



Journal of
Clinical Medicine



Review

Gastrointestinal Microbiota and Type 1 Diabetes Mellitus: The State of Art

Marilena Durazzo *, Arianna Ferro and Gabriella Gruden

Department of Medical Sciences, University of Turin, C.so A.M. Dogliotti 14, 10126 Turin, Italy;
arianna.ferro@unito.it (A.F.); gabriella.gruden@unito.it (G.G.)

* Correspondence: marilena.durazzo@unito.it; Tel.: +39-0110918473

Received: 14 October 2019; Accepted: 29 October 2019; Published: 2 November 2019



- Otoimmün tip 1 diyabetes mellitus insidansı dünya çapında artmakta ve hastalık daha erken yaşlarda görülmeye başlamaktadır.
- Ne yazık ki yüksek risk faktörü olan insanlarda hastalığı öngören betimleyici çalışmalar negatif sonuçlanmıştır. Bu nedenle tip 1 diyabetes mellitusun başlamasını önlemek için hiçbir strateji ya da araç yoktur.
- Bağırsak mikrobiyomunun otoimmün hastalıklardaki önemi giderek daha fazla görülmektedir. Son verilere göre bağırsak disbiozisi (mikrobiyal dengesizlik) hem bağırsak dolaşımını hem de bariyer geçirgenliğini etkileyerek tip 1 DM’te patojenik bir rol oynamaktadır.
- Bağırsaktaki disbiozisin T1DM’yi desteklediği mekanizmaların daha iyi anlaşılması, hem insidansı hem de yükü azaltmak için yeni müdahale stratejileri geliştirmeye yardımcı olabilir.
- Bu çalışma bağırsak mikrobiyotası ile tip 1 DM hastaları arasındaki ilişkiyi deney hayvanları ve insanlar üzerinde yapılan araştırmalarla özetlemiş ve gelecekteki bakış açılarını tartışmıştır.

- Bağırsak mikrobiyatası sadece bu bölgede bulunan pasif mikroorganizmalardan ziyade önemli fonksiyonları olan vücudun önemli bir parçasıdır. Bu düşünce tarzı nedeniyle son 10 yılda bağırsak mikrobiyatası artan bir ilgi kazanmıştır.
- Bugün, bağırsak mikrobiyatasının birçok patolojik durumun gelişiminde ve ilerlemesinde yer aldığını ve mikrobiyatanın hedeflenmesinin yeni bir umut verici müdahale stratejisi haline geldiğini biliyoruz.
- Son veriler, bağırsak mikrobiyatasındaki dengesizliğin otoimmün tip 1 diyabet (T1DM) patogenezinde yer alabileceğini ve özellikle çocukluk çağında T1DM insidansındaki küresel yükselişin açıklanmasına katkıda bulunabileceğini göstermektedir [1-3].

- Gerçekten de, işlevsiz bir mikrobiyata, erken bebeklik döneminde bağışıklık sisteminin olgunlaşmasını değiştirerek ve hem bağırsak geçirgenliğini hem de iltihaplanmayı artırarak otoimmün hastalıkların gelişimini destekleyebilir.
- T1 DM'de bağırsak mikrobiyatasının rolünü incelemek, T1DM insidansını azaltmak için yeni stratejiler geliştirmeye yönelik bilgiler sağlayabilir.

Tip 1 Diabetes Mellitus

- T1DM, teşhis edilen tüm diyabet vakalarının %5-10'unu oluşturur ve hastalığın başlangıcı genellikle çocukluk veya ergenlik döneminde ortaya çıkar [4].
- Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF), 2017 yılında bir milyondan fazla konunun (<20 yaş) T1DM'den etkilendiğini ve her yıl yaklaşık 86.000 çocuğun T1DM geliştirdiğini tahmin etmektedir; bununla birlikte, insidans ülkeler arasında ve hatta aynı ülkedeki farklı alanlarda değişmektedir [5]
- Akdeniz bölgesinde insidans çok düşüktür. Sardunya ise, Finlandiya'dan sonra dünyanın en yüksek ikinci insidansına sahiptir [6].

- T1 DM insidansı, birçok ülkede son 50-60 yılda arttı ve yılda insidans oranında yaklaşık %3 artış gösterdi [6,7]
- Bazı ülkelerde, hastalık çok daha erken bir yaşta ortaya çıkıyor ve 0-4 yaş aralığında belirgin bir artış [8] ile T1DM gelişimi için azalmış bir eşiği gösteriyor.
- T1DM, pankreas β hücre kaybına bağlı mutlak insülin eksikliği ile karakterizedir. Genetik olarak duyarlı bireylerde meydana gelen bu süreç, çevresel faktörler tarafından tetiklenebilir ve konunun asemptomatik ve öglisemik olduğu aylar veya yıllar boyunca ilerleyebilir.

- Otoimmün T hücreleri tarafından β hücre yıkımı yavaş ilerler. Hiperglisemi ve semptomatik diyabet sadece kritik bir β hücresi kütlesi (~%80) kaybolduğunda gelişir.
- Bu nedenle, klinik T1DM, T1DM ile ilişkili otoimmünitenin biyomarkerleri olan otoantikörlerin (insülin, glutamik asit dekarboksilaz, insülinoma-2-ilşkili ve çinko taşıyıcı 8 otoantikörleri) varlığının tek saptanabilir anormallik olduğu sessiz bir fazdan önce gelir [9,10].
- Klinik başlangıç poliüri, susuzluk, polidipsi, kilo kaybı, açlık, polifaji ve yorgunluk ile karakterizedir.

- Erken tanı, hiperglisemi, asidoz, ketonemi ve ketonüri ile karakterize ciddi bir durum olan diyabetik ketoasidoz (DKA) gelişimini önlemek için önemlidir.
- DKA, pediatrik T1DM'de morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenidir. Gerçekten de, çocuklarda serebral yaralanma, DKA ataklarının yüzde 0,3 ila 0,9'unda görülür ve %20-25'lik bir mortaliteye sahiptir [11].

- DKA yokluğunda T1DM tanısı şu kriterlere bakılarak konulur:
- Klasik diyabet semptomları olan bir insanda bakılan rastgele plazma glukozunun 200mg/dl< olması
- Açlık plazma glukozunun 126mg/dl< olması
- Plazma glukozunun 1,75 mg/kg glukoz yüklemesinin (OGTT) ardından 2.saatte bakılan değerinin 200mg/dl'nin üzerinde olması
- Hba1C'nin %6,5< olması
- Eğer semptomatik hiperglisemi mevcut değilse, tanı tekrar test ile doğrulanmalıdır [4].
- Hızlı T1DM başlangıcı nedeniyle HbA1C belirgin bir şekilde yükselmeyebilir; bu nedenle, %6,5'in altındaki bir HbA1C seviyesi, pediatrik hastalarda diyabet tanısını dışlamaz.

