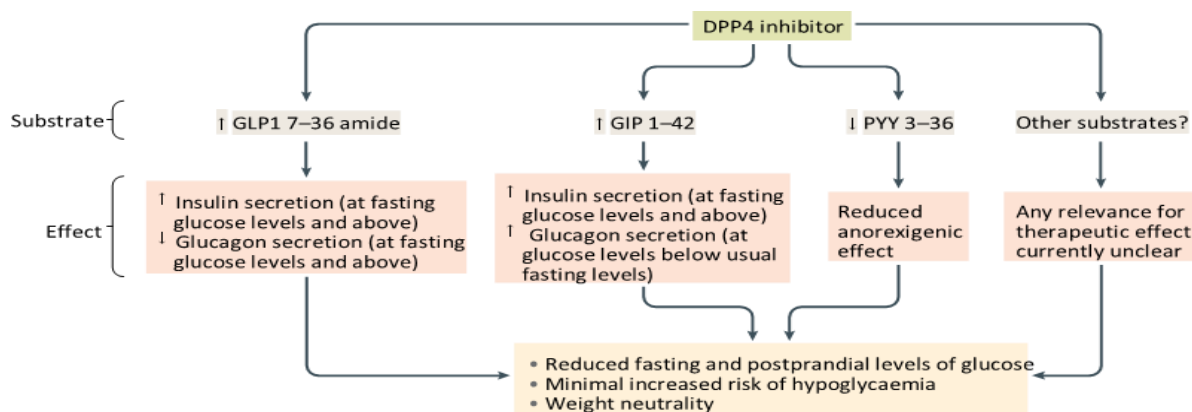
Ως αναστολείς DPP-4 αναφέρονται η σιταγλιπτίνη, η βιλνταγλιπτίνη, η λιναγλιπτίνη, σαξαγλιπτίνη και η αλογλιπτίνη. Μπορούν να χορηγηθούν ως μονοθεραπεία αλλά και συμπληρωματικά μαζί με άλλα αντιδιαβητικά φάρμακα) αλλά και με ινσουλίνη (Tahrani, Barnett and Bailey, 2016).

Φαρμακοκινητική

Οι αναστολείς DPP-4 δρουν αναστέλλοντας το DPP-4 σε ποσοστό 77–99% και μπορούν να δοθούν ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με σουλφονυλουρία, μετφορμίνη ή γλιταζόνη. Απεκκρίνονται κυρίως στα ούρα. Οι αναστολείς DPP-4 αλληλοεπιδρούν ελάχιστα έως καθόλου με άλλα αντιδιαβητικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται συνήθως σε ασθενείς με ΣΔ2, πιθανώς, επειδή οι αναστολείς DPP-4 δεν είναι ούτε επαγωγείς, ούτε αναστολείς των πρωτεϊνών του κυτοχρώματος P450. Ωστόσο, η σαξαγλιπτίνη μεταβολίζεται σε ενεργό μεταβολίτη από τα CYP3A4 και CYP3A5 (Tahrani, Barnett and Bailey, 2016).

Μηχανισμός δράσης

Οι αναστολείς DPP-4 δρουν αναστέλλοντας το DPP-IV, το οποίο αδρανοποιεί τα ένζυμα ινκρετίνες. Η δράση τους αυτή προκαλεί αύξηση των επιπέδων των ορμονών ινκρετίνης που κυκλοφορούν, ιδίως του GLP-1 και του GIP. Η δράση της ινκρετίνης είναι να ωθεί τους εντερικούς παράγοντες ώστε να αυξηθούν οι εκκρίσεις ινσουλίνης εξαιτίας των θρεπτικών συστατικών που προκύπτουν κατά το γεύμα σε ποσοστό 50 -70%. Αυτή η λειτουργία δεν επιτυγχάνεται στο ίδιο ποσοστό σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Το GIP εκκρίνεται από τα K κύτταρα στο δωδεκαδάκτυλο και στη νήστιδα ως απάντηση στην λήψη υδατανθράκων και λιπιδίων. Επιπλέον, εξαιτίας της δράσης της ινκρετίνης, το GIP μειώνει την έκκριση του γαστρικού οξέος, παίζει ρόλο στη λιπογένεση καθώς και στον πολλαπλασιασμό των β-κυττάρων. Το GLP-1 εκκρίνεται από τα κύτταρα L κυρίως στον άνω ειλεό και στο κόλον, ενώ ευθύνεται για τις περισσότερες δράσεις της ινκρετίνης συμπεριλαμβανομένης και της βιοσύνθεσης της ινσουλίνης. Επιπλέον, το GLP-1 προκαλεί μείωση έκκριση γλυκαγόνης και έχει εξωπαγκρεατικές δράσεις που ενισχύουν τον κορεσμό και καθυστερούν τη γαστρική κένωση [(Tahrani, Barnett and Bailey, 2016), (Deacon, 2020)].



Εικόνα 6: Μηχανισμός Δράσης DPP-4 (Deacon, 2020)

Φαρμακοδυναμική

Κατά μέσο όρο, οι αναστολείς DPP-4 μειώνουν τις μεταγευματικές εκκρίσεις γλυκόζης κατά 3 mmol/l (Tahrani, Barnett and Bailey, 2016). Οι αναστολείς DPP-4 μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην κανονική θεραπευτική δόση σε άτομα με ηπατική δυσλειτουργία. Οι αλληλεπιδράσεις φαρμάκου-φαρμάκου μεταξύ των αναστολέων DPP-4 και άλλων αντιδιαβητικών φαρμάκων είναι ελάχιστες και για τους περισσότερους συνδυασμούς, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης κανενός φαρμάκου (Deacon, 2020).

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι αναστολείς DPP-4 είναι γενικά καλά ανεκτοί, ενώ προκαλούν ανεπιθύμητες γαστρεντερικές ενέργειες οι οποίες όμως εμφανίζονται με μικρή συχνότητα (Tahrani, Barnett and Bailey, 2016).

1.2.7 Ανάλογα GLP-1

Η εξενατίδη ήταν το πρώτο ανάλογο GLP-1 και εισήχθη στην κυκλοφορία το 2005. Στην ίδια κατηγορία περιλαμβάνονται η λιραγλουτίδη, η λιξιसेνατίδη, η αλμπιγλουτίδη και η ντουλαγλουτίδη (Tahrani, Barnett and Bailey, 2016).

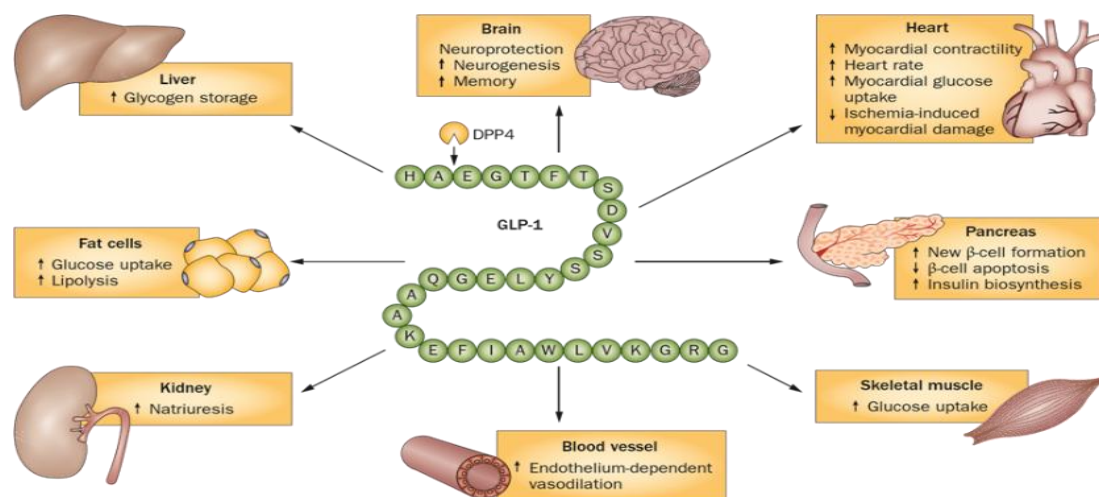
Φαρμακοκινητική

Τα ανάλογα GLP-1 χορηγούνται με υποδόρια ένεση και απορροφώνται καλά. Ο χρόνος ημίσειας ζωής ποικίλει αναλόγως με την ουσία. Πιο συγκεκριμένα, η εξενατίδη απορροφάται ταχέως και φτάνει σε μέγιστα επίπεδα σε 2 ώρες (Tmax). Ο χρόνος ημιζωής της είναι 3-4 ώρες και η αποβολή της είναι κυρίως νεφρική με σπειραματική διήθηση και πρωτεολυτική αποικοδόμηση. Για την λιραγλουτίδη ο

χρόνος ημιζωής είναι 10–15 ώρες και φτάνει στα μέγιστα επίπεδα σε 9–12 ώρες (T_{max}). Η λιξισενατίδη έχει χρόνο ημιζωής 2–4 ώρες και T_{max} 1–2 ώρες. Η αλμπιγλουτίδη έχει T_{max} 3–5 ημέρες και χρόνο ημιζωής 6–7 ημέρες, ενώ για την ντουλαγλουτίδη ο χρόνος ημιζωής είναι 4 ημέρες, έχει T_{max} 12–72 ώρες και μπορεί να φθάσει σε σταθερά επίπεδα μέσα σε 2 εβδομάδες. Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική νόσο απαγορεύεται η χορήγηση ανάλογων GLP-1. Τα ανάλογα GLP-1 είναι γενικά καλά ανεκτά (Tahrani, Barnett and Bailey, 2016).

Μηχανισμός δράσης

Τα ανάλογα GLP-1 μιμούνται το GLP-1 και ενεργοποιούν τον υποδοχέα του, ενισχύοντας την επαγόμενη από θρεπτικά συστατικά έκκριση ινσουλίνης, συμβάλλοντας στη μείωση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα είτε σε περίοδο νηστείας είτε μετά από πρόσληψη τροφής. Το GLP-1 έχει πολλές δράσεις και επηρεάζει πολλούς ιστούς και όργανα. Πιο συγκεκριμένα, στο πάγκρεας αυξάνει την παραγωγή β κυττάρων, αποτρέπει την απόπτωση τους, ενώ παράλληλα, αυξάνει την βιοσύνθεση της ινσουλίνης. Στο ήπαρ προκαλεί αύξηση της αποθήκευσης γλυκογόνου, στα λιπώδη κύτταρα αυξάνει την λιπόλυση και την πρόσληψη γλυκόζης όπως και στους σκελετικούς μύες [(Tahrani, Barnett and Bailey, 2016),(Meier, 2012)].



Εικόνα 7: Φυσιολογικές δράσεις GLP-1 (Meier, 2012)

Φαρμακοδυναμική

Η εξενατίδη, η λιραγλουτίδη, η λιξισενατίδη, η αλμπιγλουτίδη και η ντουλαγλουτίδη βοηθούν στον γλυκαιμικό έλεγχο είτε ως μονοθεραπείες είτε ως επιπρόσθετη

θεραπεία (add-on therapy). Επιπλέον, ανάλογα GLP-1 επιδρούν στο σωματικό βάρος προκαλώντας την μείωσή του (Tahrani, Barnett and Bailey, 2016).

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η ναυτία, η οποία είναι συνήθως παροδική. Η πιθανή πρόκληση υπογλυκαιμίας είναι χαμηλή, εκτός αν τα GLP-1 συγχορηγηθούν με ινσουλίνη ή σουλφονουλουρίες (Tahrani, Barnett and Bailey, 2016).

1.2.8 Αναστολείς SGLT-2

Η δαπαγλιφλοζίνη, η καναγλιφλοζίνη και η εμπαγλιφλοζίνη αποτελούν αναστολείς SGLT-2 (Tahrani, Barnett and Bailey, 2016). Πρόκειται για μια νέα κατηγορία φαρμάκων που προάγουν τη νεφρική απέκκριση γλυκόζης και ως εκ τούτου μειώνουν τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 (Srinivasan et al., 2018).

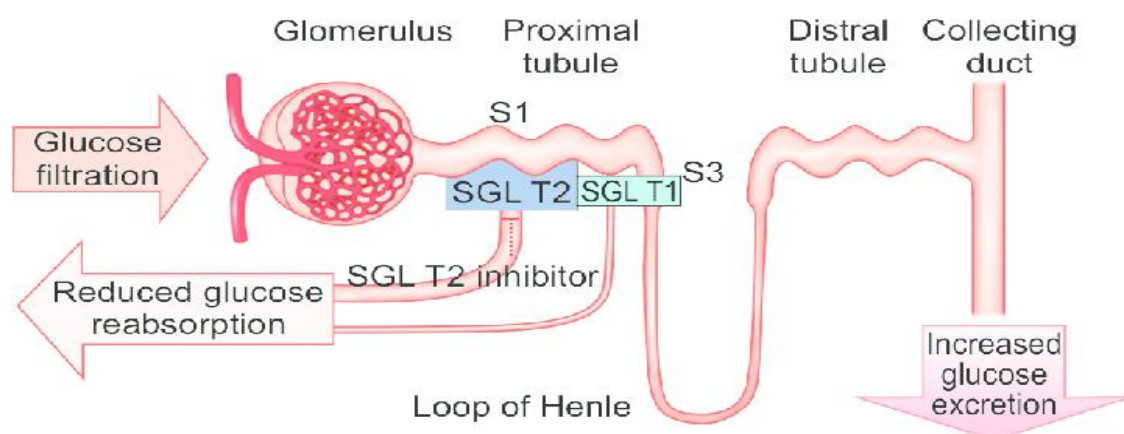
Φαρμακοκινητική

Οι αναστολείς SGLT-2 έχουν χρόνο ημίσειας ζωής που κυμαίνεται από 10,6 έως 13,3 ώρες. Απομακρύνονται κυρίως μέσω Ο-γλυκουρονιδίωσης από διφωσφορικές γλυκουρονοσυλοτρανσφεράσες ουριδίνης (UGTs) (Tahrani, Barnett and Bailey, 2016). Η δαπαγλιφλοζίνη σε per os χορήγηση απορροφάται γρήγορα επιτυγχάνοντας μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα σε 1-2 ώρες. Ο μεταβολισμός της γίνεται κυρίως στο ήπαρ και τα νεφρά. Η καναγλιφλοζίνη απορροφάται ταχέως με δοσοεξαρτώμενο τρόπο. Έχει μέση διαθεσιμότητα σε χορήγηση per os 65%. Η μέγιστη συγκέντρωση της στο πλάσμα εμφανίζεται σε 1-2 ώρες, ενώ σταθερά επίπεδα επιτυγχάνονται σε 4-5 ημέρες. Συνδέεται σε ποσοστό 99% με πρωτεΐνες του πλάσματος και πιο συγκεκριμένα με την αλβουμίνη, ενώ μεταβολίζεται σε 2 ανενεργούς μεταβολίτες. Η εμπαγλιφλοζίνη απορροφάται ταχέως και φθάνει σε μέγιστα επίπεδα σε 1-2 ώρες (Scheen, 2014).

Μηχανισμός δράσης

Οι SGLT2 είναι δευτερογενείς ενεργοί συμμεταφορείς μεμβράνης που μεταφέρουν το νάτριο με ενεργητική διάχυση συνήθως εντός του κυττάρου σε συνδυασμό με τη μεταφορά συγκεκριμένων σακχάρων. Οι SGLT στο έντερο και στα νεφρά μεταφέρουν γλυκόζη μέσω της μεμβράνης του αυλού στα εντερικά κύτταρα ή στους

πόρους των επιθηλιακών κυττάρων μέσω των μεταφορέων γλυκόζης GLUTs, οι οποίοι μεσολαβούν στην παθητική μεταφορά της γλυκόζης κατά μήκος της βασικοπλευρικής μεμβράνης. Κύριοι υπεύθυνοι για την εντερική απορρόφηση της γλυκόζης και για την επαναρρόφηση του μεγαλύτερου μέρους της διηθημένης γλυκόζης από τον αυλό του νεφρώνα είναι οι SGLT. Οι αναστολείς SGLT-2, λοιπόν, δρουν μειώνοντας την επαναρρόφηση της γλυκόζης. Έτσι, ένα μεγάλο μέρος της γλυκόζης αποβάλλεται με τα ούρα με αποτέλεσμα την μείωση των επιπέδων γλυκόζης στην αιματική κυκλοφορία (Tahrani, Barnett and Bailey, 2016).



Εικόνα 8: Μηχανισμός δράσης SGLT2 inhibitors (Karthik Rao & Kumar, 2016)

Φαρμακοδυναμική

Οι SGLT2 αναστολές μειώνουν τη γλυκόζη στο αίμα μέσω ενός μηχανισμού ανεξάρτητου από την ινσουλίνη, με μείωση της νεφρικής επαναρρόφησης της γλυκόζης που συνοδεύεται από αύξηση της απέκκρισης γλυκόζης στα ούρα (UGE). Η ικανότητα των SGLT2 αναστολέων να αυξάνουν την απέκκριση της γλυκόζης στα ούρα εξαρτάται από την παρουσία ενός φυσιολογικού GFR, επομένως η γλυκαιμική αποτελεσματικότητα ενός αναστολέα SGLT2 αναμένεται να είναι χαμηλότερη σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (XNN) και μειωμένο GFR (Nauck, 2014).

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι αναστολείς SGLT2 προκαλούν μια μέτρια οσμωτική διούρηση και για αυτό υπάρχει κίνδυνος για πρόκληση υπότασης. Η συνεχής παρουσία γλυκόζης στα ούρα που προκαλείται από την δράση των SGLT2 αναστολέων αυξάνει τον κίνδυνο λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος και των γεννητικών οργάνων. Οι αναστολείς SGLT2 σχετίζονται με χαμηλό κίνδυνο πρόκλησης υπογλυκαιμίας, εκτός

εάν χορηγούνται σε συνδυασμό με ινσουλίνη ή σουλφονυλουρίες [(Scheen, 2014),(Tahrani, Barnett and Bailey, 2016) (Nauck, 2014)].