- Teşhis edildikten sonra, insülin replasman ile acil tedavi gerektirir.
- Yoğun insülin tedavisi, β hücreleri tarafından insülinin fizyolojik sekresyonunu taklit etmek için hızlı etkili insülinin yemek öncesi bolusları ile birlikte uzun etkili bazal insülin uygulanmasını birleştirerek oluşturulur. Bu, çoklu günlük insülin enjeksiyonları veya sürekli subkutan insülin infüzyonu ile yapılabilir.
- T1DM tedavisinin genel amacı, hipoglisemiye neden olmadan glikoz kontrolünü mümkün olduğunca normale yakın tutmaktır. Buna ek olarak, T1DM bakımı ayrıca diyabet eğitimi, öz-yönetim eğitimi, sağlıklı beslenme ve egzersiz üzerine hastaya özel planlar ve psikososyal destek içermelidir [4].

- T1DM bakımının yükünü azaltmak için en iyi yaklaşım, hastalığa yakalanma riski olan kişilerde T1DM'nin öncelikle önlenmesi olacaktır [12]. Bununla birlikte, birincil önlemeye odaklanan klinik çalışmalar şimdiye kadar fayda sağlayamamıştır ve hastalığın gelişimini engellemek için etkili bir araç yoktur [12].
- Bu, en azından kısmen, T1DM patogenezinin az anlaşılmasından kaynaklanmaktadır. HLA-DR ve DQ genleri, hastalığa duyarlılığın %40-50'sini oluşturur [13]. Bununla birlikte, genetik tek başına T1DM başlangıcını açıklayamaz, çünkü genetik olarak yatkın olan çocukların %10'undan azı hastalığı geliştirir.
- Bu nedenle, bağışıklık tepkisini etkileyen, genetik olarak duyarlı deneklerde β hücrelerine karşı otoimmün reaksiyon olasılığını değiştiren çevresel faktörler çok önemli bir rol oynamaktadır.

- T1DM'nin patogeneğinde yer alan çevresel etkiler arasında gebeliğe bağılı perinatal faktörler, virüsler, inek sütü ve tahılların yenmesi ve hem antibiyotik hem de probiyotiklerin kullanımı sayılabilir [18].
- Bu faktörler aynı zamanda mikrobiyatayı da etkiler ve çevre etkilerini T1DM'nin gelişimi ile ilişkilendirmede bağırsak mikrobiyomunun bir rolünün hipotezine katkıda bulunur.

Mikrobiyata

- Bağırsak mikrobiyatası son yıllarda bilimsel araştırmaların önde gelen konusu olmuştur. Bunun nedeni bağırsak mikrobiyatasının insan vücudunda oldukça önemli bir yer tutmasıdır.
- Mikrobiyata, insan, hayvan konakçılarıyla birlikte simbiyoz yaşayan mikroorganizmalar olarak tanımlanır. İnsan mikrobiyatası cilt, solunum ve ürogenital sistemler ve gastrointestinal sistem üzerine yerleştirilmiş simbiyotik mikrobik hücrelerden oluşur.
- Bağırsak mikrobiyatası farklı mikroorganizma türlerini içermesine rağmen, en çok bakteriler üzerinde çalışılmıştır. 16S rRNA'nın sıralanması, bu bakteri popülasyonlarını tanımlamak ve sınıflandırmak için anahtar bir metodolojidir.

- Geniş ölçekli insan gruplarında yapılan çalışmalarda, tüm insanlarda ortak bir mikrobiyata (kor mikrobiyata) olduğu gösterildi.
- Aslında, binlerce bakteri türü insan bağırsağından izole edilmiş olsa bile, çoğu sadece dört filuma aittir: *Bacteroidetes* ve *Firmicutes* baskın (% 90) iken, *Actinobacteria* ve *Proteobacteria* daha az bulunur.
- Bağırsakların kolonizasyonu doğumla başlar, ancak son çalışmalar rahimde steril bir ortam olduğunu ve doğum şekline göre bağırsak kolonizasyonun belirgin şekilde etkilendiğini gösterdi.

- Vajinal olarak doğan bebekler, ağırlıklı olarak *Lactobacillus* olmak üzere maternal vajinal mikrobiyata benzeyen mikrobiyal topluluklar edinirler. Aksine, sezeryan ile doğan bebekler, *Staphylococcus* ve *Clostridium* cinsleri gibi ciltte bulunanlara benzer bakteri suşlarını daha ağırlıklı barındırır.
- Fekal mikrobiyata vajinal yolla doğum yapan bebeklerin % 72'sinde annelerinkine benzerken, bu oran sezeryanla doğan bebeklerde % 41'e düşmüştür.

- **Bununla birlikte, son kanıtlar maternal cilt ve vajinal suşların bebeği sadece geçici olarak kolonileştirdiğini ve belirsiz mekanizmalar yoluyla doğumdan sonra ortaya çıkan bağırsak suşlarının anneden bebeğe geçişinin daha alakalı ve kalıcı olduğunu göstermektedir.**
- Yenidoğanların bağırsak mikrobiyatası çeşitlilik bakımından genellikle fakirdir ve iki ana filum egemenliği vardır: *Actinobacteria* ve *Proteobacteria*. Daha sonra, bağırsak mikrobiyatası *Firmicutes* ve *Bacteroidetes* baskınlığı ile, daha çeşitli hale gelir. Yaklaşık 2-3 yaşında, mikrobiyata kompozisyonu, çeşitliliği ve işlevi yetişkin bireylerinkine çok benzer.

- Bağırsak mikrobiyatası yetişkinlerde bebeklere göre nispeten stabil olmasına rağmen, diyet bileşimi, ilaçların kullanım şekli, çevre hijyeni standartları ve coğrafi konum gibi çevresel etkilere cevaben büyük değişiklikler geçirebilir. Örneğin, diyet bileşenleri çocukluktan beri bağırsak bakteri bileşenlerini değiştirebilir.
- Emzirilen bebeklerde, bağırsak mikrobiyatası, *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* gibi daha yüksek probiyotik cinsleri ile karakterize edilir ve formülle beslenen bebeklerinkine kıyasla daha düşük bir mikrobiyal çeşitlilik gösterir.

- Ayrıca, hayvansal proteinlerin tüketimi, *Bacteroides* ve *Alistipes* cinsinin varlığı ile pozitif olarak ilişkiliyken, fiber alımı, hem çocukluk hem de yetişkinlikte artmış *Bifidobacterium* ve *Lactobacillium* cinsine bağlıdır. Bu cinsler ayrıca probiyotiklerle takviye edilerek geliştirilir.
- Bağırsak mikrobiyota bileşimini büyük ölçüde etkileyen diğer çevresel faktörler, ilaçların, özellikle antibiyotiklerin ve coğrafi konumların kullanılmasıdır.
- Her ne kadar antibiyotik tedavisinin bağırsak mikrobiyotasını yeniden şekillendirebileceği kesin olarak tespit edilmiş olsa da, mikrobiyal topluluğun antibiyotik tedavisinden sonra tamamen iyileşip iyileşemeyeceği belirsizliğini koruyor.