1.3 Εντερικό Μικροβίωμα

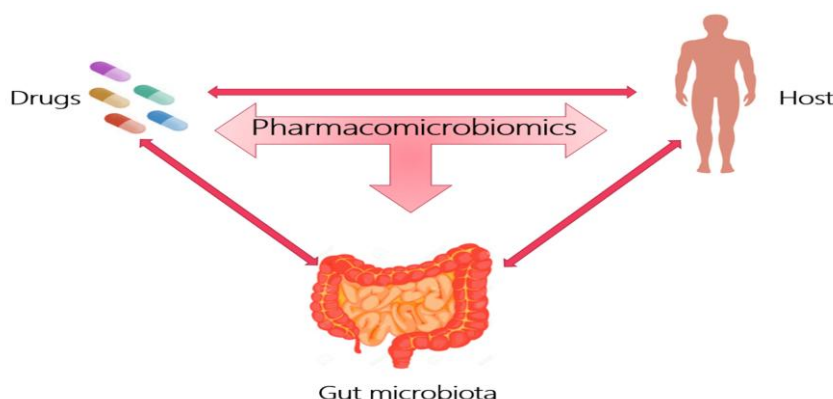
Μικροβίωμα θεωρείται το σύνολο των μικροοργανισμών που αποικίζει μια συγκεκριμένη περιοχή του ανθρώπινου σώματος (Jandhyala, 2015). Αποτελείται από πληθώρα μικροβίων όπως πρωτόζωα, αρχαία, ευκαρυώτες, ιούς και κυρίως βακτήρια. Όλα αυτά τα μικρόβια ζουν συμβιωτικά πάνω και μέσα σε διάφορες περιοχές του ανθρώπινου σώματος, όπως η στοματική κοιλότητα, το δέρμα, το αναπνευστικό και το γαστρεντερικό σύστημα (Kho & Lal, 2018). Οι μικροοργανισμοί που αποικίζουν το γαστρεντερικό σύστημα συγκροτούν το εντερικό μικροβίωμα (Al Bander et al., 2020). Το μικροβίωμα του εντέρου εμφανίζει την μεγαλύτερη ποικιλομορφία σε σχέση με άλλες περιοχές του ανθρώπινου σώματος. Τα είδη που αποτελούν το εντερικό μικροβίωμα έχουν ταξινομηθεί σε 11 συνομοταξίες, με τα *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Actinobacteria* και *Bacteroidetes* να αποτελούν το 90% (Manos, 2022). Πιο συγκεκριμένα, το γαστρεντερικό σύστημα διακρίνεται στο στομάχι, στο λεπτό και στο παχύ έντερο, με το καθένα από αυτά να αποτελείται από το δικό του μικροβίωμα, αφού οι ιδιαίτερες συνθήκες που επικρατούν επιτρέπουν και την ανάπτυξη συγκεκριμένων μικροβιακών ειδών. Ειδικότερα, το στομάχι αποικίζεται κυρίως από τις φυλές των *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria* και *Proteobacteria* και τα βακτηριακά γένη *Prevotella*, *Streptococcus*, *Veillonella*, *Rothia* και *Haemophilus*. Το λεπτό έντερο αποτελείται από το δωδεκαδάκτυλο, τη νήστιδα και τον ειλεό. Το δωδεκαδάκτυλο αποικίζεται κυρίως από *Firmicutes* και τα *Actinobacteria*, ενώ η βακτηριακή πυκνότητα είναι περιορισμένη εξαιτίας των χολικών οξέων, των παγκρεατικών εκκρίσεων και των αντιμικροβιακών παραγόντων που υπάρχουν εκεί. Στην νήστιδα η βακτηριακή πυκνότητα αυξάνεται και αναπτύσσονται γαλακτοβάκιλλοι, εντερόκοκκοι, στρεπτόκοκκοι αλλά και Gram+ αναερόβια και αερόβια βακτήρια. Ο ειλεός αποτελείται κυρίως από αερόβια είδη, ενώ περιφερειακά αποικίζεται από αναερόβια και Gram- βακτήρια. Στο παχύ έντερο κυριαρχούν τα *Firmicutes* και *Bacteroidetes*, ενώ υπάρχουν βακτηριακά γένη όπως εντερόκοκκοι, στρεπτόκοκκοι, λακτοβάκιλλοι, *Clostridium* και *Ruminococcus*. Σε πολύ μικρό ποσοστό βρίσκονται και παθογόνα βακτήρια όπως το *Campylobacter jejuni* (καμπυλοβακτήριο της νήστιδας), *Salmonella enterica*, *Vibrio cholera* (δονάκιο της χολέρας), *E.coli* και *Bacteroides fragilis* (βακτηριοειδές το εύθραυστο)(Adak &

Khan, 2018). Το εντερικό μικροβίωμα και ο ξενιστής διατηρούν συμβιωτική σχέση, με το εντερικό μικροβίωμα να επιτελεί μεταβολικές, ανοσολογικές και προστατευτικές διεργασίες (Jandhyala, 2015). Ειδικότερα, το εντερικό μικροβίωμα συμβάλλει στον μεταβολισμό λιπιδίων, πρωτεϊνών, φυτικών ινών και υδατανθράκων που δεν μπόρεσαν να μεταβολιστούν κατά την πέψη, ενώ ταυτόχρονα δρα μεταβολικά σε ξеноβιοτικές ουσίες και φάρμακα [(Jandhyala, 2015), (Al Bander et al., 2020)]. Επιπλέον, συμμετέχει στην σύνθεση συγκεκριμένων βιταμινών όπως η B5, η B12 και η βιταμίνη K (Jandhyala, 2015). Η εντερική μικροχλωρίδα έχει δυναμικότητα και υφίσταται αλλαγές κατά την διάρκεια της ζωής του ατόμου (Chong et al., 2019). Η διαμόρφωση του μικροβιώματος καθορίζεται από τον τρόπο γέννησης, τον θηλασμό και τον απογαλακτισμό (Rinninella et al., 2019). Η εντερική μικροχλωρίδα αναπτύσσεται και διαφοροποιείται τα πρώτα χρόνια της ζωής, σταθεροποιείται κατά την εφηβεία και ξεκινάει να μειώνεται στην ενήλικη ζωή (Chong et al., 2019). Παράγοντες όπως η διατροφή, το φύλο, η φυλή, η ηλικία, η άσκηση, ο τρόπος ζωής, η χρήση αντιβιοτικών φαρμάκων και το στρες επηρεάζουν το εντερικό μικροβίωμα. Έτσι, το εντερικό μικροβίωμα ενός ατόμου μπορεί να διαφοροποιείται κατά τη διάρκεια της ζωής του, ενώ παράλληλα υπάρχει ετερογένεια του εντερικού μικροβιώματος και μεταξύ των ανθρώπων [(Chong et al., 2019), (Rinninella et al., 2019)].

1.4 Φαρμακομικροβιομική

Όπως προαναφέρθηκε το εντερικό μικροβίωμα διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στον μεταβολισμό των φαρμάκων. Μέχρι πρότινος, η φαρμακογονιδιομιακή μελετούσε το πως το ανθρώπινο γονιδίωμα επηρεάζει την απόκριση στα φάρμακα. Πλέον, με την αναγνώριση του εντερικού μικροβιώματος ως το δεύτερο ανθρώπινο γονιδίωμα, εισάγεται η έννοια της Φαρμακομικροβιομικής [(Doestzada et al., 2018), (Curini & Amedei, 2021)]. Η Φαρμακομικροβιομική μελετά το πώς η μικροβιακή εντερική ετερογένεια μπορεί να επηρεάσει τον μεταβολισμό, την δράση και την αποτελεσματικότητα των φαρμάκων (Doestzada et al., 2018). Όπως είναι γνωστό, τα από του στόματος φάρμακα διασχίζουν όλη τη γαστρεντερική οδό, συναντώντας όλα τα μικροβιακά είδη που την αποικίζουν. Μεταξύ του εντερικού μικροβιώματος και των φαρμάκων υπάρχει αλληλεπίδραση, η οποία μπορεί να επηρεάσει τόσο το εντερικό μικροβίωμα όσο και τα φάρμακα. Από την μια, μπορεί να επηρεαστεί το εντερικό περιβάλλον και κατ' επέκταση να υπάρχει ποσοτική, ποιοτική και

λειτουργική αλλαγή των μικροβιακών ειδών. Από την άλλη, το μικροβίωμα μπορεί να τροποποιήσει ενζυματικά την δομή του φαρμάκου προκαλώντας αλλαγές στην βιοδιαθεσιμότητα, την δραστικότητα αλλά και την τοξικότητα του. Ωστόσο, το εντερικό μικροβίωμα είναι τροποποιήσιμο σε σχέση με το γονιδίωμα του ανθρώπου και αυτό το καθιστά ως στόχο για την βελτιστοποίηση της θεραπείας (Weersma et al., 2020).



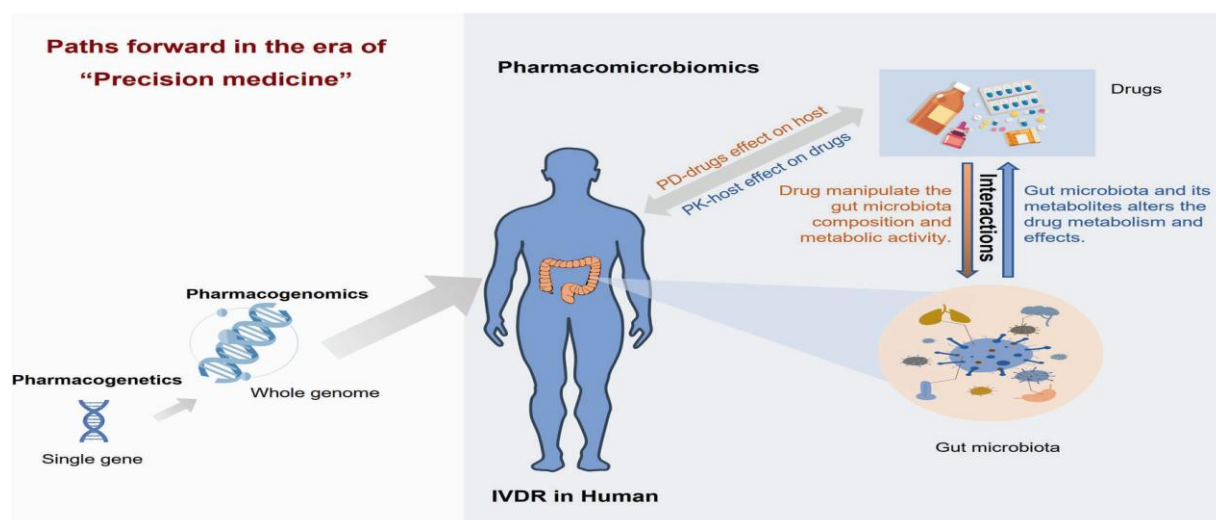
Εικόνα 9: Φαρμακομικροβιομική (Curini & Amedei, 2021)

1.5 Φαρμακομικροβιομική – Εξατομίκευση - Διαβήτης

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 ως μια χρόνια πάθηση που επηρεάζει ολοένα και περισσότερους ανθρώπους σε παγκόσμιο επίπεδο, μπορεί να αντιμετωπιστεί με μια πληθώρα από φαρμακολογικές και μη φαρμακολογικές θεραπείες. Παρά την διαθεσιμότητα αυτών των θεραπειών, προβλήματα που σχετίζονται με τις ανεπιθύμητες ενέργειες και την απόκριση στα φάρμακα επιμένουν και αναζητούν λύση (Jia et al., 2023). Η μεταβλητότητα ως προς την απόκριση και την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών των αντιδιαβητικών φαρμάκων μπορεί να οφείλεται στο εντερικό μικροβίωμα. Λαμβάνοντας λοιπόν υπόψιν την αλληλεπίδραση μεταξύ ξενιστή-μικροβίου- φαρμάκου, η φαρμακομικροβιομική στοχεύει στον προσδιορισμό της αμφίδρομης αλληλεπίδρασης μεταξύ του εντερικού μικροβιώματος και των φαρμάκων (Luo et al., 2023). Έτσι και στην περίπτωση του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2, μελετάται η αλληλεπίδραση μεταξύ του μικροβιώματος και των αντιδιαβητικών φαρμάκων (Jia et al., 2023).

Έως τώρα, οι μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί έδειξαν ότι η μετορφίνη επηρεάζει το εντερικό μικροβίωμα, ενώ η αυξημένη παρουσία *Escherichia sp.* συσχετίζονται με τις γαστρεντερικές διαταραχές που προκαλούνται από την λήψη της

μετφορμίνης. Όσον αφορά τους αναστολείς α γλυκοσιδάσης αύξηση του *Blaubia obeum* συσχετίστηκε με την μείωση της αποτελεσματικότητας τους. Για τους SGLT-2 αναστολείς απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση για το εάν επηρεάζουν το εντερικό μικροβίωμα. Για τους DPP-4 αναστολείς βρέθηκε ότι η αυξημένη ύπαρξη μικροβιακών ειδών *Firmicutes* & *Bacteroidetes* βελτιώνει την ανοχή στην γλυκόζη και βοηθά στο υπογλυκαιμικό αποτέλεσμα (Liu et al., 2022). Η Φαρμακομικροβιομική βασίζεται στην αλληλεπίδραση μεταξύ της εντερικής μικροχλωρίδας και των αντιδιαβητικών φαρμάκων, προσπαθώντας να εξηγήσει το πώς η αλληλεπίδραση αυτή επηρεάζει το αντιδιαβητικό αποτέλεσμα. Από την άλλη, η ιατρική ακριβείας στοχεύει στην υιοθέτηση εξατομικευμένων θεραπειών για το καλύτερο θεραπευτικό αποτέλεσμα και τις λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες (Zhao et al., 2023). Έτσι, δεδομένο ότι το μέγεθος της ανταπόκρισης στα αντιδιαβητικά φάρμακα είναι γνωστό ότι έχει μια απρόβλεπτη και υψηλή μεταβλητότητα μεταξύ των ατόμων, εξατομικευμένες θεραπείες που βασίζονται σε νέες τεχνολογίες και χαρακτηριστικά του μικροβιώματος του εντέρου μπορούν να βοηθήσουν στην υιοθέτηση μιας πιο αποτελεσματικής και σωστής χρήσης αυτών των θεραπειών [(Liu et al., 2022), (Jia et al., 2023)].



Εικόνα 10: Η σχέση μεταξύ της Φαρμακομικροβιομικής, του φαρμάκου και του ξενιστή (Zhao et al., 2023)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2ο

ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας μεταπτυχιακής εργασίας ήταν να διερευνηθεί το πώς το εντερικό μικροβίωμα μπορεί να συσχετιστεί με την αντιδιαβητική θεραπεία στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 καθώς και πώς αυτή η συσχέτιση μπορεί να οδηγήσει στην εξατομίκευση των θεραπειών. Πιο συγκεκριμένα, μέσα από την μελέτη άρθρων ανασκόπησης και κλινικών μελετών, διερευνήθηκε το πώς τα αντιδιαβητικά φάρμακα επιδρούν στο εντερικό μικροβίωμα και έτσι μπορούν να συμβάλλουν σε μία πιο εξατομικευμένη θεραπευτική προσέγγιση. Το ανθρώπινο εντερικό μικροβίωμα όπως είναι λογικό αλληλεπιδρά με τα από του στόματος χορηγούμενα φάρμακα. Έτσι, προέκυψε ο όρος της φαρμακομικροβιομικής, ο οποίος περιγράφει τις αλληλεπιδράσεις της μικροχλωρίδας του εντέρου και της απόκρισης στα φάρμακα. Προφανώς, η αλληλεπίδραση αυτή μπορεί να οδηγήσει σε αλλαγές στην φαρμακοδυναμική, στην φαρμακοκινητική, στην αποτελεσματικότητα της θεραπείας αλλά και σε ανεπιθύμητες ενέργειες. Η κατανόηση αυτής της αλληλεπίδρασης μπορεί να βοηθήσει στην ανάπτυξη εξατομικευμένων προσεγγίσεων ώστε να αυξηθεί η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου και να μειωθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Η συλλογή των πληροφοριών της παρούσας διπλωματικής εργασίας βασίστηκε σε αναζητήσεις που έγιναν σε συγκεκριμένες βάσεις δεδομένων. Πιο συγκεκριμένα, χρησιμοποιήθηκαν οι Pubmed, Scopus, ScienceDirect και Research Gate. Ως λέξεις-κλειδιά για την εύρεση των επιστημονικών αναλύσεων, άρθρων και κλινικών μελετών χρησιμοποιήθηκαν οι εξής : “diabetes melitus”, “diabetes type 2”, “prevalence of diabetes”, “pharmacogenomics”, “pathophysiology of diabetes”, “antidiabetics drugs”, “metformin”, “sulfonylureas”, “GLP-1”, “DPP-4”, “Meglitinides”, “SGLT2”, “AGIs”, “Thiazolidinediones”, “genome”, “gut microbiota”, “human microbiome”, “oral antihyperglycemic drugs”, “personalized medicine”, “*Blautia*”, “*Akkermansia Muciniphila*”, “*Escherichia coli*”, “*Roseburia*”, “*Biophila*”, “*Shigella*”, “*Megamonas*”, “*Bifidobacterium*”, “*Klebsiella*”, “*Lactobacillus*”, “*Eubacterium*”, “*Bacteroides*”, “pharmacomicrobiomics”, “pharmacomicrobiomics and diabetes type 2”. Η αναζήτηση έγινε πιο στοχευμένη με την χρήση του όρου “and”. Οι βιβλιογραφικές πηγές κατά κύριο λόγο ήταν της τελευταίας 10ετίας και ήταν γραμμένες στην αγγλική γλώσσα. Αρχικά βρέθηκαν 15 μελέτες όμως συμπεριλήφθηκαν οι 13 στην εργασία. Βασικό κριτήριο ήταν στην μελέτη να υπάρχει φαρμακευτική παρέμβαση δηλαδή ο έλεγχος της αλλαγής του εντερικού μικροβιώματος να γίνεται μετά από την αντιδιαβητική φαρμακευτική παρέμβαση και όχι από άλλες παρεμβάσεις π.χ διατροφικές αλλαγές σε διαβητικούς ασθενείς.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

4.1 Μετφορμίνη και εντερικό μικροβίωμα

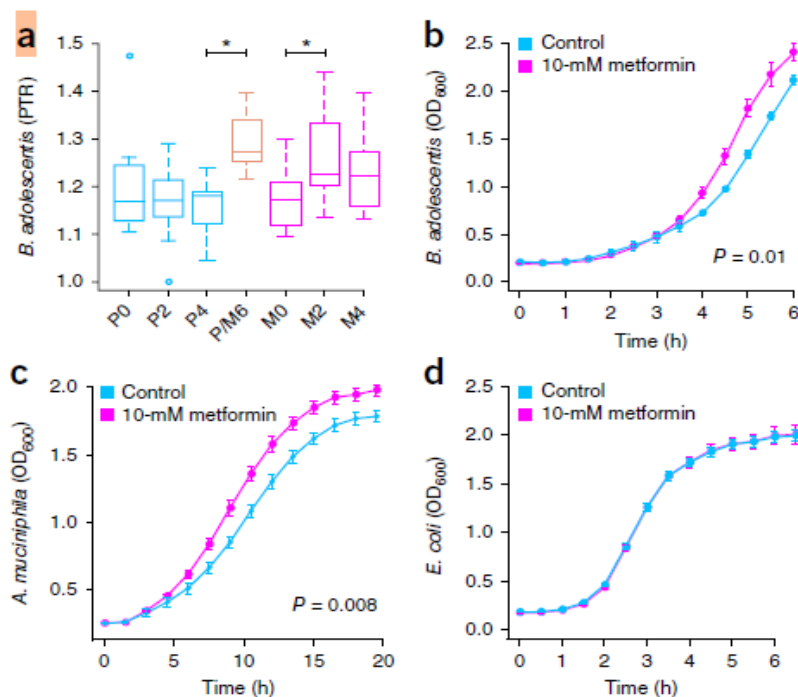
Η μετφορμίνη αποτελεί την πρώτη γραμμή θεραπείας σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 τόσο εξαιτίας της αποτελεσματικότητας της όσο και για το καλό προφίλ ασφάλειας της. Ο μηχανισμός δράσης της μετφορμίνης δεν είναι ξεκάθαρος, με μελέτες να δείχνουν ότι η μετφορμίνη δρα επηρεάζοντας το εντερικό μικροβίωμα. Οι Wu et al.,(2017) πραγματοποίησαν μια τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή μελέτη με στόχο να διερευνηθεί η επίδραση της μετφορμίνης στην σύνθεση και στην λειτουργία της μικροχλωρίδας του εντέρου. Στην μελέτη αυτή συμμετείχαν 40 νεοδιαγνωσμένοι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, τα χαρακτηριστικά των οποίων υπάρχουν στον πίνακα 1. Οι 22 εκ των 40 συμμετεχόντων έλαβαν μετφορμίνη, ενώ οι υπόλοιποι 18 έλαβαν placebo για 4 μήνες. Από τους συμμετέχοντες συλλέχθηκαν δείγματα κοπράνων πριν και μετά τη θεραπεία. Τα δείγματα αυτά αναλύθηκαν με σκοπό τον εντοπισμό αλλαγών στη σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι στην ομάδα που λάμβανε μετφορμίνη υπήρξαν αλλαγές στο μικροβίωμα. Ειδικότερα, παρατηρήθηκε αύξηση του *Escherichia coli*, του *Firmicutes*, του *Bifidobacterium* και μείωση του *Intestinibacter* (διάγραμμα 1).

Πίνακας 1 : Χαρακτηριστικά των 40 συμμετεχόντων

	Placebo group (n = 18)			Metformin group (n = 22)		
	P0	P2	P4	M0	M2	M4
Age (years)	54.9 ± 1.9	–	–	52.6 ± 2.0	–	–
Sex (male/female)	9/9	–	–	8/14	–	–
Weight (kg)	85.4 ± 5.6	82.2 ± 5.6 ⁺	81.5 ± 5.4 [#]	96.5 ± 4.1	92.9 ± 4.0	91.4 ± 3.9
Waist circumference (cm)	106.1 ± 4.4	101.7 ± 4.3 [*]	101.9 ± 3.6	111.5 ± 2.7	108.3 ± 2.9 [*]	108.7 ± 2.9
HOMA	8.0 ± 1.5	8.9 ± 1.6	8.1 ± 1.8	8.3 ± 1.2	6.2 ± 0.9	6.0 ± 0.8 [*]
Total cholesterol (mg/dl)	205.8 ± 8.8	197.8 ± 7.7	190.7 ± 6.9 [*]	206.0 ± 7.4	196.6 ± 7.2	198.8 ± 7.5
HDL-C (mg/dl)	46.9 ± 3.4	45.0 ± 3.0	46.8 ± 3.1	48.4 ± 2.7	55.2 ± 6.1	51.1 ± 3.0 [*]
LDL-C (mg/dl)	126.8 ± 6.6	124.8 ± 5.7	118.1 ± 6.2 [*]	129.4 ± 6.4	117.4 ± 6.2 [*]	121.5 ± 6.8
Triglycerides (mg/dl)	151.9 ± 18.7	155.9 ± 15.2	129.3 ± 12.5	129.0 ± 17.8	139.6 ± 11.6	135.9 ± 12.7
ALT (U/liter)	33.2 ± 7.2	24.3 ± 2.9	22.3 ± 2.1	35.5 ± 3.5	28.0 ± 1.8 ⁺	32.8 ± 3.2
GGT (U/liter)	38.4 ± 5.4	28.2 ± 2.1 ⁺	26.3 ± 2.0 ⁺	44.0 ± 6.0	31.3 ± 3.2 ⁺	34.1 ± 3.9 [*]
CRP (mg/dl)	0.4 ± 0.1	0.6 ± 0.1	0.5 ± 0.1	0.4 ± 0.1	0.4 ± 0.1	0.4 ± 0.1
Statin treatment (n)	3	–	–	4	–	–
Antihypertensive treatment (n)	2	–	–	3	–	–

ALT, alanine transaminase; CRP, C-reactive protein; GGT, γ-glutamyl transferase; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; HOMA, homeostatic model assessment; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol. ^{*}P < 0.05; ⁺P < 0.01; [#]P < 0.001 versus P0 or M0. Wilcoxon signed-rank test; data are shown as means ± s.e.m.

Πηγή: Wu et al. (2017)



Διάγραμμα 1 : Η θεραπεία με μετφορμίνη οδηγεί σε αύξηση των εντερικών βακτηρίων *E.coli*, *A.muciniphila*, *B.adolescentis*.

(α) Η ανάπτυξη του *B. adolescentis* μετρήθηκε πριν και μετά από 2 και 4 μήνες θεραπείας με μετφορμίνη ή εικονικό φάρμακο, καθώς και 6 μήνες μετά την αλλαγή από εικονικό φάρμακο σε μετφορμίνη.

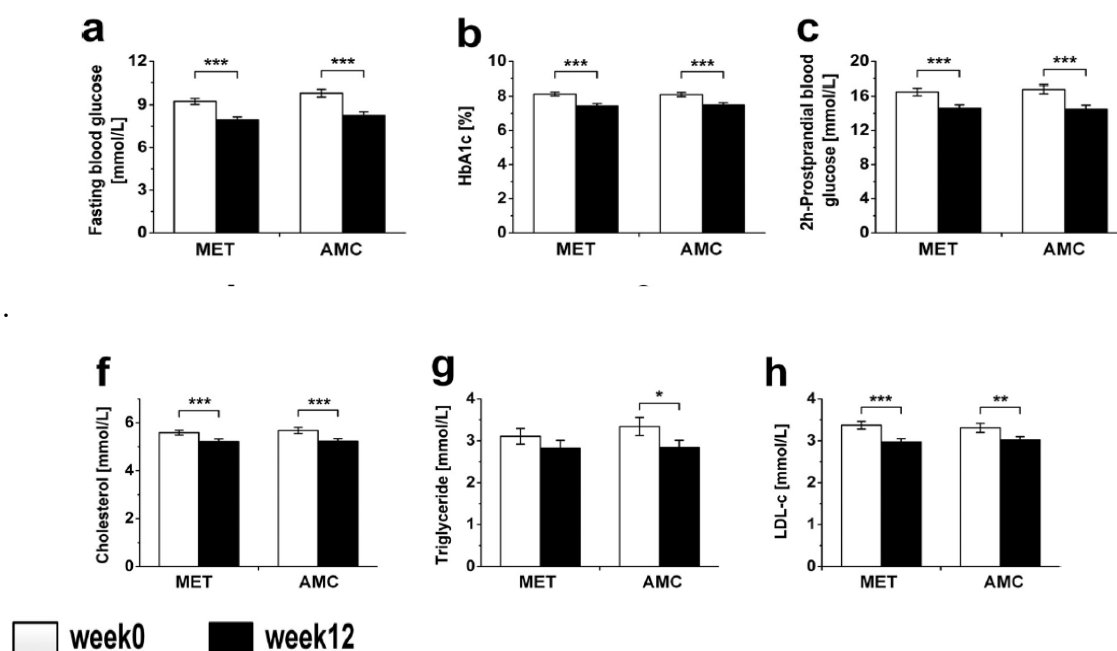
(β–δ) Η ανάπτυξη των *B. adolescentis*, *A. muciniphila* και *E. coli* μετρήθηκε σε εργαστηριακές καλλιέργειες με ή χωρίς μετφορμίνη.

Οι στατιστικές αναλύσεις έδειξαν σημαντικές διαφορές ($p < 0,05$).

Πηγή: Wu et al. (2017)

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, ως μια πάθηση που αυξάνεται ολοένα και περισσότερο σε παγκόσμιο επίπεδο, μπορεί να αντιμετωπιστεί θεραπευτικά με την μετφορμίνη. Το ανθρώπινο εντερικό μικροβίωμα θεωρείται ότι παίζει σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία του ΣΔ2, αλλά και στην θεραπεία του. Δεδομένο ότι η μετφορμίνη είναι ένα φάρμακο, το οποίο συμβάλλει στον μεταβολισμό της γλυκόζης μόνο όταν λαμβάνεται από του στόματος, η μικροχλωρίδα του εντέρου μπορεί να αποτελέσει θεραπευτικό στόχο. Με βάση αυτά τα δεδομένα οι Tong et al.,(2018) διεξήγαγαν μια τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη στην οποία έλαβαν μέρος 200 άτομα με ΣΔ2 και υπερλιπιδαιμία. Οι 200 ασθενείς χωρίστηκαν τυχαιοποιημένα σε 2 ομάδες. Για χρονικό διάστημα 12 μηνών, η 1^η ομάδα λάμβανε μετφορμίνη και η 2^η ομάδα μια ειδικά σχεδιασμένη φυτική φόρμουλα. Στόχος της μελέτης ήταν να εξεταστεί η επίδραση των δυο φαρμάκων στην σύνθεση της εντερικής μικροχλωρίδας. Για την διεξαγωγή της μελέτης, πραγματοποιήθηκε συλλογή

δειγμάτων κοπράνων από τους συμμετέχοντες πριν και μετά τη θεραπεία. Η μικροβιακή σύνθεση των δειγμάτων αναλύθηκε με γονιδιωματική τεχνική αλληλούχισης του 16S rRNA, εστιάζοντας στις περιοχές V3–V4, με χρήση της τεχνολογίας Illumina. Η μελέτη έδειξε ότι τόσο η μετφορμίνη όσο και η φυτική φόρμουλα συνέβαλαν στην μείωση της υπεργλυκαιμίας και της υπερλιπιδαιμίας (διάγραμμα 2). Παράλληλα, παρατηρήθηκαν αλλαγές στο εντερικό μικροβίωμα, όπου στην ομάδα που λάμβανε μετφορμίνη αυξήθηκε μια ομάδα μικροοργανισμών που ονομάζεται *Blautia spp*, ενώ στην ομάδα που λάμβανε την φυτική φόρμουλα αυξήθηκαν βακτήρια του γένους *Faecalibacterium*. Καταληκτικά, υπήρξε συσχέτιση μεταξύ της μετφορμίνης και της αύξησης των *Blautia spp*.

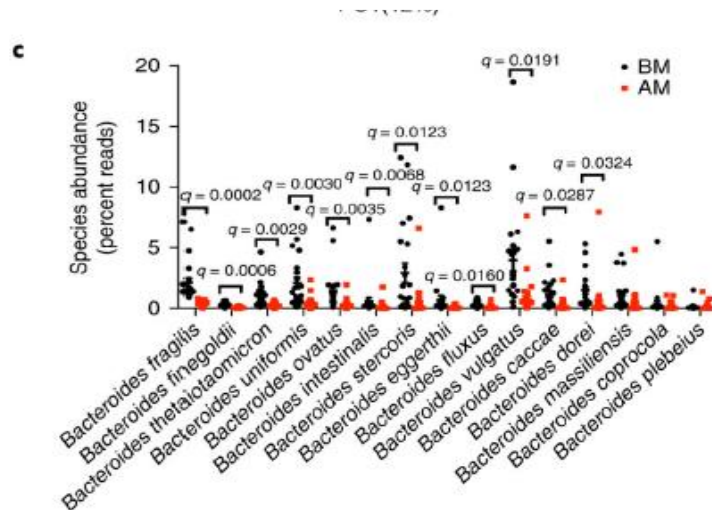


Διάγραμμα 2: Βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου και μείωση της υπερλιπιδαιμίας τόσο στην ομάδα που έλαβε μετφορμίνη (MET) όσο και σε αυτή που έλαβε την φυτική φόρμουλα (AMC).

Πηγή: Tong et al. (2018)

Η μετφορμίνη ως το πιο ευρέως συνταγογραφούμενο αντιδιαβητικό φάρμακο στον ΣΔ2, έχει αντιυπεργλυκαιμική δράση. Αναφέρεται ότι η μετφορμίνη μεταβάλλει την ανθρώπινη εντερική μικροχλωρίδα, κάτι που μπορεί να οδηγήσει στο συμπέρασμα ότι η αντιυπεργλυκαιμική δράση της θα μπορούσε να οφείλεται σε αυτήν την μεταβολή. Σε αυτήν την υπόθεση βασίστηκαν οι Sun et al.,(2018) οι οποίοι θέλησαν να μελετήσουν το η μετφορμίνη επηρεάζει την εντερική μικροχλωρίδα και τους μεταβολίτες. Για τον σκοπό αυτό, διεξήγαγαν μια μελέτη με 22 διαβητικούς τύπου 2,

οι οποίοι έλαβαν ως θεραπεία μετοφορμίνη 1 gr, 2 φορές την ημέρα για 3 ημέρες. Από τους συμμετέχοντες συλλέχθηκαν δείγματα κοπράνων πριν και μετά τη θεραπεία, τα οποία αναλύθηκαν για τη σύσταση του εντερικού μικροβιώματος μέσω γονιδιωματικής αλληλούχησης του 16S rRNA στις περιοχές V3–V4, με χρήση της τεχνολογίας Illumina. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι υπήρξε μείωση του *Bacteroides fragilis* καθώς και άλλων *Bacteroides* στους διαβητικούς ασθενείς (διάγραμμα 3).

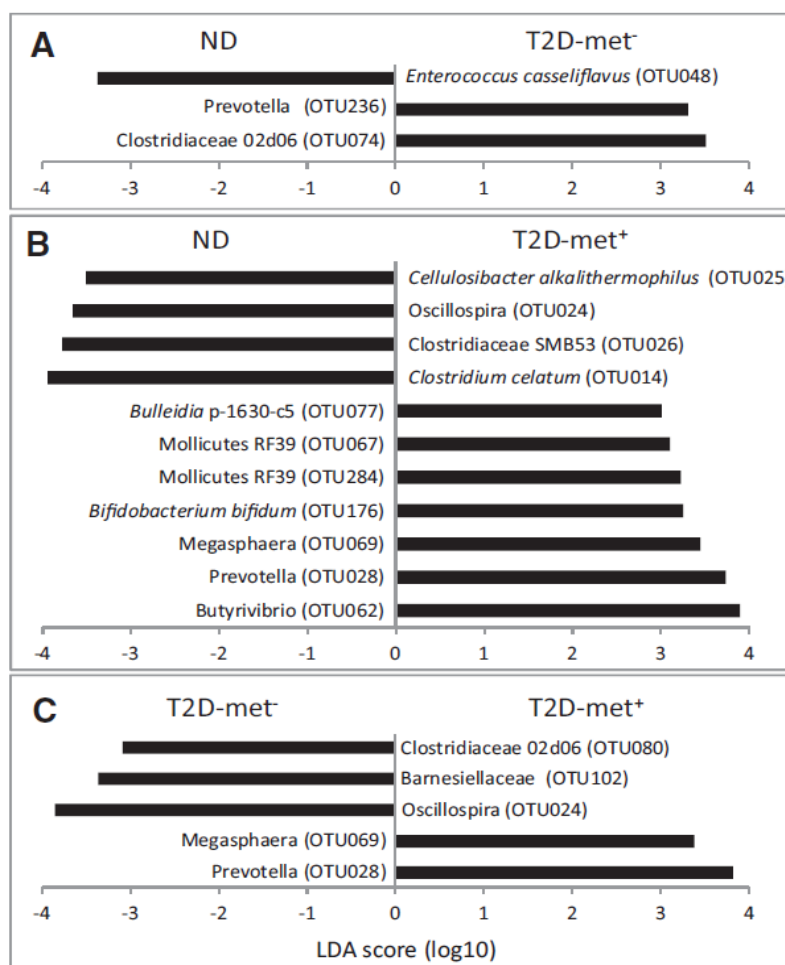


Διάγραμμα 3 : Συσχέτιση ειδών *Bacteroides* πριν (BM) και μετά την θεραπεία (AM) με μετοφορμίνη

Πηγή: Sun et al. (2018)

Η ευεργετική επίδραση της μετοφορμίνης, ως το κυριότερο αντιδιαβητικό φάρμακο, φαίνεται να επηρεάζεται από την εντερική μικροβιακή κοινότητα. Γνωρίζοντας ότι η μετοφορμίνη έχει βιοδιαθεσιμότητα περίπου 50%, εκτίθεται σε παρόμοια ποσότητα τόσο στο έντερο όσο και στο πλάσμα. Όμως η εντερική συσσώρευση της μετοφορμίνης είναι κατά 300 φορές μεγαλύτερη από αυτήν στο πλάσμα, καθιστώντας το έντερο την κύρια δεξαμενή της μετοφορμίνης στον άνθρωπο. Στηριζόμενοι σε αυτά τα δεδομένα, οι Cuesta-Zuluaga et al.,(2017) θέλησαν να διερευνήσουν εάν η μετοφορμίνη συνδέεται με τα υψηλά επίπεδα βακτηρίων τα οποία παράγουν λιπαρά οξέα βραχέας αλύσου και αποδομούν βλεννίνη. Στην έρευνα συμμετείχαν 112 άνθρωποι, 28 εκ των οποίων ήταν διαβητικοί τύπου 2 και 84 υγιείς. Από τους 28 διαβητικούς ασθενείς, οι 14 έκαναν θεραπεία με μετοφορμίνη. Στη μελέτη συλλέχθηκαν δείγματα κοπράνων από τους διαβητικούς ασθενείς πριν και μετά τη χορήγηση μετοφορμίνης. Η ανάλυση της μικροβιακής σύνθεσης έγινε μέσω

γονιδιωματικής αλληλούχησης του 16S rRNA, εστιάζοντας κυρίως στην ταυτοποίηση και ποσοτικοποίηση του βακτηρίου *Akkermansia muciniphila* και άλλων μικροβίων που παράγουν βραχείας αλύσου λιπαρά οξέα. Η διαδικασία ανάλυσης έγινε με τη χρήση της τεχνολογίας Illumina. Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν ότι οι διαβητικοί ασθενείς που λαμβάναν μετοφορμίνη είχαν σε αυξημένο ποσοστό το βακτήριο *Akkermansia Muciniphila*, καθώς και τα εντερικά βακτήρια *Butyrivibrio*, *Bifidobacterium bifidum*, *Megasphaera* και *Prevotella*, ενώ μειώθηκε η αφθονία ορισμένων ειδών του γένους *Bacteroides*, καθώς και κάποιων δυνητικά παθογόνων βακτηρίων, όπως ορισμένα είδη *Clostridium*. (διάγραμμα 4).