Mikrobiyatanın vücuda önemi

- İnsan bağırsak mikrobiyotası çok sayıda önemli işlev oynar.
- Patojenin aşırı büyümesine karşı koruma sağlar, adherans inhibisyonu, bakteriyosinlerin üretimi ve hem yer hem de besin rekabeti yoluyla kolonizasyonlarını önler.
- Belirli ilaçları metabolize eder ve eksojen toksinleri ortadan kaldırır, böylece önemli bir detoksifiye edici rol oynar.
- B1, B2, B5, B6, B12, K, folik asit gibi temel vitaminlerin sentezinde yer alır ve biliyer asit dekonjugasyonunu gerçekleştirir. Buna ek olarak,
- Sindirilemeyen karbonhidratların bağırsak bakterileri tarafından fermantasyonu sayesinde, bir enerji kaynağı olarak kullanılmasına izin verir ve günlük enerji gereksiniminin %5-10'unu sağlar [37,38]

- Ayrıca, normal kolonda, bağırsak mikrobiyotası, hücrel çoğalmayı ve farklılaşmayı teşvik ederek bağırsak onarımına katkıda bulunur ve bağırsak bariyerinin bütünlüğünün korunmasında büyük önem taşır [37]
- Artan kanıtlar, bağırsak mikrobiyotasının hem olgunlaşmada hem de konakçı bağışıklık sisteminin sürekli eğitiminde önemli bir rolüne işaret etmektedir [39].
- Gerçekten de, bağışıklık sistemi kommensal ve patojenik bakteriler arasında ayırım yapmayı öğrenir ve eğitimi takiben kommensal bakteriler bir anti-inflamatuar yanıtı, patojenik bakteriler ise bir pro-inflamatuar reaksiyonu tetikler.

- Dahası, bağırsak mikrobiyatası hem nötrofillerin göçünü hem de işlevini modüle eder ve bağışıklık toleransının anahtar aracıları olan düzenleyici T hücrelerinin farklılaşmasını ve genişlemesini destekleyen T hücresi farklılaşmasını etkiler.
- Bağırsak mikrobiyatasının bağışıklık sistemini kontrol ettiğı önemli bir mekanizma, bütirat, asetat ve propiyonat gibi kısa zincirli yağı asitlerinin oluşumudur [38,40].Kısa zincirli yağı asitleri esas olarak diyet lifi gibi sindirilemeyen karbonhidratların bakteriyel fermentasyonu ile üretilir [40].

- Bağırsak mikrobiyatasının konakçı sağlığının korunmasında kilit rolü göz önüne alındığında, mikrobiyatadaki değişikliklerin T1DM [41,42] dahil olmak üzere artan sayıda ekstraintestinal hastalığın patogenezinde yer alması şaşırtıcı değildir.
- “Disbiozis” terimi, yararlı mikrobiyal organizmaların kaybı, potansiyel olarak zararlı mikroorganizmaların yer kaplaması ve/veya daha düşük mikrobiyal çeşitlilik [43,44] nedeniyle bağırsak mikrobiyatasının dengesizliğini ifade eder.

- Otoimmün diyabet patogenezinde bağırsak mikrobiyatasının olası rolü ilk olarak 1980'lerde önerildi, ancak bu konuyla ilgili bilimsel ilgi son yirmi yılda önemli ölçüde arttı.
- Deneysel çalışmalar ağırlıklı olarak obez olmayan diyabetik fareler ve diyabete eğilimli yetiştirilen sıçanlar gibi otoimmün diyabetin hayvan modellerinde gerçekleştirilmiştir.
- Disbiozisin T1DM'de meydana gelmesi hipotezi ile uyumlu olarak, deneysel otoimmün diyabetteki çalışmaların çoğu, çeşitlilikte ve bağırsak mikrobiyatasının bileşiminde değişiklik olduğunu bildirmiştir.
- Obez olmayan diyabetik farelerden ,obez olmayan diyabete dirençli farelere fekal transplantasyonun insülite yol açtığı, obez olmayan diyabet farelerin mikrobiyatasının diyabetojenik etkisi belirtilmiş oldu. [46]

- Obez olmayan diyabet anne fareler tarafından emzirilen obez olmayan diyabet erkek farelerde %80 insidansla T1DM gelişimi gözlenirken, obez olmayan diyabete dirençli anneler tarafından emzirilen obez olmayan diyabet erkek farelerde T1DM gelişimi gözlenmemiş.
- Obez olmayan diyabet farelerde MyD88(Myeloid differentiation primary response 88, miyeloid farklılaşmada primer cevaptan sorumlu, mikrobiyal kalıpları tanıyıp düzenleyen immün cevaptan sorumlu toll like reseptörler için bir adaptör protein) eksikliğinin T1DM gelişiminden koruduğu, MyD88'in T1DM gelişiminde önemli olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, obez olmayan disbiozisli diyabet farelerde MyD88 delesyonu, T1DM riskini artırmıştır. [48]

- Bu nedenle, MyD88 eksikliğinin koruyucu etkisi mikrobiyata bağımlıdır, mikrobiyata ve doğuştan gelen bağışıklık arasındaki etkileşimler hastalığın gelişiminde önemlidir.
- Buna ek olarak, inflamatuvar hücrelerden tip 17 ve tip 3 yardımcı t lenfositleri gibi doğuştan gelen lenfoid hücreler obez olmayan diyabet farelerinin bağırsak lamina propriasında artarken, tolere edici dendritik hücreler ve düzenleyici t lenfositleri bağırsağı boşaltan lenf düğümlerinde azalır [49].
- Adaptif bağışıklıktaki bu değişiklikler, oto-reaktif T hücrelerinin β hücre antijenlerine ve dolayısıyla T1DM gelişimine karşı aktivasyonunu destekleyebilir.

- Disbiozis, bağırsak bariyerinin bütünlüğünü etkileyebilir ve bu da geçirgenliğin artmasına ve antijenlerin geçişine neden olabilir.
- Epiteli kaplayan mukus tabakası bir başka önemli bariyeri temsil eder ve epitelde bulunan kommensal bakterilerin türünü kontrol eder [50].
- İnsülinin gelişmesinden önce erken deneysel otoimmün diyabette, disbiozis ve değiştirilmiş immünostaz, goblet hücrelerinin sayısının azalması ve mukus üretiminin azalması gibi bağırsak bariyerinin anormallikleri ile paraleldir [49], bağırsak geçirgenliğinin artmasına neden olur [51-53].