Διάγραμμα 4 : Η ανάπτυξη των βακτηριακών ειδών στις 3 ομάδες ελέγχου.
LDA scores (στατιστική τεχνική που εντοπίζει ποιες μεταβλητές διαχωρίζουν καλύτερα δύο ομάδες) **για τα είδη μικροβίων (OUT):**
(A) Υγιή άτομα (ND) vs. διαβητικοί χωρίς μετοφορμίνη (T2D-met⁻),
(B) Υγιή άτομα (ND) vs. διαβητικοί με μετοφορμίνη (T2D-met⁺),
(C) Διαβητικοί με μετοφορμίνη (T2D-met⁺) vs. χωρίς μετοφορμίνη (T2D-met⁻).

Πηγή: Cuesta-Zuluaga et al. (2017)

Οι Napolitano et al.,(2014) επιδίωξαν να συσχετίσουν την φαρμακομικροβιομική της μετφορμίνης με τον γλυκαιμικό έλεγχο και τις αλλαγές στο μικροβίωμα. Στην μελέτη συμμετείχαν 14 διαβητικοί τύπου 2 ασθενείς, τα χαρακτηριστικά των οποίων αναγράφονται στον Πίνακα 2. Οι ασθενείς λαμβάνανε ημερησίως δόση μετφορμίνης ίση ή μεγαλύτερη από 1 g για τουλάχιστον 3 μήνες. Για την διεξαγωγή της μελέτης συλλέχθηκαν δείγματα κοπράνων από τους ασθενείς πριν την έναρξη της θεραπείας με μετφορμίνη και μετά από καθορισμένη περίοδο χορήγησης του φαρμάκου. Η ανάλυση της σύνθεσης του εντερικού μικροβιώματος πραγματοποιήθηκε μέσω αλληλούχισης του γονιδίου 16S rRNA στις περιοχές V3–V4, χρησιμοποιώντας την τεχνολογία Illumina MiSeq. Επιπλέον, πραγματοποιήθηκε μεταβολική ανάλυση πλάσματος για την αξιολόγηση μεταβολικών αλλαγών σχετιζόμενων με τη θεραπεία, χρησιμοποιώντας τεχνικές υγρής χρωματογραφίας σε συνδυασμό με φασματομετρία μάζας (LC-MS/MS). Η μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πλειοτροπικές επιδράσεις της μετφορμίνης συμπεριλαμβάνουν την μεταβολή της εντερο-ηπατικής επανακυκλοφορίας των χολικών οξέων, την ρύθμιση της μικροχλωρίδας του εντέρου και αλλαγές στις εντερικές ορμόνες, ιδιαίτερα στο GLP-1. Πιο συγκεκριμένα, η παρουσία του *Firmicutes phylum* αυξήθηκε σε σχέση με τη χρήση της μετφορμίνης, δείχνοντας θετική συσχέτιση μεταξύ τους και αυτό οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η γαστρεντερική οδός μπορεί να αποτελέσει στόχο για τις θεραπευτικές δράσεις της μετφορμίνης.

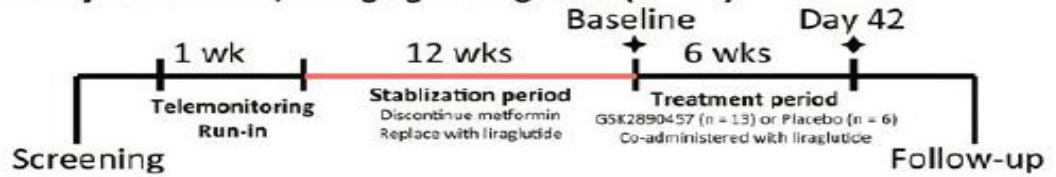
Πίνακας 2 : Τα χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων

Number of Subjects	
Number of subjects planned, N:	12
Number of subjects entered, N:	14
Number of subjects included in All subjects (safety) population, n (%):	14 (100)
Number of subjects included in PK population, n (%):	14 (100)
Number of subjects completed, n (%):	12 (86)
Number of subjects withdrawn (consent withdrawn), n (%):	2 (14)
Number of subjects withdrawn for AE, n (%):	0 (0)
Demographics	
Age (Years), Mean (SD)	56 (5.4)
Sex, n (%)	
Female:	12 (86)
Male:	2 (14)
BMI (Kg/m ²), Mean (SD)	30.0 (3.3)
Height (m), Mean (SD)	1.73 (0.08)
Weight (Kg), Mean (SD)	90.3 (12.2)
HbA1c (% and mmol/mol) Mean (SD)	7.2 (2.7)
	55.3 (5.9)
Race, n (%)	
African American/African Heritage	1 (7)
White – White/Caucasian/European Heritage	13 (93)

Πηγή: *Napolitano et al. (2014)*

Οι Wang et al., (2017) μελέτησαν την επίδραση της μετορμίνης και της λιραγλουτίδης στο εντερικό μικροβίωμα σε 37 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, οι οποίοι λαμβάνανε σταθερά μετορμίνη ως αντιδιαβητική θεραπεία. Οι 19 από αυτούς από την μετορμίνη μετέβησαν σε υποδόρια θεραπεία με λιραγλουτίδη, ενώ οι 18 παρέμειναν στην θεραπεία με την μετορμίνη. Οι ασθενείς που άλλαξαν την θεραπεία σε λιραγλουτίδη, παρέμειναν για 12 εβδομάδες σε μια περίοδο σταθεροποίησης της θεραπείας και μετά το πέρας των 12 εβδομάδων ξεκίνησε να μετράει ο χρόνος θεραπείας των 42 ημερών. Αντίστοιχα, οι ασθενείς που λαμβάνανε μετορμίνη, παρέμειναν για 4 εβδομάδες στην περίοδο σταθεροποίησης και ύστερα ξεκίνησε να μετράει ο χρόνος θεραπείας των 42 ημερών (διάγραμμα 5). Από όλους τους συμμετέχοντες συλλέχθηκαν δείγματα κοπράνων για τη μελέτη του εντερικού μικροβιώματος. Η ανάλυση των δειγμάτων πραγματοποιήθηκε μέσω αλληλούχισης της περιοχής V3–V4 του γονιδίου 16S rRNA με χρήση της πλατφόρμας Illumina MiSeq. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι όσοι ασθενείς λαμβάνανε καθ' όλη την διάρκεια μετορμίνη είχαν αυξημένες ποσότητες του βακτηρίου *Sutterella*, ενώ όσοι λαμβάνανε λιραγλουτίδη συσχετίστηκαν θετικά με την ανάπτυξη του βακτηρίου *Akkermansia*. Επιπλέον, συσχετισμός υπήρξε μεταξύ των βακτηρίων *Akkermansia* και *Bacteroides* με το χρονικό διάστημα που ασθενείς έπασχαν από ΣΔ2. Καταληκτικά, η λήψη μετορμίνης συσχετίστηκε με την αυξημένη ύπαρξη του βακτηρίου *Sutterella*.

Part B: Subject with T2D, changing to liraglutide (n = 19)



Part C: Subject with T2D, continuing on metformin (n = 18)



Διάγραμμα 5 : Πορεία μελέτης

Πηγή: Wang et al. (2017)

4.2 Αναστολείς α γλυκοσιδάσης και εντερικό μικροβίωμα

Στον ΣΔ2, συχνά για την αντιμετώπισή του, χρησιμοποιούνται οι ανταγωνιστές της α γλυκοσιδάσης, οι οποίοι δρουν καθυστερώντας την πέψη και την απορρόφηση των υδατανθράκων και βοηθούν στην μείωση των επιπέδων γλυκόζης. Ο κυριότερος εκπρόσωπος αυτής της κατηγορίας είναι η ακαρβόζη. Λαμβάνοντας υπόψη ότι η θεραπεία με ακαρβόζη μπορεί να οδηγήσει σε αλλαγές στο εντερικό μικροβίωμα, οι Takewaki, F. et al., (2021) διεξήγαγαν μια μελέτη με στόχο να διερευνήσουν τις αλλαγές που προκλήθηκαν στο εντερικό μικροβίωμα διαβητικών ασθενών, οι οποίοι λάμβαναν ακαρβόζη. Στην έρευνα συμμετείχαν 18 ασθενείς με ΣΔ2, οι οποίοι έλαβαν για 4 εβδομάδες 150 ή 300 mg ακαρβόζης ημερησίως, σε 3 ισόποσες δόσεις. Συλλέχθηκαν δείγματα κοπράνων πριν και μετά τη χορήγηση ακαρβόζης, τα οποία αναλύθηκαν για τη μικροβιακή σύνθεση μέσω αλληλούχισης της περιοχής V3–V4 του γονιδίου 16S rRNA, χρησιμοποιώντας τεχνολογία Illumina MiSeq. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι μετά την θεραπεία με την ακαρβόζη, η ποσότητα των *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Megasphaera* και *Lactobacillus* αυξήθηκε, ενώ η ποσότητα των *Bacteroides*, *Blautia*, *Prevotella*, *Clostridium*, *Phascolarctobacterium* και το *Lachnoclostridium* μειώθηκε.

Πίνακας 3 : Συσχέτιση της παρουσίας των μικροβιακών ειδών πριν και μετά την θεραπεία με ακαρβόζη. Συγκρίνεται η σχετική αφθονία σε επίπεδο γένους πριν και μετά την λήψη ακαρβόζης.

Genus	Average relative abundance (%)	
	Before intervention	After intervention
<i>Bifidobacterium</i> *	7.16 ± 2.26	14.09 ± 2.62
<i>Bacteroides</i> *	13.61 ± 1.36	8.86 ± 1.07
<i>Blautia</i> *	12.17 ± 1.75	9.02 ± 1.87
<i>Prevotella</i> *	7.34 ± 2.53	4.24 ± 1.56
<i>Eubacterium</i> *	2.48 ± 0.63	6.75 ± 1.85
<i>Faecalibacterium</i>	5.45 ± 1.21	4.26 ± 0.76
<i>Megamonas</i>	4.82 ± 1.89	1.59 ± 0.78
<i>Streptococcus</i>	4.77 ± 1.50	4.75 ± 1.56
<i>Megasphaera</i> *	2.15 ± 0.59	3.91 ± 0.94
<i>Fusicatenibacter</i>	1.94 ± 0.41	3.86 ± 1.69
<i>Collinsella</i>	2.90 ± 0.64	3.72 ± 0.79
<i>Clostridium</i> *	3.06 ± 0.46	1.77 ± 0.36
<i>Akkermansia</i>	1.60 ± 0.89	2.94 ± 1.19
<i>Lactobacillus</i> *	0.89 ± 0.61	2.86 ± 0.84
<i>Subdoligranulum</i>	1.98 ± 0.56	2.64 ± 0.65
<i>Ruminococcus</i>	2.40 ± 0.68	1.81 ± 0.50
<i>Dorea</i>	2.07 ± 0.42	1.74 ± 0.33
<i>Parabacteroides</i>	1.75 ± 0.37	1.51 ± 0.42
<i>Alistipes</i>	1.47 ± 0.51	1.61 ± 0.84
<i>Acidaminococcus</i>	1.13 ± 0.36	1.30 ± 0.46
<i>Veillonella</i>	0.80 ± 0.39	1.08 ± 0.52
<i>Phascolarctobacterium</i> *	0.93 ± 0.23	0.50 ± 0.15
<i>Lachnoclostridium</i> *	0.92 ± 0.17	0.59 ± 0.12
<i>Anaerostipes</i>	0.87 ± 0.39	0.68 ± 0.21
<i>Escherichia</i>	0.79 ± 0.30	0.67 ± 0.26
<i>Holdemanella</i>	0.73 ± 0.31	0.76 ± 0.37
<i>Catenibacterium</i>	0.68 ± 0.33	0.45 ± 0.23
<i>Sutterella</i>	0.65 ± 0.16	0.50 ± 0.14
<i>Dialister</i>	0.60 ± 0.27	0.47 ± 0.16
<i>Roseburia</i>	0.33 ± 0.10	0.57 ± 0.31
<i>Oscillibacter</i>	0.52 ± 0.14	0.50 ± 0.18
<i>Fusobacterium</i>	0.51 ± 0.28	0.01 ± 0.003

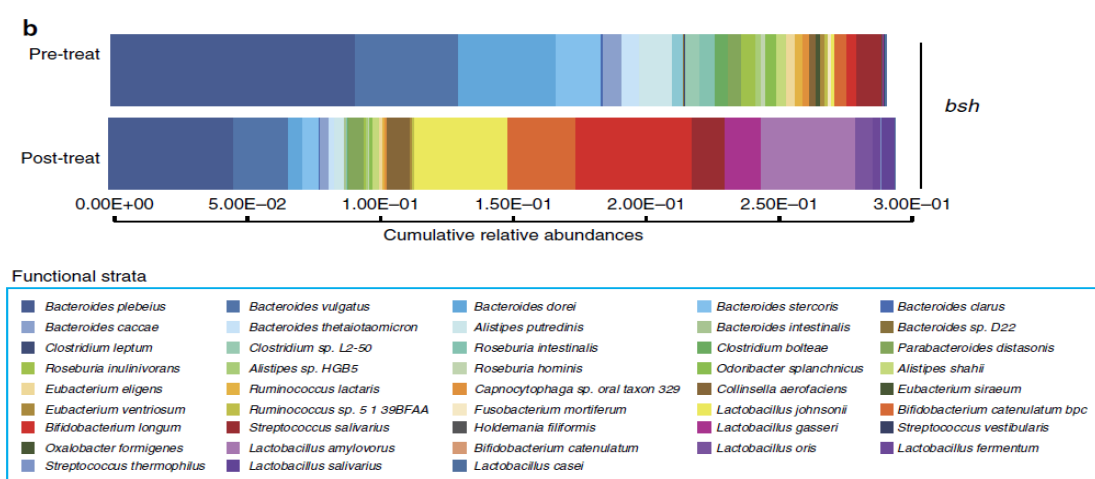
Πηγή: Takewaki et al. (2021)

Πίνακας 4 : Συσχέτιση της παρουσίας των μικροβιακών ειδών πριν και μετά την θεραπεία με ακαρβόζη. Συγκρίνεται η σχετική αφθονία σε επίπεδο φύλου πριν και μετά την λήψη ακαρβόζης.

Phylum	Average relative abundance (%)	
	Before intervention	After intervention
Firmicutes	58.17 ± 2.38	58.08 ± 2.85
Bacteroidetes *	24.98 ± 2.34	16.89 ± 1.65
Actinobacteria *	10.43 ± 2.36	18.17 ± 2.73
Proteobacteria	2.53 ± 0.45	1.80 ± 0.29
Verrucomicrobia	1.60 ± 0.89	2.94 ± 1.19
Fusobacteria	0.51 ± 0.28	0.01 ± 0.003

Πηγή: Takewaki et al. (2021)

Οι Gu et al., (2017) διενήργησαν μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη και ελεγχόμενη κλινική δοκιμή, στην οποία συμμετείχαν διαβητικοί τύπου 2. Οι 106 ασθενείς με ΣΔ2 δεν είχαν λάβει θεραπεία και χωρίστηκαν τυχαία σε 2 ομάδες, όπου στην μια έλαβαν ακαρβόζη ως αντιδιαβητική θεραπεία και στην άλλη ομάδα γλιπιζίδη. Στόχος της έρευνας ήταν να συγκριθεί η επίδραση των 2 φαρμάκων κατά την 3μήνη θεραπεία, σε διάφορες μεταβολικές παραμέτρους όπως η εντερική μικροχλωρίδα και συγκεκριμένα βακτήρια που εκφράζουν το ένζυμο BSH (Rimal et al., 2024). Το bsh διασπά χολικά άλατα και δρα θετικά στον μεταβολισμό της γλυκόζης ενεργοποιώντας εντερικούς υποδοχείς και ρυθμίζοντας μεταβολικά μονοπάτια. Για την έρευνα συλλέχθηκαν δείγματα κοπράνων και αίματος πριν και μετά την έναρξη της θεραπείας. Τα δείγματα κοπράνων χρησιμοποιήθηκαν για τη μελέτη της μικροβιακής σύνθεσης μέσω αλληλούχισης της περιοχής V3–V4 του γονιδίου 16S rRNA με χρήση της τεχνολογίας Illumina MiSeq, ενώ τα δείγματα πλάσματος αναλύθηκαν για τα χολικά οξέα χρησιμοποιώντας υγρή χρωματογραφία συνδεδεμένη με φασματομετρία μάζας (LC-MS/MS). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι στην ομάδα που λάμβανε ακαρβόζη ως αντιδιαβητική θεραπεία, αυξήθηκε η παρουσία του *Lactobacillus* και του *Bifidobacterium*, ενώ μειώθηκε σημαντικά η παρουσία του *Bacteroides*, *Alistipes* και *Clostridium*.

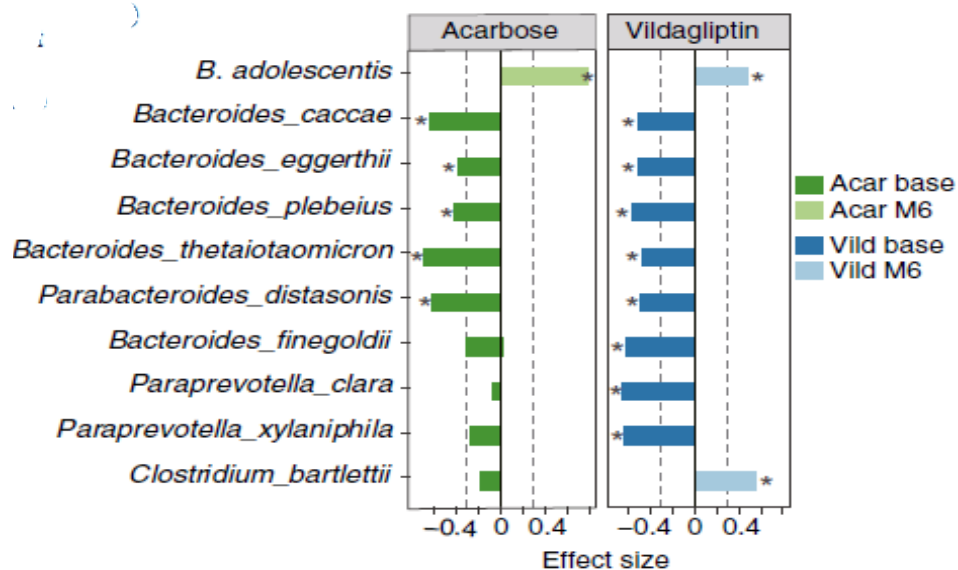


Διάγραμμα 6 : Παρουσία μικροβιακών ειδών που εκφράζουν το bsh πριν και μετά την θεραπεία με ακαρβόζη.

Πηγή: Gu et al. (2017)

4.3 DPP4 και εντερικό μικροβίωμα

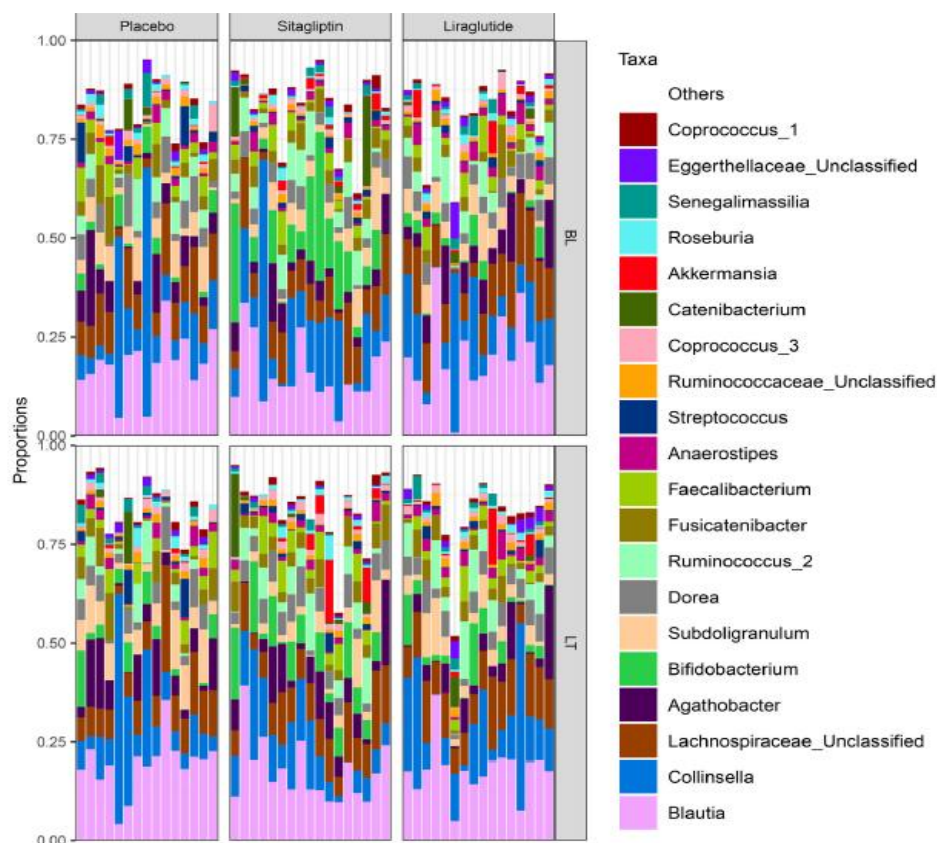
Η χρήση από του στόματος αντιδιαβητικών φαρμάκων, κυρίως εκείνων που έχουν σχεδιαστεί για να στοχεύουν το έντερο, φαίνεται να συσχετίζονται με αλλαγές στην μικροβιακή σύνθεση ή στην λειτουργική ικανότητα του εντέρου σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Η μικροχλωρίδα του εντέρου, με τη σειρά της, παίζει κρίσιμο ρόλο στη ρύθμιση της αποτελεσματικότητας των αντιδιαβητικών φαρμάκων. Με βάση αυτό, οι Zhang et al., (2022) πραγματοποίησαν με τυχαιοποιημένη μελέτη στην οποία συμμετείχαν 100 υπέρβαροι και πρόσφατα διαγνωσμένοι με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ασθενείς. Οι ασθενείς χωρίστηκαν τυχαία και ισομερώς σε 2 ομάδες όπου έλαβαν ακαρβόζη και βιλνταγλιπτίνη. Η περίοδος θεραπείας ήταν 6 μήνες. Στόχος της συγκεκριμένης μελέτης ήταν να ερευνηθούν οι επιδράσεις της ακαρβόζης (αναστολέας α γλυκοσιδάσης) και της βινταγλιπτίνης (αναστολέας ενζύμου DPP4) στο εντερικό μικροβίωμα καθώς και η συσχέτισή τους με το μικροβίωμα πριν κ μετά τη θεραπεία. Για την ανάλυση του εντερικού μικροβιώματος συλλέχθηκαν δείγματα κοπράνων πριν και μετά τη θεραπεία. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι και στις 2 ομάδες υπήρξε αύξηση του *B. adolescentis* και μείωση σε είδη που ανήκουν στην συνομοταξία *Bacteroidetes* (*Bacteroides caccae*, *Bacteroides eggerthii*, *Bacteroides plebeius*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides finegoldii*, *Parabacteroides distasonis*) . Επίσης, στην ομάδα που λάμβανε βιλνταγλιπτίνη βρέθηκε ότι αυξήθηκε το *Clostridium bartlettii*. Συμπερασματικά, η βιλνταγλιπτίνη, που είναι αναστολέας του ενζύμου DPP4 συσχετίστηκε με αύξηση του *B. Adolescentis* και του *Clostridium bartlettii* και μείωση των ειδών που ανήκουν στην συνομοταξία *Bacteroidetes*.



Διάγραμμα 7: Επίδραση στο μέγεθος του μικροβιώματος πριν και μετά την θεραπεία με ακαρβόζη και βιλνταγλιπτίνη.

Πηγή: Zhang et al. (2022)

Οι Smits, M.M. et al.,(2021) πραγματοποίησαν μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με placebo (εικονικό φάρμακο), διπλά τυφλή μελέτη. Σε αυτήν συμμετείχαν 49 ασθενείς με ΣΔ2, οι οποίοι για την θεραπεία του ΣΔ2 λαμβάνανε είτε μετφορμίνη είτε σουλφονυλουρία. Οι 49 ασθενείς χωρίστηκαν σε 3 ομάδες. Στην 1^η ομάδα ήταν 18 ασθενείς οι οποίοι θα λαμβάνανε σιταγλιπτίνη (DPP4 αναστολέα), στην 2^η ομάδα ήταν 16 ασθενείς οι οποίοι θα λάμβαναν λιραγλουτίδη (ανάλογο του GLP-1) και στην 3^η ομάδα, οι 15 ασθενείς που την αποτελούσαν θα λαμβάνανε το εικονικό φάρμακο. Η μελέτη διήρκεσε 12 εβδομάδες και για την διενέργειά της συλλέχθηκαν δείγματα κοπράνων πριν και μετά τη θεραπεία, τα οποία αναλύθηκαν μέσω αλληλούχισης του γονιδίου 16S rRNA. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι δεν προέκυψε καμία αλλαγή στην ποσότητα των διαφόρων ειδών στο εντερικό μικροβίωμα των ομάδων που λαμβάνανε σιταγλιπτίνη και λιραγλουτίδη σε σχέση με την ομάδα που έλαβε το εικονικό φάρμακο. Επομένως, η σιταγλιπτίνη, αναστολέας του ενζύμου DPP4 δεν συσχετίστηκε με κάποια αλλαγή στο εντερικό μικροβίωμα.



Διάγραμμα 8: Συσχετισμός αλλαγών στο εντερικό μικροβίωμα μεταξύ των 3 ομάδων. 1^η ομάδα placebo, 2^η ομάδα σιταγλιπτίνη και 3^η ομάδα λιραγλουτίνη. Συγκρίνεται η μικροβιακή σύνθεση των 20 πιο συχνά απαντώμενων βακτηριακών γενών πριν την χορήγηση φαρμάκου (BL : BASELINE) και μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας (LT = Long Term).

Πηγή: Smits et al. (2021)

Οι Wang et al., (2021) έκαναν μια μελέτη με στόχο την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας 3 αντιδιαβητικών φαρμάκων καθώς και την σύγκριση του εντερικού μικροβιώματος για την επιλογή της καλύτερης αντιδιαβητικής θεραπείας. Στην μελέτη που διενεργήθηκε, συμμετείχαν 90 διαβητικοί τύπου 2 ασθενείς, οι οποίοι χωρίστηκαν ισόποσα σε 3 ομάδες. Η 1^η ομάδα έλαβε ακαρβόζη, η 2^η σαξαγλιπτίνη και η 3^η βιλνταγλιπτίνη για χρονικό διάστημα 12 εβδομάδων. Για την διεξαγωγή των αποτελεσμάτων λήφθηκαν δείγματα κοπράνων και αίματος πριν και μετά τη θεραπεία. Τα κόπρανα αναλύθηκαν με τη μέθοδο Shotgun Metagenomic Sequencing. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι και τα 3 φάρμακα είναι αποτελεσματικά για την θεραπεία του ΣΔ2, αφού πέτυχαν μείωση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Ως προς το εντερικό μικροβίωμα βρέθηκε ότι και τα 3 φάρμακα επηρεάζουν την ποσότητά του. Πιο συγκεκριμένα,

στην ακαρβόζη το γένος *Butyricimonas* αυξήθηκε (μέτρηση την 4^η εβδομάδα) και στην συνέχεια μειώθηκε (μέτρηση την 12^η εβδομάδα). Για την ομάδα της βινταγλιπτίνης βρέθηκε ότι το γένος *Blautia* αρχικά μειώθηκε (μέτρηση την 4^η εβδομάδα) και στην συνέχεια αυξήθηκε (μέτρηση την 12^η εβδομάδα), ενώ το γένος *Megamonas* αυξήθηκε σταδιακά τόσο στην μέτρηση της 4^{ης} και της 12^{ης} εβδομάδας. Το γένος *Turicibacter* μειώθηκε σταδιακά τόσο στην μέτρηση της 4^{ης} όσο και της 12^{ης} εβδομάδας. Για την σαξαγλιπτίνη βρέθηκε ότι το γένος *Pseudomonas* στην μέτρηση της 4^{ης} εβδομάδας αυξήθηκε, ενώ μετά μειώθηκε (μέτρηση 12^{ης} εβδομάδας). Για τα γένη *Klebsiella*, *Blautia*, *Faecalibacterium* και *Roseburia* τα αποτελέσματα έδειξαν ότι την 4^η εβδομάδα μειώθηκε η ποσότητά τους, ενώ την 12^η εβδομάδα αυξήθηκε. Συμπερασματικά, η βιλνταγλιπτίνη και η σαξαγλιπτίνη, ως αναστολείς του ενζύμου DPP4 σχετίζονται με αλλαγές στο εντερικό μικροβίωμα και πιο ειδικά με την αλλαγή της ποσότητας βακτηρίων του γένους *Blautia*, *Megamonas*, *Turicibacter*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Blautia*, *Faecalibacterium* και *Roseburia*.

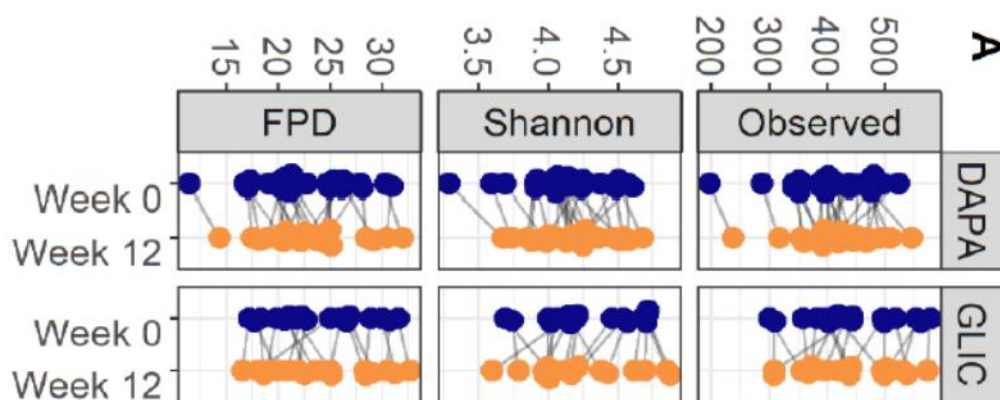
Πίνακας 5 : Συσχέτιση ποσότητας βακτηρίων κατά την θεραπεία με ακαρβόζη, βιλνταγλιπτίνη και σαξαγλιπτίνη σε διάστημα 12 εβδομάδων.

Indicators	0 week	4th week	12nd week	p
Acarbose group				
<i>Butyricimonas</i> ($\times 10^{-4}$)	8.21 $\pm$ 10.34	15.69 $\pm$ 26.59	1.52 $\pm$ 2.03*	0.001
Vildagliptin group				
<i>Blautia</i> ($\times 10^{-4}$)	45.01 $\pm$ 24.97	23.54 $\pm$ 20.44	32.33 $\pm$ 20.29*	0.018
<i>Megamonas</i> ($\times 10^{-4}$)	10.43 $\pm$ 17.23	13.06 $\pm$ 10.51	48.93 $\pm$ 57.96*	0.041
<i>Turicibacter</i> ($\times 10^{-4}$)	1.63 $\pm$ 1.40	0.74 $\pm$ 0.65	0.54 $\pm$ 0.46*	0.018
Saxagliptin group				
<i>Pseudomonas</i> ($\times 10^{-4}$)	100.63 $\pm$ 221.40	119.78 $\pm$ 116.31	28.04 $\pm$ 28.09*	0.014
<i>Klebsiella</i> ($\times 10^{-4}$)	1.98 $\pm$ 2.43	0.64 $\pm$ 0.77	4.43 $\pm$ 4.64*	0.021
<i>Blautia</i> ($\times 10^{-4}$)	38.04 $\pm$ 29.67	16.54 $\pm$ 7.99	34.75 $\pm$ 19.57*	0.043
<i>Faecalibacterium</i> ($\times 10^{-4}$)	230.49 $\pm$ 171.73	141.95 $\pm$ 183.23	250.14 $\pm$ 121.22*	0.047
<i>Roseburia</i> ($\times 10^{-4}$)	7.87 $\pm$ 4.58	3.99 $\pm$ 2.74	9.48 $\pm$ 9.65	0.049

Πηγή: Wang et al. (2021)

4.4 SGLT2 και εντερικό μικροβίωμα

Οι ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 χρησιμοποιούν per os θεραπείες, όπως οι SGLT2 αναστολείς, με στόχο την μείωση της γλυκόζης. Τα φάρμακα μπορούν να επηρεαστούν από την εντερική μικροχλωρίδα και αντίστοιχα η σύνθεση της εντερικής μικροχλωρίδας να επηρεαστεί από τα φάρμακα. Έχοντας τα παραπάνω ως δεδομένα οι van Bommel et al., (2020) θέλησαν να μελετήσουν το πώς μια αντιδιαβητική θεραπεία 12 εβδομάδων μπορεί να επηρεάσει την σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος και τι νεφρική αιμοδυναμική διακύμανση μπορεί να προκαλέσει. Στην συγκεκριμένη τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή και ελεγχόμενη μελέτη, πήραν μέρος 44 διαβητικοί τύπου 2 οι οποίοι λαμβάνανε ως θεραπεία μετφορμίνη. Οι 44 ασθενείς χωρίστηκαν τυχαία σε 2 ομάδες, όπου 24 ασθενείς λάμβαναν 10mg δαπαγλιφλοζίνη (sglt2 αναστολέας) και 20 ασθενείς 30mg γλικλαζίδης (σουλφονουρία). Πριν την έναρξη και μετά το τέλος της θεραπείας, συλλέχθηκαν δείγματα κοπράνων από όλους τους συμμετέχοντες για την ανάλυση της μικροβιακής σύνθεσης του εντέρου. Η ανάλυση πραγματοποιήθηκε με αλληλούχιση της περιοχής V3–V4 του γονιδίου 16S rRNA. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι και οι 2 αντιδιαβητικοί παράγοντες βοήθησαν στον γλυκαιμικό έλεγχο, χωρίς ωστόσο να προκαλέσει ούτε η δαπαγλιφλοζίνη ούτε η γλικλαζίδη κάποια αλλαγή στη σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος. Καταληκτικά, ο SGLT2 αναστολέας δεν συσχετίστηκε με κάποια αλλαγή στο εντερικό μικροβίωμα.



Διάγραμμα 9 : Διαφορετικές μετρήσεις (Observed: δείχνει τον αριθμό των διαφορετικών ειδών δηλ. πόσα μοναδικά είδη βρέθηκαν, Shannon: μετρά την ποικιλομορφία και την ομοιομορφία δηλ. πόσα είδη βρέθηκαν και πώς κατανέμονται, FPD: δείχνει την ποικιλομορφία δηλ. πόσα είδη βρέθηκαν και πόσο διαφέρουν μεταξύ τους εξελικτικά) **ως**

προς την σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος πριν και μετά την θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη και γλικλαζίδη.

Πηγή: van Bommel et al. (2020)

Οι SGT2 αναστολείς χρησιμοποιούνται στην θεραπεία του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2, αναστέλλοντας την νεφρική επαναρρόφηση της γλυκόζης προκαλώντας την απέκκρισή της στα ούρα, επιτυγχάνοντας έτσι τη μείωση της γλυκόζης στο αίμα. Οι Deng et al., (2022) διεξήγαγαν μια τυχαιοποιημένη ανοιχτή κλινική μελέτη στην οποία συμμετείχαν 76 διαβητικοί τύπου 2 ασθενείς. Στόχος της μελέτης ήταν να διερευνηθούν οι αλλαγές στον μεταβολισμό της γλυκόζης, στο εντερικό μικροβίωμα καθώς και στους παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου. Η μελέτη διήρκεσε 3 μήνες και οι ασθενείς διαχωρίστηκαν τυχαία σε 2 ομάδες, όπου την 1^η ομάδα αποτέλεσαν 40 ασθενείς που λάβανε μόνο εμπαγλιφλοζίνη και την 2^η ομάδα 36 ασθενείς που λάβανε μετφορμίνη. Για την ανάλυση της μικροβιακής σύνθεσης του εντέρου, χρησιμοποιήθηκε η αλληλούχιση του γονιδίου 16S rRNA σε δείγματα κοπράνων (πριν και μετά τη θεραπεία), ενώ για την ανάλυση των μεταβολιτών του πλάσματος χρησιμοποιήθηκε υγρή χρωματογραφία-μαζική φασματομετρία (LC-MS). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι υπήρχε βελτίωση των επιπέδων της γλυκοζυλιωμένης HbA1c καθώς και μείωση των επιπέδων γλυκόζης. Ως προς το εντερικό μικροβίωμα διαπιστώθηκε ότι η εμπαγλιφλοζίνη αυξάνει τα επίπεδα βακτηρίων που παράγουν λιπαρά οξέα βραχείας αλυσίδας, όπως είδη από τα *Roseburia*, το *Eubacterium* και το *Faecalibacterium* και μείωσε τα επίπεδα πολλών επιβλαβών βακτηρίων, όπως τα *Escherichia-Shigella*, η *Bilophila* και η *Hungatella*.