- Bağırsak bariyeri bütünlüğünün kaybı β hücre otoimmünitesini aktive eder. Antijenik bakteriyel bileşenlerin sistemik dolaşıma girmesinin doğrudan β hücre hasarına neden olabileceği ve veya pankreatik lenf düğümlerinde β hücre otoimmünitesini aktive edebileceği söylenmiştir.
- Bu hipotezle tutarlı olarak, obez olmayan diyabet fare modelinde mikrobiyatanın pankreatik lenf düğümlerine translokasyonu gözlenmiştir [49].

- Alternatif olarak, β hücre antijenlerini tanıyan T hücreleri bağırsaktaki bakteriyel ürünler tarafından aktive edilebilir ve daha sonra β hücre hasarını indüklemek için pankreatik lenf düğümlerine gidebilir [54].
- Buna paralel olarak, hem bağırsak bariyeri bütünlüğünü hem de mukus tabakası bileşimini değiştiren kronik kolitin indüksiyonu, bağırsak mukozasında adacık reaktif T hücrelerinin aktivasyonunu tetikledi ve otoimmün diyabete yol açtı. Ayrıca, bu farelerin antibiyotiklerle tedavisi T1DM'yi engelledi ve mikrobiyatanın β hücre otoimmünitesini indüklemesi gerektiğini doğruladı [55]

- Birlikte ele alındığında, deney hayvanlarından elde edilen sonuçlar, mikrobiyatanın hem bağışıklık tepkisini hem de bağırsak bariyeri bütünlüğünü etkileyerek T1DM'nin patogeneğinde rol oynayabileceği hipotezini desteklemektedir.
- Bununla birlikte, β hücre otoimmünitesine yol açan mekanizmalar hala belirsizdir ve daha fazla araştırma gerektirir.

- Hassas deneysel hayvan çalışmalarında, mikrobiyatayı etkileyen deneysel stratejilerin T1DM gelişme riskini değiştirip değiştiremediği araştırıldı.
- Probiyotik takviye, prebiyotik varsayımı, antibiyotik tedavisi ve kısa zincirli yağ asidi desteğinin T1DM'nin ortaya çıkma riskini azalttığı gösterilmiştir.
- Geniş spektrumlu antibiyotiklerle tedavi edilen annelerden doğan obez olmayan diyabet yavruları, intestinal mukozadaki mikrobiyata ve inflamatuvar değişikliklerle birlikte T1DM insidansında artış olduğunu göstermiştir.
- Benzer şekilde, erken yaşamda bir makrolid ile aralıklı olarak tedavi edilen obez olmayan diyabet fareleri, artmış insülit, artmış T1DM insidansı ve hem doğal immünite hem de T hücre farklılaşmasında anormallikler göstermiş.

- Daha yakın zamanlarda yapılan bir çalışma, erken yaşamdaki tek bir antibiyotik kullanımının, erkek obez olmayan diyabet farelerinde T1DM gelişimini hızlandırdığını ve bağırsak mikrobiyomundaki kalıcı değişikliklerle beraber hem doğal hem de adaptif bağışıklığı kontrol eden genlerin ekspresyonunu değiştirdiğini göstermiştir .
- Tam tersine, sekiz farklı suş içeren bir probiyotik preparat olan VSL # 3 ile yapılan destekle obez olmayan diyabetik farelerde T1DM insidansını azalttığı görülmüş .
- Benzer şekilde, diyetteki yüksek dozda bütirat, düzenleyici T hücrelerinin sayısının artması ile obez olmayan diyabet farelerinde T1DM insidansını belirgin şekilde azaltmıştır . Son zamanlarda, obez olmayan diyabet farelerinde düşük metoksilli pektin ile birlikte lifli diyetin T1DM insidansını ve açlık glikoz seviyelerini azalttığı gösterilmiştir.

- Buna paralel olarak kısa zincirli yağ asidi üreten bakteri türlerinin zenginleşmesiyle, inflamasyonun azaldığı bağırsak bariyer bütünlüğünün iyileştiği ve düzenleyici T hücrelerinde bir artış olduğu görülmüş.
- Antibiyotik tedavisi, bu modeldeki T1DM otoimmünitesini daha da kötüleştirdi, ancak dışkıların düşük metoksilli pektin ile beslenen farelerden transferi, antibiyotiklerin etkilerini tersine çevirdi ve düşük metoksilli pektinin mikrobiyomun yararlarına aracılık etmedeki kilit rolünü onayladı.
- Obez olmayan diyabet farelerin probiyotik bakterilerle tedavisi, hem mezenterik hem de pankreas lenf düğümlerinde T düzenleyici hücreleri arttırdı, bütirat üretiminde önemli olan mikrobiyal genlerin ekspresyonunu arttırdı ve T1DM'nin başlamasını geciktirdi.

- Birlikte ele alındığında, bu bulgular, mikrobiyata bileşimindeki değişiklikler ile T1DM'nin ortaya çıkma riski arasındaki nedensel bağlantının hipotezini desteklemekte ve sağlıklı bir mikrobiyomun geri kazanılması için potansiyel terapötik stratejiler önermektedir.
- Bununla birlikte, fare suşları genetik olarak homojendir ve bu nedenle insanların doğal genetik varyasyonlarını yakalayamazlar.
- Ayrıca, farelerde insan mikrobiyotasını şekillendiren bir dizi faktör (yani, verme şekli, diyet, sosyal aktivite) bulunmaz. Bu nedenle, hayvan modellerinden elde edilen sonuçlar insanlara kolayca çevrilemez ve deneysel modellerde sonuçlar dikkatli alınmalıdır.

- Tablo 1, insanlarda yapılan son çalışmaların bir seçiminin tasarımı ve sonuçlarını özetler [1]
- Mikrobiyotanın insan T1DM'deki rolünü araştıran çalışmalar, genetik yatkınlıktan klinik diyabete kadar değişen hastalığın farklı evrelerinde gerçekleştirilmiştir [71-82].
- T1DM patogeneğine bir mikrobiyata katkısı hipotezini desteklemek için, dolaşımdaki bir veya daha fazla T1DM'ye özgü otoantikorların (serokonversiyon) ortaya çıkmasıyla tanımlanan hastalığın klinik öncesi aşamasında yapılan çalışmalar özellikle önemlidir [71-73,76-80,82].

- Büyük çocuk serilerindeki genişlemesine çalışmalar aynı zamanda mikrobiyom anormalliklerinin klinik T1DM'nin başlamasından önce geldiğini kanıtlayabildiğinden büyük önem taşımaktadır [71,73,76–78,80,82].
- Bununla birlikte, insanlarda mikrobiyom değişiklikleri ve T1DM arasında nedensel bir ilişki kurmak, mikrobiyata bağışıklık sisteminin karşılıklı konuşmalarının karmaşıklığı nedeniyle çok zordur.
- Aynı zamanda diyabetle tutarlı bir şekilde ilişkili mikrobiyata anormalliklerini belirlemek zordur, çünkü erken yaşta mikrobiyata kararsız olduğunda ortaya çıkar ve zaman içinde önemli değişiklikler geçirir [25,26].