4.5 Εντερικό μικροβίωμα και αντιδιαβητική θεραπεία

Το μικροβίωμα έχει την ικανότητα να τροποποιεί τον μεταβολισμό των φαρμάκων μέσω μικροβιακών ενζύμων, επηρεάζοντας έτσι την απορρόφηση, τη βιοδιαθεσιμότητα και την αποτελεσματικότητά τους. Οι μικροοργανισμοί του εντέρου μπορούν να ενεργοποιούν ή να απενεργοποιούν φαρμακευτικές ουσίες, να παράγουν τοξικά ή ανενεργά μεταβολικά παράγωγα και να συμβάλλουν στη μεταβλητότητα της φαρμακολογικής απόκρισης μεταξύ των ατόμων. Ειδικότερα στο πλαίσιο της αντιδιαβητικής θεραπείας, η παρουσία ή η απουσία ορισμένων μικροβιακών ειδών στο έντερο φαίνεται να σχετίζεται με το κατά πόσο το φάρμακο θα είναι αποτελεσματικό, ενώ διαφορετικά μικροβιακά προφίλ οδηγούν σε διαφορετική φαρμακοκινητική και απόκριση στη θεραπεία. Συνεπώς, το εντερικό μικροβίωμα επιδρά και επηρεάζει το αποτέλεσμα της αντιδιαβητικής αγωγής [(Zhao et al., 2023), (Dikeocha et al., 2022)] .

οι Wu et al., (2019) μελέτησαν την επίδραση του εντερικού μικροβιώματος στην φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική της μετφορμίνης. Οι ερευνητές συγκρίνανε τις συγκεντρώσεις της μετφορμίνης στο πλάσμα και στους ιστούς των ψευδό-ελεύθερων μικροβιακά ποντικών με εκείνες των διαβητικών ποντικών που δεν λάβανε αντιδιαβητική θεραπεία. Χρησιμοποιήθηκαν ουσιαστικά 2 ομάδες ποντικών όπου η 1^η ομάδα διατήρησε το φυσιολογικό της μικροβίωμα ενώ η 2^η ομάδα μετά από χρόνια χορήγηση αντιβιοτικών δεν είχε το φυσιολογικό της μικροβίωμα. Ως προς τα αποτελέσματα, φαρμακοδυναμικά φάνηκε ότι : οι ποντικοί που δεν είχαν το φυσιολογικό τους μικροβίωμα είχαν υψηλή γλυκόζη νηστείας, υψηλή γλυκοζυλιωμένη, υψηλή ινσουλινοαντίσταση, αρνητικά αποτελέσματα στην δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη και αυξημένα λιπίδια. Ακριβώς αντίθετα αποτελέσματα είχαν οι ποντικοί με το φυσιολογικό μικροβίωμα. Φαρμακοκινητικά, οι ψευδό-αποστειρωμένοι ποντικοί είχαν υψηλότερη C_{max} , μειωμένο $t_{1/2}$ και υψηλότερη AUC. Πρακτικά αυτό σημαίνει ότι υπάρχει μεγαλύτερη συγκέντρωση της μετφορμίνης στο πλάσμα όταν απουσιάζει το φυσιολογικό μικροβίωμα και κατ' επέκταση είτε η μετφορμίνη δεν μεταβολίζεται είτε υπάρχει μειωμένη πρόσληψη της από τους ιστούς -μειωμένο OTC1-. Αντίστοιχα, ο μειωμένος χρόνος ημίσειας ζωής δείχνει ότι είτε η μετφορμίνη απορροφάται και απομακρύνεται πιο γρήγορα είτε δεν εισέρχεται στους ιστούς κάτι που πιθανόν να σχετίζεται με την αλλαγή της

λειτουργίας των εντερικών και ηπατικών μεταφορέων εξαιτίας της έλλειψης μικροβίων. Η αύξηση της AUC, η οποία υποδηλώνει την μεγαλύτερη έκθεση του οργανισμού στην μετφορμίνη, δεν συσχετίστηκε με καλύτερο αντιδιαβητικό αποτέλεσμα. Επιπλέον, τα ψευδό-αποστειρωμένα ποντίκια είχαν μικρότερη ηπατική έκφραση του OTC1 δηλαδή του μεταφορέα που είναι υπεύθυνος για την είσοδο της μετφορμίνης στα ηπατοκύτταρα. Συμπερασματικά, η απουσία του εντερικού μικροβιώματος επηρεάζει τόσο φαρμακοδυναμικά όσο και φαρμακοκινητικά την μετφορμίνη.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5^ο

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΣΥΖΗΤΗΣΗ

5.1 Μετορμίνη

Η μετορμίνη αποτελεί το κυριότερο αντιδιαβητικό φάρμακο για την θεραπεία του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2. Η χορήγηση της γίνεται από του στόματος και διαπερνά όλο το γαστρεντερικό σωλήνα όπου ασκεί την φαρμακολογική της δράση. Λαμβάνοντας αυτό υπόψη, η εντερική μικροχλωρίδα είναι πιθανόν να επηρεαστεί εξαιτίας της παρουσίας της μετορμίνης εκεί. Πράγματι, η μελέτη των Wu et al.,(2017) έδειξε ότι διαβητικοί τύπου 2 ασθενείς που λαμβάνανε μετορμίνη, παρουσίασαν αύξηση των *Escherichia coli*, *Firmicutes*, *Bifidobacterium*, ενώ υπήρξε μείωση του *Intestinibacter*. Σε μια άλλη μελέτη, οι Cuesta-Zuluaga et al.,(2017) έδειξαν ότι η θεραπεία με μετορμίνη οδήγησε σε αυξημένη παρουσία του βακτηρίου *Akkermansia Muciniphila*, καθώς και των εντερικών βακτηρίων *Butyrivibrio*, *Bifidobacterium bifidum*, *Megasphaera* και *Prevotella*. Οι μελέτες των Wu et al.,(2017) και Cuesta-Zuluaga et al.,(2017) δρουν επιβεβαιωτικά ως προς το ότι η μετορμίνη οδηγεί στην αύξηση του *Bifidobacterium* στο έντερο. Επιπρόσθετα, αύξηση των *Blautia spp.* έδειξε η μελέτη των Tong et al.,(2018). Από την έρευνα των Sun et al.,(2018) προέκυψε ότι υπήρξε μείωση του *Bacteroides fragilis* στους διαβητικούς ασθενείς που λαμβάνανε ως θεραπεία μετορμίνη. Παράλληλα, η μελέτη των Wang et al., (2017) οδήγησε στο αποτέλεσμα ότι η λήψη μετορμίνης αυξάνει την παρουσία του βακτηρίου *Sutterella*. Τέλος, στην έρευνα των Napolitano et al.,(2014) το *Firmicutes phylum* συσχετίστηκε θετικά με την μετορμίνη.

Σύμφωνα με τις παραπάνω έρευνες, η λήψη μετορμίνης από διαβητικούς τύπου δυο ασθενείς, επηρεάζει σημαντικά το μικροβίωμα οδηγώντας στην αύξηση ή στην μείωση συγκεκριμένων εντερικών βακτηρίων. Αυτές οι αυξομειώσεις είναι πιθανώς σημαντικές καθώς μπορεί να σχετίζονται άμεσα με κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες ή και με φαρμακολογικές επιπτώσεις στους διαβητικούς ασθενείς. Πιο συγκεκριμένα, η αύξηση του *Escherichia coli* μπορεί να οδηγήσει σε διάρροια, εμετό, στομαχικές κράμπες ακόμη και σε πυρετό (CDC, 2025). Οι γαστρεντερικές διαταραχές που μπορεί να προκληθούν από αυτή την αύξηση, μπορεί να οδηγήσουν σε διακοπή της λήψης της μετορμίνης, ειδικά αν συνυπολογιστεί ότι η θεραπεία με μετορμίνη από μόνη της οδηγεί ένα 5 με 10 % των ασθενών στο να διακόψουν την θεραπεία εξαιτίας

των σοβαρών γαστρεντερικών διαταραχών που προκαλεί. Το βακτήριο *Akkermansia muciniphila* συμβάλλει στην ρύθμιση της παχυσαρκίας και των επιπέδων γλυκόζης, κάτι που υποδεικνύει ότι η αύξησή του μετά από την λήψη μετοφορμίνης ενισχύει συνεργιστικά το αντιδιαβητικό αποτέλεσμα. Μηχανιστικά αυτό επιτυγχάνεται μέσα από την αύξηση της θερμογένεσης και της έκκρισης της GLP-1, την μείωση της πρόσληψης υδατανθράκων μέσα από τη καταστολή της έκφρασης μεταφορέων γλυκόζης/φρουκτόζης και την ελάττωση της διαφοροποίησης των λιποκυττάρων και της φλεγμονής (Rodrigues et al., 2022). Τα *Bifidobacteria* συνεισφέρουν στην παραγωγή υδατοδιαλυτών βιταμινών όπως η βιταμίνη B12 (Deguchi et al., 1985). Η μετοφορμίνη από την άλλη πολλές φορές οδηγεί σε μειωμένα επίπεδα βιταμίνης B12 στους διαβητικούς ασθενείς (Sayedali et al., 2023). Η αύξηση λοιπόν του *Bifidobacterium* εξαιτίας της λήψης μετοφορμίνης, μπορεί να βοηθήσει στην εξισορρόπηση των επιπέδων της B12, τα οποία διαταράσσονται. Τα βακτήρια του γένους *Blautia* συμβάλλουν στην ανακούφιση φλεγμονωδών και μεταβολικών ασθενειών. Γνωρίζοντας ότι ο σακχαρώδης διαβήτης συγκαταλέγεται στα μεταβολικά νοσήματα, η αύξηση του *Blautia* μετά την αγωγή με μετοφορμίνη είναι πιθανό να οδηγεί και στην καλύτερη διαχείριση της νόσου (Liu et al., 2021). Παράλληλα, το βακτήριο *Sutterella* προάγει την ανάπτυξη της αντίστασης στην ινσουλίνη, ενώ φαίνεται να συσχετίζεται με την εμφάνιση του συνδρόμου ευερέθιστου εντέρου [(Skvortsova et al., 2024), (Hiippala et al., 2016)]. Το *Bacteroides fragilis* σχετίζεται με αύξηση του βάρους, μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη και χαμηλή ευαισθησία στην ινσουλίνη. Επομένως, η μείωση του μετά από την λήψη μετοφορμίνης συμβάλει τόσο στη διαχείριση του βάρους όσο και στο αντιδιαβητικό αποτέλεσμα μέσα από την βελτίωση της ανοχής στη γλυκόζη και της ευαισθησίας στην ινσουλίνη (Sun et al., 2018). Τέλος, η παρουσία της συνομοταξίας των *Firmicutes* οδηγεί σε αύξηση της απορρόφησης της γλυκόζης (Mindrescu et al., 2024).

5.2 Αναστολείς α γλυκοσιδάσης

Οι αναστολείς της α γλυκοσιδάσης χρησιμοποιούνται θεραπευτικά στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Το φάρμακο που χρησιμοποιείται κυρίως και ανήκει σε αυτήν την κατηγορία είναι η ακαρβόζη. Η χορήγησή της γίνεται από του στόματος και δρα συμβάλλοντας στην μείωση των επιπέδων γλυκόζης. Η αλληλεπίδραση μεταξύ της ακαρβόζης και του εντερικού μικροβιώματος σύμφωνα με την μελέτη των Takewaki F. et al., (2021) οδήγησε στην αύξηση των *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Actinobacteria*, *Megasphaera* και *Lactobacillus* καθώς και στην μείωση του πληθυσμού των *Bacteroides*, *Blautia*, *Prevotella*, *Clostridium*, *Phascolarctobacterium* και του *Lachnoclostridium*. Αντίστοιχα, στην μελέτη που διεξήγαγαν οι Gu et al., (2017) φάνηκε ότι η εντερική μικροχλωρίδα άλλαξε μετά την θεραπεία που έλαβαν διαβητικοί ασθενείς με ακαρβόζη. Ειδικά, προκλήθηκε αύξηση του πληθυσμού του *Lactobacillus* και του *Bifidobacterium*, ενώ μειώθηκε σημαντικά η παρουσία του *Bacteroides*, *Alistipes* και του *Clostridium*. Τα αποτελέσματα των ερευνών των Takewaki F. et al., (2021) και των Gu et al., (2017) ταυτίζονται καθώς καταλήγουν σε ίδια αποτελέσματα ως προς την ποσοτική αύξηση του *Lactobacillus* και του *Bifidobacterium* και την ποσοτική μείωση του *Bacteroides* και του *Clostridium*.

Τα βακτηριακά είδη του *Lactobacillus* που κατοικούν στο έντερο ρυθμίζουν το pH του εντερικού αυλού, ενισχύουν την λειτουργία του μέσα από την παραγωγή βλέννας και εκκρίνουν αντιμικροβιακά πεπτίδια. Συμβάλλουν στην βελτίωση της πέψης, ανταγωνίζονται τα ευκαιριακά παθογόνα, συμμετέχουν στην ωρίμανση του ανοσοποιητικού συστήματος κατά την παιδική ηλικία και στην διατήρηση της ανοσολογικής ομοιόστασης. Τα *Lactobacillus spp.* έχουν αντιφλεγμονώδη δράση, η οποία συμβάλλει στην διαχείριση των μεταβολικών ασθενειών, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, μέσα από την ρύθμιση της απόκρισης στο οξειδωτικού στρες και στις φλεγμονώδεις οδούς (Rastogi & Singh, 2022). Επιπρόσθετα, τα βακτήρια *Eubacterium spp* παράγουν βουτυρικό οξύ, το οποίο παίζει κρίσιμο ρόλο στην ενεργειακή ομοιόσταση, την κινητικότητα του παχέος εντέρου, την ανοσορύθμιση και την καταστολή της φλεγμονής στο έντερο. Επιπλέον, η παραγωγή του βουτυρικού οξέος μπορεί να συμβάλει στον επαναπρογραμματισμό των β παγκρεατικών κυττάρων, στην βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη καθώς και στην ομοιόσταση της χοληστερόλης (Mukherjee et al., 2020). Κατά αυτό τον τρόπο, η

θεραπεία με ακαρβόζη, η οποία οδηγεί σε αύξηση της ποσότητας των συγκεκριμένων ειδών μπορεί να έχει ευεργετική δράση στην διαχείριση του ΣΔ2.

5.3 DPP4

Οι αναστολείς DPP-4 αναστέλλοντας το DPP-IV, αυξάνουν τα επίπεδα του GLP-1, συμβάλλοντας στην επαγωγή της σύνθεσης και έκκρισης της ινσουλίνης. Η δράση αυτών των φαρμάκων εστιάζει στο εντερο όπου αλληλεπιδρά όπως είναι φυσικό με το εντερικό μικροβίωμα προκαλώντας αλλαγές σε λειτουργικό ή και ποσοτικό επίπεδο. Η επίδραση αυτή διαπιστώθηκε και στην μελέτη των Zhang et al., (2022) κατά την διεξαγωγή της οποίας φάνηκε ότι η βιλνταγλιπτίνη – αναστολέας DPP4 - που λαμβάνανε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, αύξησε την ποσότητα του βακτηρίου *B. adolescentis* και μείωσε την ποσότητα του βακτηρίου *Clostridium bartlettii* καθώς και άλλων βακτηριακών ειδών που ανήκουν στην συνομοταξία *Bacteroidetes*. Σε μια άλλη μελέτη που διεξήγαγαν οι Wang et al., (2021) βρέθηκε ότι η σαξαγλιπτίνη αλλά και η βιλνταγλιπτίνη προκαλούν αλλαγές στην ποσότητα των εντερικών βακτηρίων. Ειδικότερα, η βιλνταγλιπτίνη αυξάνει το βακτηριακό γένος *Megamonas*, μειώνει το βακτηριακό γένος *Turicibacter*, ενώ αυξομειώνουν ποσοτικά το βακτηριακό γένος *Blautia* (μείωση αρχικά και μετά αύξηση). Η σαξαγλιπτίνη, επίσης, προκάλεσε αυξομείωση των εντερικών βακτηρίων *Pseudomonas* (αύξηση αρχικά κ μετά μείωση), *Klebsiella*, *Blautia*, *Faecalibacterium* και *Roseburia* (μείωση και μετά αύξηση). Από την άλλη μεριά, μια άλλη έρευνα των Smits, M.M. et al.,(2021) έδειξε ότι η σιταγλιπτίνη δεν προκάλεσε καμία ποσοτική αλλαγή στο εντερικό μικροβίωμα. Επομένως, η αλληλεπίδραση του εντερικού μικροβιώματος και των αναστολέων DPP4 δεν είναι ξεκάθαρη και οι μέχρι τώρα έρευνες δείχνουν αντικρουόμενα αποτελέσματα.

Τα βακτήρια που ανήκουν στο γένος *Megamonas* συμβάλλουν στην μείωση του βάρους και στην αναλογία του κοιλιακού λίπους (Yang et al., 2023). Η προκαλούμενη αύξηση του συγκεκριμένου βακτηρίου μετά από την λήψη βιλνταγλιπτίνης, πιθανώς να φέρει θετικά αποτελέσματα στους διαβητικούς ασθενείς, στους οποίους η μείωση του βάρους αλλά και του κοιλιακού λίπους είναι επιθυμητά για την καλύτερη διαχείριση του ΣΔ2. Το βακτήριο *Pseudomonas* συγκαταλέγεται στα ευκαιριακά παθογόνα για τον άνθρωπο και μπορεί να προκαλέσει πολλές σοβαρές και απειλητικές για τη ζωή λοιμώξεις όπως η μηνιγγίτιδα, η μέση ωτίτιδα, διάφορες λοιμώξεις του ουροποιητικού καθώς και πνευμονία (Li et al., 2023). Επιπλέον, το συγκεκριμένο βακτήριο μπορεί να προκαλέσει σοβαρά προβλήματα σε ασθενείς με διαβητικό πόδι όπως σήψαιμία που μπορεί να οδηγήσει σε ακρωτηριασμό (Garousi et al., 2023).

Επομένως, η πιθανότητα της αύξησης της παρουσίας αυτού του βακτηρίου μετά από την λήψη της βινταγλιπτίνης πιθανόν να προκαλέσει λοιμώξεις και να έχει αρνητικές συνέπειες για τον διαβητικό ασθενή.

Η *Klebsiella* είναι ένα gram-αρνητικό παθογόνο, το οποίο σχετίζεται με ένα πλήθος λοιμώξεων, όπως η ουρολοίμωξη, η πνευμονία, η μηνιγγίτιδα καθώς και λοιμώξεις στο αίμα και ενδοκοιλιακά (Vading et al., 2018). Για τους διαβητικούς ασθενείς, ο κίνδυνος εμφάνισης λοιμώξεων όπως λοιμώξεις του ουροποιητικού, του κατώτερου αναπνευστικού, των οστών, του δέρματος και των βλεννογόνων, είναι πολύ ψηλότερος σε σχέση με τους μη διαβητικούς. Η πιο κοινή βακτηριακή λοίμωξη σε διαβητικούς ασθενείς είναι η ουρολοίμωξη, η οποία μπορεί να έχει σοβαρές επιπτώσεις, δυνητικά απειλητικές για τη ζωή των ασθενών (Ahmed et al., 2023). Έτσι, μια αύξηση της *Klebsiella* μετά την χορήγηση σαξαγλιπτίνης σε διαβητικούς τύπου 2 ασθενείς, μπορεί να αυξήσει τον ήδη αυξημένο κίνδυνο πρόκλησης ουρολοίμωξης.

5.4 SGLT2

Οι αναστολείς συµµεταφορέα νατρίου-γλυκόζης 2 (SGLT2) δρουν βελτιώνοντας τον γλυκαιµικό έλεγχο µέσα από την αύξηση της νεφρικής απέκκρισης της γλυκόζης, και συσχετίζεται και µε άλλες πλειοτροπικές µη γλυκαιµικές ιδιότητες, όπως η µειωση του σωματικού βάρους και η προστασία του καρδιαγγειακού και του νεφρικού συστήµατος. Όντας από του στόµατος χορηγούµενα φάρµακα, υπάρχει αλληλεπίδραση µε το εντερικό µικροβίωµα (Wang et al., 2022). Όπως βρέθηκε στην µελέτη των Deng et al.,(2022) στο εντερικό µικροβίωµα διαπιστώθηκε ότι η εµπαγλιφλοζίνη αυξάνει τα επίπεδα των βακτηριακών ειδών *Roseburia*, *Eubacterium* και *Faecalibacterium* ενώ µειώνει τα επίπεδα των βακτηρίων *Escherichia-Shigella*, *Bilophila* και *Hungatella*. Από την άλλη πλευρά, σε µια άλλη µελέτη που πραγµατοποιήθηκε από τους van Bommel et al., (2020), οι SGLT2 αναστολείς δεν συσχετίστηκαν µε κάποια αλλαγή στο εντερικό µικροβίωµα.

Το βακτήριο *Roseburia intestinalis* αποικίζει όλη την πεπτική οδό και διαδραµατίζει καθοριστικό ρόλο στον µεταβολικό επαναπρογραµµατισµό, στην ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήµατος και στη διατήρηση του εντερικού φραγµού. Παράλληλα, τα *Roseburia spp.* συµβάλλουν στην παραγωγή του βουτυρικού οξέος το οποίο συσχετίζεται µε τον έλεγχο του σωματικού βάρους και την ευαισθησία στην ινσουλίνη. Κατά αυτό τον τρόπο, η αύξηση του συγκεκριµένου βακτηρίου µετα από την λήψη εµπαγλιφλοζίνης µπορεί να φέρει θετικές επιδράσεις στους διαβητικούς ασθενείς.

Το βακτήριο *Bilophila* ανήκει στην κατηγορία των Gram αρνητικών βακτηρίων. Αποτελεί µέρος της υγιούς µικροχλωρίδας του εντέρου, όµως µπορεί να γίνει παθογόνο και να εµπλακεί σε ασθένειες όπως η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου και ο καρκίνος του παχέος εντέρου. Το *Bilophila* προκαλεί µείωση των θεικών και των θειωδών, ενώ παράγει υδρόθειο, το οποίο θεωρείται επικίνδυνο, αφού µπορεί να γίνει διαβρωτικό και τοξικό για πληθώρα οργάνων (Davies et al., 2024). Εποµένως, η µείωσή του µετα την λήψη εµπαγλιφλοζίνης µπορεί να µειώσει τον κίνδυνο ανάπτυξης εντερικών φλεγμονών.

Τα βακτήρια που ανήκουν στο γένος *Faecalibacterium* είναι Gram θετικά και αναερόβια (Martín et al., 2023). Συµβάλλουν στην καλή εντερική υγεία και µειώνουν την φλεγµονή (Mindrescu et al., 2024).

Τα *Shigella spp.* είναι διαρροϊκά παθογόνα τα οποία συσχετίζονται στενά με το *Escherichia coli*. Πρόκειται για Gram αρνητικούς βακίλους, οι οποίοι στον άνθρωπο μπορεί να προκαλέσουν διαρροϊκή νόσο εισβάλλοντας στο επιθήλιο του παχέος εντέρου. Η εξάπλωση της λοίμωξης περιορίζεται γενικά στο εσωτερικό του εντέρου, όπου οδηγεί σε φλεγμονή του παχέος εντέρου, εξέλκωση του βλεννογόνου και απώλεια της λειτουργίας του εντερικού φραγμού (Schnupf & Sansonetti, 2020). Έτσι, η μείωση των επιπέδων των βακτηρίων αυτών μετά την χορήγηση εμπαγλιφλοζίνης μπορεί να συμβάλλει θετικά στην αποτροπή πρόκλησης διάρροιας.

ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΥ - ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑΤΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΚΗ ΕΠΙΔΡΑΣΗ	ΜΕΛΕΤΗ
ΜΕΤΦΟΡΜΙΝΗ			
	<i>Escherichia coli</i> → διάρροια, εμετό, στομαχικές κράμπες, πυρετός <i>Firmicutes</i> → αύξηση απορρόφησης της γλυκόζης <i>Bifidobacteria</i> → παραγωγή B12	↑ <i>Escherichia coli</i> , <i>Firmicutes</i> , <i>Bifidobacterium</i> ↓ <i>Intestinibacter</i>	Wu et al.,(2017)
	<i>Akkermansia muciniphila</i> → ρύθμιση παχυσαρκίας, επιπέδων γλυκόζης <i>Bifidobacteria</i> → παραγωγή B12	↑ <i>Akkermansia muciniphila</i> , <i>Butyrivibrio</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>Megasphaera</i> , <i>Prevotella</i>	Cuesta-Zuluaga et al.,(2017)
	<i>Blautia</i> → ανακούφιση φλεγμονωδών και μεταβολικών ασθενειών	↑ <i>Blautia spp</i>	Tong et al.,(2018)
	<i>Bacteroides fragilis</i> → μείωση βάρους, βελτίωση ανοχής στη γλυκόζη και ευαισθησίας στην ινσουλίνη	↓ <i>Bacteroides fragilis</i>	Sun et al.,(2018)
	<i>Sutterella</i> → σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου, αύξηση αντίστασης στην ινσουλίνη	↑ <i>Sutterella</i>	Wang et al., (2017)
	<i>Firmicutes phylum</i> → αύξηση απορρόφησης της γλυκόζης	↑ <i>Firmicutes phylum</i>	Napolitano et al., (2014)
ΑΚΑΡΒΟΖΗ			
	<i>Bifidobacteria</i> → παραγωγή B12 <i>Lactobacillus</i> → ρύθμιση pH εντερικού αυλού, ενίσχυση λειτουργίας του, έκκριση αντιμικροβιακών πεπτιδίων, βελτίωση της πέψης, ανταγωνισμός ευκαιριακών παθογόνων, ωρίμανση ανοσοποιητικού συστήματος, διατήρηση ανοσολογικής ομοιόστασης αντιφλεγμονώδη δράση. <i>Eubacterium</i> → ενεργειακή ομοιόσταση, κινητικότητα παχέος εντέρου, ανοσορύθμιση,	↑ <i>Bifidobacterium</i> , <i>Eubacterium</i> , <i>Actinobacteria</i> , <i>Megasphaera</i> , <i>Lactobacillus</i> ↓ <i>Bacteroides</i> , <i>Blautia</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Phascolarctobacterium</i> , <i>Lachnoclostridium</i>	Takewaki F. et al., (2021)

καταστολή εντερικής φλεγμονής, επαναπρογραμματισμός β παγκρεατικών κυττάρων, βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη στην ομοιόσταση της.		
<i>Lactobacillus</i> → ρύθμιση pH εντερικού αυλού, έκκριση αντιμικροβιακών πεπτιδίων, βελτίωση της πέψης, ανταγωνισμός ευκαιριακών παθογόνων, ωρίμανση ανοσοποιητικού συστήματος, διατήρηση ανοσολογικής ομοιόστασης αντιφλεγμονώδη δράση. <i>Bifidobacteria</i> → παραγωγή B12.	↑ Αύξηση: <i>Lactobacillus, Bifidobacterium</i> ↓ Μείωση: <i>Bacteroides, Alistipes, Clostridium</i>	Gu et al., (2017)
ΒΙΑΝΤΑΓΛΙΠΤΙΝΗ		
<i>B. adolescentis</i> → βελτίωση ευαισθησίας στην ινσουλίνη, ρύθμιση επιπέδων γλυκόζης	↑ <i>B. adolescentis, Clostridium bartlettii</i> ↓ <i>Bacteroidetes</i>	Zhang et al., (2022)
<i>Megamonas</i> → μείωση του βάρους και στην ανάλογα του κοιλιακού λίπους. <i>Blautia</i> → ανακούφιση φλεγμονωδών και μεταβολικών ασθενειών	↑ <i>Megamonas, Turicibacter</i> ↑↓ <i>Blautia</i>	Wang et al., (2021)
ΣΑΞΑΓΛΙΠΤΙΝΗ		
<i>Pseudomonas</i> → μηνιγγίτιδα, μέση ωτίτιδα, λοιμώξεις του ουροποιητικού, σηψαιμία και ακρωτηριασμός. <i>Klebsiella</i> → ουρολοίμωξη, πνευμονία, μηνιγγίτιδα, λοιμώξεις στο αίμα και ενδοκοιλιακά. <i>Blautia</i> → ανακούφιση φλεγμονωδών και μεταβολικών ασθενειών <i>Roseburia intestinalis</i> → μεταβολικό επαναπρογραμματισμό, διατήρηση του εντερικού φραγμού, στην παραγωγή του βουτυρικού οξέος.	↑↓ <i>Pseudomonas, Klebsiella, Blautia,</i> <i>Faecalibacterium, Roseburia</i>	Wang et al., (2021)

<i>Faecalibacterium</i> → μείωση φλεγμονής και προαγωγή της εντερικής υγείας		
ΣΙΤΑΓΛΙΠΤΙΝΗ		
ΚΑΝΕΝΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ	ΚΑΜΙΑ ΑΛΛΑΓΗ	Smits, M.M. et al.,(2021)
ΕΜΠΑΓΛΙΦΛΟΖΙΝΗ		
<i>Roseburia intestinalis</i> → μεταβολικό επαναπρογραμματισμό, διατήρηση του εντερικού φραγμού, στην παραγωγή του βουτυρικού οξέος. <i>Eubacterium</i> → ενεργειακή ομοιόσταση, κινητικότητα παχέος εντέρου, ανοσορύθμιση, καταστολή εντερικής φλεγμονής, επαναπρογραμματισμός β παγκρεατικών κυττάρων, βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη στην ομοιόσταση της. <i>Faecalibacterium</i> → μείωση φλεγμονής και προαγωγή της εντερικής υγείας <i>Bilophila</i> → φλεγμονώδη νόσος του εντέρου, καρκίνος του παχέος εντέρου, διαβρωτικό, τοξικό για πληθώρα οργάνων. <i>Shigella spp.</i> → διαρροϊκά παθογόνα	↑ Αύξηση: <i>Roseburia</i>, <i>Eubacterium</i>, <i>Faecalibacterium</i> ↓ Μείωση: <i>Escherichia-Shigella</i>, <i>Bilophila</i>, <i>Hungatella</i>	Deng et al.,(2022)
ΔΑΠΑΓΛΙΦΛΟΖΙΝΗ		
ΚΑΝΕΝΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ	ΚΑΜΙΑ ΑΛΛΑΓΗ	van Bommel et al., (2020)

Συμπερασματικά, όπως είναι γνωστό η απόκριση των διαβητικών ασθενών στις υπάρχουσες θεραπείες παρουσιάζει διακυμάνσεις οι οποίες μπορεί να οφείλονται σε διάφορους παράγοντες όπως το φύλο, η ηλικία, οι συννοσηρότητες, ο τρόπος ζωής, το γονιδίωμα, η συγχορήγηση άλλων φαρμάκων και το εντερικό μικροβίωμα. Εκτός από τις θεραπευτικές διακυμάνσεις, μπορεί να προκύψουν και ανεπιθύμητες ενέργειες από την λήψη των αντιδιαβητικών φαρμάκων, που μπορεί να οδηγήσουν ακόμη και στην διακοπή της αντιδιαβητικής θεραπείας. Τόσο οι θεραπευτικές διακυμάνσεις όσο και οι ανεπιθύμητες ενέργειες δεν αποτελούν επιθυμητά αποτελέσματα από την χρήση των εκάστοτε φαρμάκων. Πάνω σε αυτό το κομμάτι, η ιατρική ακρίβειας ή εξατομικευμένη θεραπεία στοχεύει στην ανάπτυξη εξατομικευμένων παρεμβάσεων με στόχο την βελτίωση του θεραπευτικού αποτελέσματος και του εκμηδενισμού των ανεπιθύμητων ενεργειών. Σε αυτό το πλαίσιο, η φαρμακογονιδιοματική σε ένα αρχικό στάδιο προσπάθησε να εντοπίσει παραλλαγές του ανθρώπινου γονιδιώματος οι οποίες να συσχετίζονται με αλλαγές στην φαρμακοδυναμική, φαρμακοκινητική και στην αποτελεσματικότητα των φαρμάκων. Όμως, το γονιδίωμα δεν είναι τροποποιήσιμο και αυτό μπορεί να αποτελέσει τροχοπέδη στις εφαρμογές της εξατομικευμένης θεραπείας. Από την άλλη το επιγονιδίωμα είναι τροποποιήσιμο. Εξελικτικά και δεδομένο ότι το ανθρώπινο εντερικό μικροβίωμα αλληλεπιδρά με τα φάρμακα προέκυψε ο όρος της φαρμακομικροβιομικής, ο οποίος περιγράφει τις αλληλεπιδράσεις της μικροχλωρίδας του εντέρου και της απόκρισης στα φάρμακα. Προφανώς, η αλληλεπίδραση αυτή μπορεί να οδηγήσει σε αλλαγές στην φαρμακοδυναμική, στην φαρμακοκινητική, στην αποτελεσματικότητα της θεραπείας αλλά και στις ανεπιθύμητες ενέργειες. Η κατανόηση αυτής της αλληλεπίδρασης μπορεί να βοηθήσει στην ανάπτυξη εξειδικευμένων προσεγγίσεων ώστε να αυξηθεί η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου και να μειωθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες. Είναι σαφές ότι η φαρμακομικροβιομική μπορεί να αποτελέσει αναπόσπαστο κομμάτι για την εφαρμογή της εξατομικευμένης θεραπείας, αν συνυπολογιστεί το γεγονός ότι η εντερική μικροχλωρίδα είναι τροποποιήσιμη. Έτσι, με τις κατάλληλες παρεμβάσεις και γνωρίζοντας την επίδραση των φαρμάκων στην μικροχλωρίδα, η συνέργεια μεταξύ της φαρμακομικροβιομικής και της εξατομικευμένης θεραπείας θα μπορούσαν να οδηγήσουν στην αύξηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας των φαρμάκων (Zhao et al., 2023), .

Με βάση τις παραπάνω κλινικές μελέτες γίνεται αντιληπτό ότι τα αντιδιαβητικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την θεραπεία του σακχαρώδους διαβήτη αλληλοεπιδρούν με το εντερικό μικροβίωμα προκαλώντας ποσοτικές αλλαγές στα βακτήρια. Ανάλογα με το είδος του μικροβίου, η αύξηση ή η μείωση τους μπορεί να συσχετιστεί με θετικές ή αρνητικές επιπτώσεις ως προς την αποτελεσματική θεραπεία και ασφάλεια του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2.

Έτσι, επιδιώκεται :

- Η μείωση του *Escherichia coli*, που προκαλεί διάρροια, εμετό, στομαχικές κράμπες
- Η αύξηση των *Bifidobacteria*, τα οποία συνεισφέρουν στην παραγωγή της βιταμίνης B12
- Η αύξηση του *Akkermansia muciniphila* που συμβάλλει στην ρύθμιση της παχυσαρκίας και των επιπέδων γλυκόζης
- Η αύξηση των *Blautia*, τα οποία συμβάλλουν στην ανακούφιση φλεγμονωδών και μεταβολικών ασθενειών
- Η μείωση του *Sutterella* που φαίνεται να συμβάλλει στην παθογένεση του συνδρόμου ευερέθιστου εντέρου καθώς και στην αύξηση της αντίστασης στην ινσουλίνη
- Η αύξηση των Firmicutes που αυξάνουν την απορρόφηση της γλυκόζης
- Η αύξηση των *Lactobacillus* που ρυθμίζουν το pH του εντερικού αυλού, ενισχύουν την λειτουργία του, εκκρίνουν αντιμικροβιακά πεπτίδια, συμβάλλουν στην βελτίωση της πέψης και έχουν αντιφλεγμονώδη δράση η οποία συμβάλλει στην διαχείριση των μεταβολικών ασθενειών
- Η αύξηση των *Eubacterium* που παράγουν βουτυρικό οξύ, που βοηθά στην ενεργειακή ομοιόσταση, την κινητικότητα του παχέος εντέρου, την ανοσορύθμιση, την καταστολή της φλεγμονής στο έντερο, στον επαναπρογραμματισμό των β παγκρεατικών κυττάρων, στην βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη καθώς και στην ομοιόσταση της
- Η αύξηση του *Megamonas* που συμβάλλει στην μείωση του βάρους και στην αναλογία του κοιλιακού λίπους

- Η μείωση του *Pseudomonas* που μπορεί να προκαλέσει σοβαρές και απειλητικές για τη ζωή λοιμώξεις και σοβαρά προβλήματα σε ασθενείς με διαβητικό πόδι όπως σηψαιμία και ακρωτηριασμό
- Η μείωση της *Klebsiella* που προκαλεί ουρολοίμωξη
- Η αύξηση του *Roseburia intestinalis* που δρα στον μεταβολικό επαναπρογραμματισμό, στον έλεγχο του σωματικού βάρους και στην ευαισθησία στην ινσουλίνη
- Η μείωση των *Shigella spp.* που είναι διαρροϊκά παθογόνα.

5.5 Εντερικό μικροβίωμα και αντιδιαβητική θεραπεία

Το μικροβίωμα μπορεί να επηρεάσει την φαρμακοδυναμική και φαρμακοκινητική των φαρμάκων μέσα από την τροποποίηση του μεταβολισμού, της απορρόφησης, της βιοδιαθεσιμότητας και της αποτελεσματικότητας [(Zhao et al., 2023), (Dikeocha et al., 2022)]. Πιο συγκεκριμένα, για την αντιδιαβητική θεραπεία και την μετφορμίνη στην μελέτη των Wu et al., (2019) βρέθηκε ότι η παρουσία του φυσιολογικού εντερικού μικροβιώματος σχετίζεται καλύτερα φαρμακοδυναμικά και φαρμακοκινητικά αποτελέσματα.