- Ayrıca, doğum şekli, diyet, coğrafi konum ve yaşam tarzı gibi faktörler mikrobiyatayı çarpıcı biçimde etkilemektedir ve disbiozisin potansiyel nedenleri olmasının yanı sıra, aynı zamanda konu ile ilgili kafa karıştırıcı olarak da hareket edebilmektedirler [27,29,32].
- Her ne kadar disbiozis ve T1DM arasındaki nedensellik henüz insanlarda kanıtlanmasa da, intestinal mikrobiyatada uzun süreli değişikliklerin T1DM riskini değiştirdiğini gösteren plasebo kontrollü çalışmalar bulunmasa da, insan mikrobiyatasının T1DM'sinin gelişiminde rol oynadığını gösteren veriler mevcuttur.

- T1DM tanısı alan çocuklarda dışkı örneklerinde bağırsak mikrobiyom çeşitliliği azalmıştır.
- Otoantikor negatif çocuklara kıyasla, en az iki hastalığa bağlı otoantikor bulunan çocuklarda daha düşük bir mikrobiyal çeşitlilik gösterilmiştir.
- Ayrıca, T1DM riski altındaki çocuklarda yapılan çalışmalar, mikrobiyal çeşitlilikteki düşüşün serokonversiyondan sonra, ancak T1DM'nin başlamasından önce olduğunu göstermiştir [71-73].

- T1DM'deki mikrobiyata kompozisyonu üzerine yapılan birçok çalışma, *Bacteroidetes*'te (Gram negatif) bir artış ve *Firmicutes*'te (Gram pozitif) bir azalma olduğunu bildirmiştir [72-75].
- *Firmicutes*'ten yaygın olan türler, bütirat da dahil olmak üzere koruyucu kısa zincirli yağ asitleri üretmektedir [83], T1DM'de görülen *Firmicutes*'deki azalmanın, azalan bütirat üretimi nedeniyle zararlı olabileceğini düşündürmektedir.

- Öte yandan, *Bacteroidetes*'e *Bacteroides* ve *Prevotella* hakimdir [19].
- T1DM'de, *Bacteroides* miktarı anlamlı derecede yüksektir.
- Oysa *Prevotella*'nın sağlıklı kontrollerden önemli ölçüde daha düşük olması *Prevotella* koruyucu görüldüğü için önem taşır.
- *Bacteroides* ise gastrointestinal enflamasyonla ve artmış bağırsak geçirgenliği ile ilişkilendirilmiş olması nedeniyle önemlidir.

- Kesitsel bir araştırmada, Bacteroides bolluğu artmış, dönüştürücülere kıyasla serokonverse edilmiş çocukların mikrobiyatlarını karakterize etmiştir [72].
- Benzer şekilde, 76 Finli çocukta yapılan bir çalışmada, serokonverse edilmiş T1DM hastalarında artan Bacteroides dorei ve Bacteroides vulgatus türleri tespit edildi.

- Bu araştırmadan elde edilen veriler, Bacteroides dorei'deki artışın otoantikor pozitif çocuklarda 7,6 aylıkta ulaştığını ve ilk disbiozisin genetik olarak predispozan deneklerde T1DM'yi öngörebileceğini düşündüren ilk anti-adacık otoantikorlarının ortaya çıkmasından önce geldiğini göstermiştir.

- Fin ve Estonyalılarda *Bacteroides* türlerinin Rus çocuklarına göre artmış bolluğu, T1DM'nin daha yüksek görülme olasılığı için olası bir açıklama olarak bile öne sürülmüştür [84].
- *Bifidobacterium* türleri ayrıca otoantikor pozitifliğinde, otoantikor negatif çocuklara kıyasla [72] azalmıştır ve Bifidobakteriler, bütirat üretimine katkıda bulunduğundan ve bakteriyel translokasyonu bağırsak bariyeri boyunca inhibe ettiğinden, bu, fonksiyonel olarak anlamlı olabilir.

- Bununla birlikte, son metagenomik araştırmalar, mikrobiyom fonksiyonundaki değişikliklerin, serokonversiyon ve veya T1DM'nin değişikliklerden daha fazla ortaya çıkma riski ile daha alakalı olduğunu ve tutarlı bir şekilde ilişkili olduğunu göstermektedir.
- Gençlerde Diyabetin Çevresel Belirleyicileri (TEDDY) çalışması, T1DM'yi serokonverse eden veya geliştiren çocukların bağırsak mikrobiyomlarında önemli taksonomik farklılıklar bulamadı.

- Bununla birlikte, metagenomik analiz, bu çocukların mikrobiyomlarının, kısa zincirli yağ asitlerinin üretiminde önemli ölçüde daha az sayıda gen içerdiğini ortaya koymuştur [77].
- Bu bulgu, De Goffau ve ark.'nın daha önce yaptığı bir çalışmada, T1DM başlangıcından önce β hücre otoimmünitesinin, bütirat üreten türlerde bir azalma ile ilişkili olduğunu bildirmiştir [72].

- Diyet faktörleri, bağırsak mikrobiyomunun bileşimindeki değişiklikleri indükleyerek hem azalmış bütirat üretimine hem de T1DM'nin gelişimi ile ilişkili otoantikor riskinin artmasına neden olabilir [78].
- Yeni bir metaproteomik analiz, yeni başlayan T1DM hastalarında, mukoza bariyerinin ve mikrodamar yapışma fonksiyonunun sürdürülmesinde rol oynayan konakçı proteinlerle ilişkili mikrobiyal taksonların da tükendiğini göstermiştir [79].

- Ayrıca, T1DM gelişme riski olan çocuklarda intestinal geçirgenlik artmış ve mikrobiyo değişiklikleri ile ilişkili bulunmuştur [85,86]. Bu bulgular bağırsak geçirgenliğinin arttırıldığı fikrini desteklemektedir
- Daha önce otoimmün diyabetin hayvan modelinde gösterildiği gibi insanlarda mikrobiyomun T1DM'ye bağlanması önemlidir.
- Alana yeni bir karmaşıklık katmanı ekleyen yakın tarihli bir çalışma, HLA'nın insan bağırsağı mikrobiyomunun bileşimini etkileyebileceğini göstermiştir [80].

- Aslında, T1DM otoimmünitesinin geliştirilmesinde genetik risk, bağırsak mikrobiyomundaki belirgin değişikliklerle ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle, T1DM'de genetik duyarlılık sadece sinerjistik olarak etkileşime giremez, aynı zamanda mikrobiyomun şekillenmesine katkıda bulunur [80].
- Bu bulgu, T1DM için yüksek genetik risk altındaki çocukların işe alınması, daha önce düşündüğümüzden daha az arzu edildiğinden, HLA'nın mikrobiyom üzerindeki etkisini maskeleyebileceği için gelecekteki klinik çalışmaların tasarımı için de geçerli olabilir.

- İnsanlardaki genel veriler, deney hayvanlarından daha çelişkilidir.
- İnsanlarda bulunan mevcut verilerin çoğu, güçlü olmayan vaka kontrol çalışmalarından gelmektedir ve bu tutarsızlıkları kısmen açıklayabilir. Dahası, insan çalışmaları temelde nedensel bir ilişkiden ziyade disbiozis ve T1DM arasındaki ilişkileri kanıtlar ve mikrobiyotadaki fonksiyonel değişikliklerden ziyade taksonomiye araştırır.
- Geniş hasta kohortuna uygulanan metagenomik ve metaproteomik gibi yeni yaklaşımlar ve müdahale çalışmaları, gelecekte bu konuyla ilgili daha iyi bilgiler sağlayabilir ve bu araştırma alanını anormalliklerin tanımlanmasından çeviri uygulamalarına taşıyabilir.

Table 1. Type 1 Diabetes and the Microbiota: Human Studies.

Study Design	Study Sample	Main Findings	Ref.
Prospective	In total, 33 genetically predisposed infants	Microbial diversity in T1DM progressors in the time window between seroconversion and T1DM onset and inflammation-favoring organisms	[71]
Case Control	In total, 18 Ab (+) vs. 18 Ab (-) children matched for HLA	Ab-positive children: microbial diversity, <i>Bacteroidetes</i> (<i>Bacteroides</i> and <i>Prevotella</i>), <i>Bifidobacterium</i> species, short-chain fatty acid (SCFA)-producing bacteria	[72]
Case Control (longitudinal data)	In total, four HLA-matched case (Ab+) –control (Ab-) pairs (three time points)	<i>Bacteroidetes</i> (Bacteroidales) and <i>Firmicutes</i> (Clostriales) in cases vs. controls at all time points. Children progressing T1DM: microbial diversity	[73]
Case Control	In total, 28 newly diagnosed type 1 diabetes (T1DM) (average duration 4.8 years) vs. 27 age-matched control children	In children < 3 years: <i>Bacteroidetes</i> in cases and <i>Clostridium</i> clusters IV and XIVa in controls	[74]
Case Control	In total, 16 T1DM vs. 16 healthy children	Cases: <i>Bacteroidetes</i> , <i>Firmicutes</i> and <i>Actinobacteria</i>	[75]
Case Control (longitudinal data)	In total, 29 Ab (+) cases vs. 47 Ab (-) healthy controls	<i>B. dorei</i> and <i>B. vulgatus</i> in cases prior to seroconversion	[76]
Prospective	In total, 783 genetically predisposed children	SCFA-producing bacteria genes in children who seroconverted or developed T1DM	[77]
Prospective	In total, 19 Ab (+) and 21 Ab (-) children	<i>Bacteroides Akkermansia</i> SCFA-producing bacteria genes. A functional association between diet (early introduction of non-milk diet), gut microbiome (<i>Bacteroides</i>), metagenomic changes (genes for the production of butyrate) and development of islet Ab	[78]
Case Control	In total, 33 recent-onset T1DM, 17 Ab (+), 29 Ab (-), and 22 healthy subjects	T1DM: microbial taxa associated with host proteins involved in maintaining the function of the mucous barrier, microvilli adhesion, and exocrine pancreas	[79]
Cohort Study	In total, 403 children (age = 1 year)	Genetic risk for developing T1DM autoimmunity is associated with distinct changes in the gut microbiome	[80]
RCT	T1DM children (8–17 years) randomized to prebiotic oligofructose-enriched inulin (<i>n</i> = 17) or placebo (<i>n</i> = 21) for 12 weeks	At 3 months, C-peptide was significantly higher in the group that received prebiotics	[81]
Prospective Cohort	In total, 7473 children (4–10 years)	Early probiotic supplementation (at the age of 0–27 days) associated with a decreased risk of islet autoimmunity in children with the <i>HLADR3/4</i> genotype	[82]

T1DM: type 1 diabetes, RCT: randomized control trial, HLA: human leukocyte antigen, Ab (+): islet auto-antibodies positive, and Ab (-): islet auto-antibodies negative.