Ωστόσο, τα δεδομένα σχετικά με την επίδραση του μικροβιώματος στα αντιδιαβητικά φάρμακα και κατ' επέκταση στο αποτέλεσμα της αντιδιαβητικής θεραπείας είναι περιορισμένα και απαιτείται περαιτέρω έρευνα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6^ο

ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

Η ενσωμάτωση της φαρμακομικροβιομικής στην κλινική πράξη, με στόχο την επίτευξη της εξατομικευμένης θεραπείας έχει εμπόδια και προκλήσεις. Η μεταβλητότητα του ανθρώπινου μικροβιώματος σε συνδυασμό με τις διακυμάνσεις των ανθρώπων ως προς το φύλο, την ηλικία, τα φάρμακα που λαμβάνουν, τον τρόπο ζωής και το περιβάλλον στο οποίο ζουν, προκαλούν ερωτήματα ως προς την ορθή αξιολόγηση της επίδρασης των μικροβίων. Επομένως, για την Φαρμακομικροβιομική που είναι ένας νέος τομέας μελέτης απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση και πραγματοποίηση κλινικών μελετών, οι οποίες θα ερευνούν την συσχέτιση μεταξύ των φαρμάκων και του εντερικού μικροβιώματος, Στόχος των μεγαλύτερης κλίμακας κλινικών μελετών είναι τόσο η επικύρωση των μέχρι τώρα δεδομένων όσο και η ‘ανακάλυψη’ νέων. Επιπλέον, η απόκτηση ολοένα και περισσότερων δεδομένων μπορεί να συμβάλλει καθοριστικά στην δημιουργία νέων πρακτικών οδηγιών για τους επιστήμονες υγείας, οι οποίες θα στοχεύουν στην βέλτιστη φαρμακολογική θεραπεία με όσο το δυνατόν λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες. Τα νέα δεδομένα από τον χώρο της Φαρμακομικροβιομικής μπορεί να αποτελέσουν το κλειδί για την επίτευξη της εξατομικευμένης θεραπείας οδηγώντας σε αποτελεσματικότερες, ασφαλέστερες και εξατομικευμένες φαρμακολογικές λύσεις (Chenchula et al., 2024).

Με δεδομένα όλα τα παραπάνω στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 υπάρχει τεράστια προοπτική για την εξέλιξη της Φαρμακομικροβιομικής και της εξατομικευμένης θεραπείας. Ήδη υπάρχουν αρκετές κλινικές μελέτες για την πιθανή αλληλεπίδραση του εντερικού μικροβιώματος και των αντιδιαβητικών φαρμάκων όπως η μετφορμίνη. Ωστόσο, στην φαρέτρα της αντιδιαβητικής θεραπείας υπάρχουν και άλλες κατηγορίες όπως οι σουλφονυλουρίες, οι θειαζολιδινεδιόνες, οι DPP4 αναστολείς, οι SGLT2 αναστολείς, τα GLP1 ανάλογα. Για αυτές τις κατηγορίες αντιδιαβητικών φαρμάκων, οι μελέτες είναι περιορισμένες ή ακόμη και ανύπαρκτες. Για αυτό τον λόγο, είναι αναγκαία η πραγματοποίηση νέων και μεγαλύτερης κλίμακας κλινικών μελετών για όλα τα αντιδιαβητικά φάρμακα, με στόχο να ανακαλυφθούν οι πιθανές αλληλεπιδράσεις που υπάρχουν με το εντερικό μικροβίωμα, ώστε να χρησιμοποιηθούν ως βάση για την εφαρμογή εξατομικευμένων θεραπειών.

Καταληκτικά, η φαρμακομικροβιομική εξελικτικά μπορεί να φέρει θετικά αποτελέσματα στην εξατομικευμένη διαχείριση του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7^ο

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Adak, A. and Khan, M. (2018) ‘An insight into gut microbiota and its functionalities’, *Cellular and Molecular Life Sciences*, 76(3), pp. 473–493. doi:10.1007/s00018-018-2943-4.
2. Ahmed, A.E. et al. (2023) ‘Prevalence and associated risk factors of urinary tract infection among diabetic patients: A cross-sectional study’, *Healthcare*, 11(6), p. 861. doi:10.3390/healthcare11060861.
3. Al Bander, Z. et al. (2020) ‘The gut microbiota and inflammation: An overview’, *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(20), p. 7618. doi:10.3390/ijerph17207618.
4. Alabadlah , H. (2015) Distribution of ghrelin in pancreatic islet cells of normal and diabetic rats and its effect on diabetes mellitus.
5. Artasensi, A., Pedretti, A., Vistoli, G. and Fumagalli, L., 2020. Type 2 Diabetes Mellitus: A Review of Multi-Target Drugs.
6. Basak, S. et al. (2024) ‘Thiazolidinedione an auspicious scaffold as PPAR- γ agonist: Its possible mechanism to manoeuvre against insulin resistant diabetes mellitus’, *European Journal of Medicinal Chemistry Reports*, 11, p. 100160. doi:10.1016/j.ejmcr.2024.100160.
7. Chenchula, S. et al. (2024) ‘Pharmacomicrobiomics – another frontier of precision medicine’, *Indian Journal of Pharmacology*, 56(4), pp. 237–241. doi:10.4103/ijp.ijp_646_24.
8. Chong, P.P. et al. (2019) ‘The microbiome and irritable bowel syndrome – a review on the pathophysiology, current research and future therapy’, *Frontiers in Microbiology*, 10. doi:10.3389/fmicb.2019.01136.
9. Correlations, C. and Correlations, C., 2007. Clinical Pharmacy Corner: How Do Sulfonylureas Work? – Clinical Correlations.
10. Curini, L. and Amedei, A. (2021) ‘Cardiovascular diseases and Pharmacomicrobiomics: A perspective on possible treatment relevance’, *Biomedicines*, 9(10), p. 1338. doi:10.3390/biomedicines9101338.

11. Davidson, M., Mattison, D., Azoulay, L. and Krewski, D., 2018. Thiazolidinedione drugs in the treatment of type 2 diabetes mellitus: past, present and future.
12. Davies, J. et al. (2024) *Bacteroides thetaiotaomicron* enhances H2s production in *Bilophila Wadsworthia*. doi:10.1101/2024.10.14.618174.
13. de la Cuesta-Zuluaga, J. et al. (2016) 'Metformin is associated with higher relative abundance of mucin-degrading *akkermansia muciniphila* and several short-chain fatty acid-producing microbiota in the gut', *Diabetes Care*, 40(1), pp. 54–62. doi:10.2337/dc16-1324.
14. Deguchi, Y., Morishita, T. and Mutai, M. (1985) 'Comparative studies on synthesis of water-soluble vitamins among human species of *bifidobacteria*.', *Agricultural and Biological Chemistry*, 49(1), pp. 13–19. doi:10.1271/bbb1961.49.13.
15. Deng, X. et al. (2022) 'Cardiovascular benefits of empagliflozin are associated with gut microbiota and plasma metabolites in type 2 diabetes', *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 107(7), pp. 1888–1896. doi:10.1210/clinem/dgac210.
16. Diabetes - Facts & figures (2024) International Diabetes Federation. Available at: <https://idf.org/about-diabetes/diabetes-facts-figures/> (Accessed: 30 October 2024).
17. Diabetes - Facts & figures (2024) International Diabetes Federation. Available at: <https://idf.org/about-diabetes/diabetes-facts-figures/> (Accessed: 30 October 2024).
18. Doestzada, M. et al. (2018) 'Pharmacomicrobiomics: A novel route towards personalized medicine?', *Protein & Cell*, 9(5), pp. 432–445. doi:10.1007/s13238-018-0547-2.
19. Garousi, M. et al. (2023) 'Epidemiology of *pseudomonas aeruginosa* in diabetic foot infections: A global systematic review and meta-analysis', *Germes*, 13(4), pp. 362–372. doi:10.18683/germes.2023.1406.
20. Gu, Y. et al. (2017) 'Analyses of gut microbiota and plasma bile acids enable stratification of patients for antidiabetic treatment', *Nature Communications*, 8(1). doi:10.1038/s41467-017-01682-2.
21. Guthrie, R. and Guthrie, D., 2004. *Pathophysiology of Diabetes Mellitus*.

22. Hedrington, M. and Davis, S., 2019. Considerations when using alpha-glucosidase inhibitors in the treatment of type 2 diabetes.
23. Hiippala, K. et al. (2016) 'Mucosal prevalence and interactions with the epithelium indicate commensalism of *Sutterella* spp.', *Frontiers in Microbiology*, 7. doi:10.3389/fmicb.2016.01706.
24. Jandhyala, S.M. (2015) 'Role of the normal gut microbiota', *World Journal of Gastroenterology*, 21(29), p. 8787. doi:10.3748/wjg.v21.i29.8787.
25. Jia, L. et al. (2023) 'Pharmacomicrobiomics and type 2 diabetes mellitus: A novel perspective towards possible treatment', *Frontiers in Endocrinology*, 14. doi:10.3389/fendo.2023.1149256.
26. Karthik Rao, N. and Kumar, K.P. (2016) 'Sodium glucose cotransporter-2 inhibitors in clinical practice: Impact beyond glycemic control', *Hypertension Journal*, 2(2), pp. 74–79. doi:10.5005/jp-journals-10043-0035.
27. Kharroubi, A., 2015. Diabetes mellitus: The epidemic of the century.
28. Kho, Z.Y. and Lal, S.K. (2018) 'The human gut microbiome – a potential controller of wellness and disease', *Frontiers in Microbiology*, 9. doi:10.3389/fmicb.2018.01835.
29. Koye, D., Magliano, D., Nelson, R. and Pavkov, M., 2018. The Global Epidemiology of Diabetes and Kidney Disease.
30. Li, X. et al. (2023) 'Pseudomonas aeruginosa: A typical biofilm forming pathogen and an emerging but underestimated pathogen in food processing', *Frontiers in Microbiology*, 13. doi:10.3389/fmicb.2022.1114199.
31. Liu, W. et al. (2022) 'Gut Microbiota and Antidiabetic Drugs: Perspectives of personalized treatment in type 2 diabetes mellitus', *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 12. doi:10.3389/fcimb.2022.853771.
32. Liu, X. et al. (2021) 'blautia a new functional genus with potential probiotic properties?', *Gut Microbes*, 13(1). doi:10.1080/19490976.2021.1875796.
33. Luo, J.-Q., Shu, Y. and Zhang, W. (2023) 'Editorial: Pharmacogenomics and Pharmacomicrobiomics in type 2 diabetes mellitus (T2DM)', *Frontiers in Endocrinology*, 14. doi:10.3389/fendo.2023.1287807.

34. Lv, W., Wang, X., Xu, Q. and Lu, W., 2020. Mechanisms and Characteristics of Sulfonylureas and Glinides.
35. Manos, J. (2022) 'The human microbiome in disease and pathology', *APMIS*, 130(12), pp. 690–705. doi:10.1111/apm.13225.
36. Martín, R. et al. (2023) 'faecalibacterium: A bacterial genus with promising human health applications', *FEMS Microbiology Reviews*, 47(4). doi:10.1093/femsre/fuad039.
37. Meier, J., 2012. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus.
38. Mindrescu, N.M. et al. (2024) 'Interactions between gut microbiota and oral antihyperglycemic drugs: A systematic review', *International Journal of Molecular Sciences*, 25(6), p. 3540. doi:10.3390/ijms25063540.
39. Mukherjee, A. et al. (2020) 'Gut microbes from the phylogenetically diverse genus *Eubacterium* and their various contributions to Gut Health', *Gut Microbes*, 12(1), p. 1802866. doi:10.1080/19490976.2020.1802866.
40. Nanjan, M., Mohammed, M., Prashantha Kumar, B. and Chandrasekar, M., 2018. Thiazolidinediones as antidiabetic agents: A critical review.
41. Napolitano, A. et al. (2014) 'Novel gut-based pharmacology of metformin in patients with type 2 diabetes mellitus', *PLoS ONE*, 9(7). doi:10.1371/journal.pone.0100778.
42. Nauck, M. (2014) 'Update on developments with SGLT2 inhibitors in the management of type 2 diabetes', *Drug Design, Development and Therapy*, p. 1335. doi:10.2147/dddt.s50773.
43. Nie, K. et al. (2021) 'Roseburia intestinalis: A beneficial gut organism from the discoveries in genus and species', *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 11. doi:10.3389/fcimb.2021.757718.
44. Olokoba, A., Obateru, O. and Olokoba, L., 2012. Type 2 Diabetes Mellitus: A Review of Current Trends.
45. Patil, P. et al. (2015) 'Food protein-derived bioactive peptides in management of type 2 diabetes', *European Journal of Nutrition*, 54(6), pp. 863–880. doi:10.1007/s00394-015-0974-2.
46. Pernicova, I. and Korbonits, M., 2014. Metformin—mode of action and clinical implications for diabetes and cancer.

47. Petersmann, A. et al. (2019) 'Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus', *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 127(S 01). doi:10.1055/a-1018-9078.
48. Rastogi, S. and Singh, A. (2022) 'Gut microbiome and human health: Exploring how the probiotic genus *Lactobacillus* modulate immune responses', *Frontiers in Pharmacology*, 13. doi:10.3389/fphar.2022.1042189.
49. Rimal, B. et al. (2024) Bile salt hydrolase catalyses formation of amine-conjugated bile acids, *Nature News*. Available at: <https://www.nature.com/articles/s41586-023-06990-w> (Accessed: 08 June 2025).
50. Rinninella, E. et al. (2019) 'What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases', *Microorganisms*, 7(1), p. 14. doi:10.3390/microorganisms7010014.
51. Rodrigues, V.F. et al. (2022) 'Akkermansia muciniphila and gut immune system: A good friendship that attenuates inflammatory bowel disease, obesity, and diabetes', *Frontiers in Immunology*, 13. doi:10.3389/fimmu.2022.934695.
52. Sanchez-Rangel, E. and Inzucchi, S., 2017. Metformin: clinical use in type 2 diabetes.
53. Sayedali, E., Yalin, A.E. and Yalin, S. (2023) 'Association between metformin and vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes', *World Journal of Diabetes*, 14(5), pp. 585–593. doi:10.4239/wjd.v14.i5.585.
54. Scheen, A.J. (2014) 'Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium–glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus', *Drugs*, 75(1), pp. 33–59. doi:10.1007/s40265-014-0337-y.
55. Schnupf, P. and Sansonetti, P.J. (2020) 'shigella pathogenesis', *Bacteria and Intracellularly*, pp. 15–39. doi:10.1128/9781683670261.ch2.
56. Skvortsova, O.V. et al. (2024) 'Prevalence of *Sutterella wadsworthensis* in the fecal microbiota of obese children', *Russian Journal of Infection and Immunity*, 14(1), pp. 187–190. doi:10.15789/2220-7619-pos-16600.

57. Smits, M.M. et al. (2021) 'Liraglutide and sitagliptin have no effect on intestinal microbiota composition: A 12-week randomized placebo-controlled trial in adults with type 2 diabetes', *Diabetes & Metabolism*, 47(5), p. 101223. doi:10.1016/j.diabet.2021.101223.
58. Srinivasan, S., Yee, S.W. and Giacomini, K.M. (2018) 'Pharmacogenetics of Antidiabetic Drugs', *Advances in Pharmacology*, pp. 361–389. doi:10.1016/bs.apha.2018.04.005.
59. Sun, L. et al. (2018) 'Gut microbiota and intestinal FXR mediate the clinical benefits of metformin', *Nature Medicine*, 24(12), pp. 1919–1929. doi:10.1038/s41591-018-0222-4.
60. Symptoms of *E. coli* infection (no date) Centers for Disease Control and Prevention. Available at: <https://www.cdc.gov/ecoli/signs-symptoms/index.html> (Accessed: 02 February 2025).
61. Tahrani, A., Barnett, A. and Bailey, C., 2016. Pharmacology and therapeutic implications of current drugs for type 2 diabetes mellitus.
62. Takewaki, F. et al. (2021) 'Habitual dietary intake affects the altered pattern of gut microbiome by acarbose in patients with type 2 diabetes', *Nutrients*, 13(6), p. 2107. doi:10.3390/nu13062107.
63. Tong, X. et al. (2018) 'Structural alteration of gut microbiota during the Amelioration of Human Type 2 diabetes with hyperlipidemia by metformin and a traditional Chinese herbal formula: A multicenter, randomized, Open label clinical trial', *mBio*, 9(3). doi:10.1128/mbio.02392-17.
64. Vading, M. et al. (2018) 'Invasive infection caused by *Klebsiella pneumoniae* is a disease affecting patients with high comorbidity and associated with high long-term mortality', *PLOS ONE*, 13(4). doi:10.1371/journal.pone.0195258.
65. van Bommel, E.J.M. et al. (2020) 'Effects of 12-week treatment with Dapagliflozin and gliclazide on faecal microbiome: Results of a double-blind randomized trial in patients with type 2 diabetes', *Diabetes & Metabolism*, 46(2), pp. 164–168. doi:10.1016/j.diabet.2019.11.005.
66. Wang, D. et al. (2022) 'Effects of oral glucose-lowering agents on gut microbiota and microbial metabolites', *Frontiers in Endocrinology*, 13. doi:10.3389/fendo.2022.905171.

67. Wang, Z. et al. (2017) 'Gut microbiome differences between metformin- and liraglutide-treated T2dm subjects', *Endocrinology, Diabetes & Metabolism*, 1(1). doi:10.1002/edm2.9.
68. Wang, Z. et al. (2021) 'A comparative study of Acarbose, vildagliptin and saxagliptin intended for better efficacy and safety on type 2 diabetes mellitus treatment', *Life Sciences*, 274, p. 119069. doi:10.1016/j.lfs.2021.119069.
69. Weersma, R.K., Zhernakova, A. and Fu, J. (2020) 'Interaction between drugs and the gut microbiome', *Gut*, 69(8), pp. 1510–1519. doi:10.1136/gutjnl-2019-320204.
70. Wu, B. et al. (2019) 'In vivo pharmacodynamic and pharmacokinetic effects of metformin mediated by the gut microbiota in rats', *Life Sciences*, 226, pp. 185–192. doi:10.1016/j.lfs.2019.04.009.
71. Wu, H. et al. (2017) 'Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naïve type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug', *Nature Medicine*, 23(7), pp. 850–858. doi:10.1038/nm.4345.
72. Wu, Y., Ding, Y., Tanaka, Y. and Zhang, W., (2014) *Risk Factors Contributing to Type 2 Diabetes and Recent Advances in the Treatment and Prevention*
73. Yang, X. et al. (2023) 'Inulin-enriched *Megamonas funiformis* ameliorates metabolic dysfunction-associated fatty liver disease by producing propionic acid', *npj Biofilms and Microbiomes*, 9(1). doi:10.1038/s41522-023-00451-y.
74. Zhang, X. et al. (2022) 'Metagenomic analysis reveals crosstalk between gut microbiota and glucose-lowering drugs targeting the gastrointestinal tract in Chinese patients with type 2 diabetes: A 6 month, two-arm randomised trial', *Diabetologia*, 65(10), pp. 1613–1626. doi:10.1007/s00125-022-05768-5.
75. Zhao, Q. et al. (2023) 'Drug-microbiota interactions: An emerging priority for precision medicine', *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 8(1). doi:10.1038/s41392-023-01619-w.