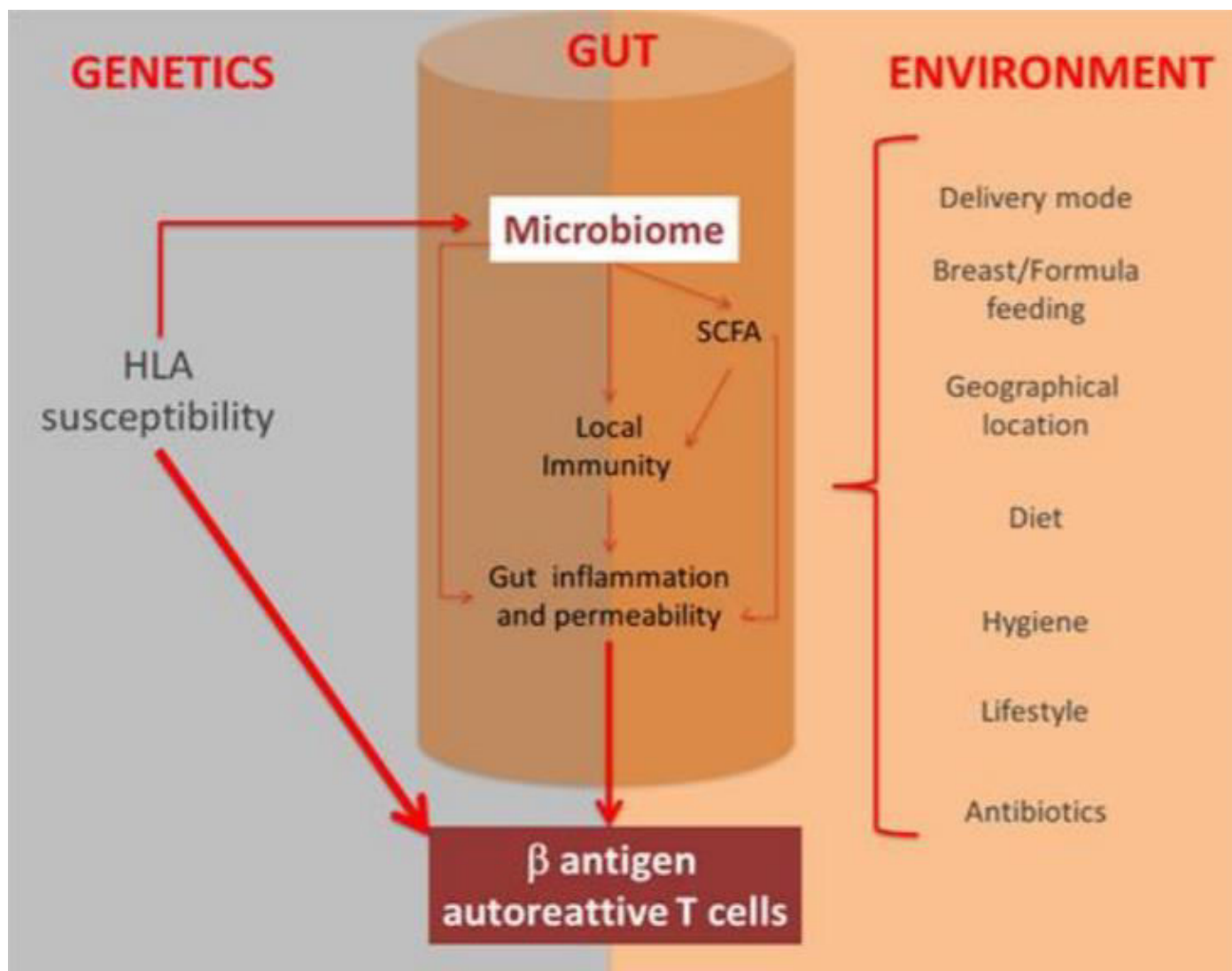
Gelecekteki Bakışaısı

- T1DM'deki mikrobiyom üzerine yapılan araştırmalar son yıllarda çarpıcı bir şekilde genişledi; Bununla birlikte, insanlarda disbiyoz ve T1DM riski arasında nedensel bir ilişki henüz kurulmamıştır.
- Duyarlı hayvanlara müdahale çalışmaları disbiozis iyileştirme , tersine çevirme stratejilerinin T1DM insidansını azalttığına dair kanıt sunsa da, bu kanıt hala insanlarda eksiktir.
- Bununla birlikte, intestinal mikrobiyomdaki uyarlanmış değişiklikler, T1DM'nin primer önlenmesi için yeni bir terapötik yaklaşımı temsil edebilir ve T1DM riski yüksek olan çocuklarda bağırsak mikrobiyotasını yeniden şekillendirmek için çeşitli stratejiler önerilmiştir.

- Sezaryan ile doğan bebeklerin, mikrobiyata bileşimlerini vajinal olarak doğmuş bebeklerinkiyle karşılaştırılabilir hale getirmek için doğumda maternal vajinal sıvılara maruz kalabilirler [87]
- Düşük metoksilli pektin diyet lifi ile takviye, farelerde son zamanlarda kanıtlandığı gibi insanlarda da faydalı olabilir.
- İnülin, laktüloz ve özellikle insan sütü oligosakaritleri gibi prebiyotikler, Bifidobakterilerin büyümesini destekleyebilir ve yakın zamanda yapılan bir pilot çalışma, T1DM çocuklarda 3 ay boyunca prebiyotik oligofruktoz bakımından zenginleştirilmiş inülin tedavisinin anlamlılığını göstermiştir.

- Klinik çalışmalar şu anda insan T1DM'de probiyotiklerle takviyenin etkinliğini test etmektedir [88].
- Özellikle, son zamanlarda yapılan bir çalışma, yaşamın ilk ayında probiyotik uygulamasının, çocuklarda otoimmünite riskinde % 60'lık bir azalma ile ilişkili olduğunu göstermiştir.

- Ayrıca, yeni başlayan T1DM'li çocuklarda probiyotikler *Lactobacillus rhamnosus* ve *Bifidobacterium lactis* ile yapılan klinik bir araştırma halen devam etmektedir [89].
- Hassas tıp çağında, hem ev sahibinin genetik geçmişine hem de bireysel mikrobiyomuna uygun olarak kişiselleştirilmiş diyetler, disbiyozu düzeltebilir ve T1DM geliştirme riskini azaltabilir.



References

1. Gülden, E.; Wong, F.S.; Wen, L. The gut microbiota and type 1 diabetes. *Clin. Immunol.* **2015**, *159*, 143–153. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Paun, A.; Yau, C.; Danska, J.S. The influence of the microbiome on type 1 diabetes. *J. Immunol.* **2017**, *198*, 590–595. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Hu, C.; Wong, F.S.; Wen, L. Type 1 diabetes and gut microbiota: Friend or foe? *Pharmacol. Res.* **2015**, *98*, 9–15. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* **2019**, *4*, S13–S28. [[CrossRef](#)]
5. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*, 8th ed. 2017. Available online: <http://www.diabetesatlas.org> (accessed on 1 November 2019).
6. Soltesz, G.; Patterson, C.C.; Dahlquist, G.; EURODIAB Study Group. Worldwide childhood type 1 diabetes incidence—what can we learn from epidemiology? *Pediatric Diabetes* **2007**, *8*, 6–14. [[CrossRef](#)]
7. Patterson, C.C.; Gyürüs, E.; Rosenbauer, J.; Cinek, O.; Neu, A.; Schober, E.; Parslow, R.C.; Joner, G.; Svensson, J.; Castell, C. Trends in childhood type 1 diabetes incidence in Europe during 1989–2008: Evidence of non-uniformity over time in rates of increase. *Diabetologia* **2012**, *55*, 2142–2147. [[CrossRef](#)]
8. Harjutsalo, V.; Sjöberg, L.; Tuomilehto, J. Time trends in the incidence of type 1 diabetes in Finnish children: A cohort study. *Lancet* **2008**, *371*, 1777–1782. [[CrossRef](#)]
9. Knip, M.; Korhonen, S.; Kulmala, P.; Veijola, R.; Reunanen, A.; Raitakari, O.T.; Viikari, J.; Åkerblom, H.K. Prediction of type 1 diabetes in the general population. *Diabetes Care* **2010**, *33*, 1206–1212. [[CrossRef](#)]
10. Regnell, S.E.; Lernmark, Å. Early prediction of autoimmune (type 1) diabetes. *Diabetologia* **2017**, *60*, 1370–1381. [[CrossRef](#)]
11. Wolfsdorf, J.; Glaser, N.; Sperling, M.A. Diabetic ketoacidosis in infants, children, and adolescents: A consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes care* **2006**, *29*, 1150–1159. [[CrossRef](#)]
12. Dayan, C.M.; Korah, M.; Tatovic, D.; Bundy, B.N.; Herold, K.C. Changing the landscape for type 1 diabetes: The first step to prevention. *Lancet* **2019**. [[CrossRef](#)]
13. Pociot, F.; Lernmark, Å. Genetic risk factors for type 1 diabetes. *Lancet* **2016**, *387*, 2331–2339. [[CrossRef](#)]
14. Sun, C.; Zhi, D.; Shen, S.; Luo, F.; Sanjeevi, C.B. SNPs in the exons of Toll-like receptors are associated with susceptibility to type 1 diabetes in Chinese population. *Hum. Immunol.* **2014**, *75*, 1084–1088. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Infante, M.; Ricordi, C.; Sanchez, J.; Clare-Salzler, M.J.; Padilla, N.; Fuenmayor, V.; Chavez, C.; Alvarez, A.; Baidal, D.; Alejandro, R.; et al. Influence of Vitamin D on Islet Autoimmunity and Beta-Cell Function in Type 1 Diabetes. *Nutrients* **2019**, *11*, 2185. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Nam, H.K.; Rhie, Y.J.; Lee, K.H. Vitamin D level and gene polymorphisms in Korean children with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes* **2019**, *20*, 750–758. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Ahmed, A.E.A.; Sakhr, H.M.; Hassan, M.H.; El-Amir, M.I.; Ameen, H.H. Vitamin D receptor rs7975232, rs731236 and rs1544410 single nucleotide polymorphisms, and 25-hydroxyvitamin D levels in Egyptian children with type 1 diabetes mellitus: Effect of vitamin D co-therapy. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* **2019**, *12*, 703. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Rewers, M.; Ludvigsson, J. Environmental risk factors for type 1 diabetes. *Lancet* **2016**, *387*, 2340–2348. [[CrossRef](#)]
19. Bäckhed, F.; Ley, R.E.; Sonnenburg, J.L.; Peterson, D.A.; Gordon, J.I. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science* **2005**, *307*, 1915–1920. [[CrossRef](#)]
20. Sender, R.; Fuchs, S.; Milo, R. Are we really vastly outnumbered? Revisiting the ratio of bacterial to host cells in humans. *Cell* **2016**, *164*, 337–340. [[CrossRef](#)]

21. Fuks, G.; Elgart, M.; Amir, A.; Zeisel, A.; Turnbaugh, P.J.; Soen, Y.; Shental, N. Combining 16S rRNA gene variable regions enables high-resolution microbial community profiling. *Microbiome* **2018**, *6*, 17. [[CrossRef](#)]
22. Poretsky, R.; Rodriguez-R, L.M.; Luo, C.; Tsementzi, D.; Konstantinidis, K.T. Strengths and limitations of 16S rRNA gene amplicon sequencing in revealing temporal microbial community dynamics. *PLoS ONE* **2014**, *9*, e93827. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Qin, J.; Li, R.; Raes, J.; Arumugam, M.; Burgdorf, K.S.; Manichanh, C.; Nielsen, T.; Pons, N.; Levenez, F.; Yamada, T.; et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* **2010**, *464*, 59. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Eckburg, P.B.; Bik, E.M.; Bernstein, C.N.; Purdom, E.; Dethlefsen, L.; Sargent, M.; Gill, S.R.; Nelson, K.E.; Relman, D.A. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* **2005**, *308*, 1635–1638. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Yatsunenkov, T.; Rey, F.E.; Manary, M.J.; Trehan, L.; Dominguez-Bello, M.G.; Contreras, M.; Magris, M.; Hidalgo, G.; Baldassano, R.N.; Anokhin, A.P.; et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature* **2012**, *486*, 222. [[CrossRef](#)]
26. Bäckhed, F.; Roswall, J.; Peng, Y.; Feng, Q.; Jia, H.; Kovatcheva-Datchary, P.; Li, Y.; Xia, Y.; Xie, H.; Zhong, H.; et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. *Cell Host Microbe* **2015**, *17*, 690–703. [[CrossRef](#)]
27. Dominguez-Bello, M.G.; Costello, E.K.; Contreras, M.; Magris, M.; Hidalgo, G.; Fierer, N.; Knight, R. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2010**, *107*, 11971–11975. [[CrossRef](#)]
28. Ferretti, P.; Pasolli, E.; Tett, A.; Asnicar, F.; Gorfer, V.; Fedi, S.; Armanini, F.; Truong, D.T.; Manara, S.; Zolfo, M.; et al. Mother-to-infant microbial transmission from different body sites shapes the developing infant gut microbiome. *Cell Host Microbe* **2018**, *24*, 133–145. [[CrossRef](#)]
29. Rinninella, E.; Raoul, P.; Cintoni, M.; Franceschi, F.; Miggiano, G.A.D.; Gasbarrini, A.; Mele, M.C. What is the healthy gut microbiota composition? a changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases. *Microorganisms* **2019**, *7*, 14. [[CrossRef](#)]
30. Praveen, P.; Jordan, F.; Priami, C.; Morine, M.J. The role of breast-feeding in infant immune system: A systems perspective on the intestinal microbiome. *Microbiome* **2015**, *3*, 41. [[CrossRef](#)]
31. Singh, R.K.; Chang, H.W.; Yan, D.; Lee, K.M.; Ucmak, D.; Wong, K.; Abrouk, M.; Farahnik, B.; Nakamura, M.; Zhu, T.H.; et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *J. Transl. Med.* **2017**, *15*, 73. [[CrossRef](#)]
32. De Filippo, C.; Cavalieri, D.; Di Paola, M.; Ramazzotti, M.; Poulet, J.B.; Massart, S.; Collini, S.; Pieraccini, G.; Lionetti, P. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2010**, *107*, 14691–14696. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Venkataraman, R.; Juwal, J.; Princy, J. The effect of probiotics on glycemic index. *Panminerva Med.* **2018**, *60*, 234–235. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Fjaltstad, J.W.; Esaiassen, E.; Juvet, L.K.; van den Anker, J.N.; Klingenberg, C. Antibiotic therapy in neonates and impact on gut microbiota and antibiotic resistance development: A systematic review. *J. Antimicrob. Chemother.* **2017**, *73*, 569–580. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Antonopoulos, D.A.; Huse, S.M.; Morrison, H.G.; Schmidt, T.M.; Sogin, M.L.; Young, V.B. Reproducible community dynamics of the gastrointestinal microbiota following antibiotic perturbation. *Infect. Immun.* **2009**, *77*, 2367–2375. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Claesson, M.J.; Jeffery, I.B.; Conde, S.; Power, S.E.; O'Connor, E.M.; Cusack, S.; Harris, H.M.; Coakley, M.; Lakshminarayanan, B.; O'Sullivan, O.; et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature* **2012**, *488*, 178. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. Krishnan, S.; Alden, N.; Lee, K. Pathways and functions of gut microbiota metabolism impacting host physiology. *Curr. Opin. Biotechnol.* **2015**, *36*, 137–145. [[CrossRef](#)]
38. LeBlanc, J.G.; Chain, F.; Martin, R.; Bermúdez-Humarán, L.G.; Courau, S.; Langella, P. Beneficial effects on host energy metabolism of short-chain fatty acids and vitamins produced by commensal and probiotic bacteria. *Microb. Cell Fact* **2017**, *16*, 79. [[CrossRef](#)]
39. Thaïss, C.A.; Zmora, N.; Levy, M.; Elinav, E. The microbiome and innate immunity. *Nature* **2016**, *535*, 65. [[CrossRef](#)]

40. Luu, M.; Visekruna, A. Short-Chain fatty acids: Bacterial messengers modulating the immunometabolism of T cells. *Eur. J. Immunol.* **2019**, *49*, 842–848. [[CrossRef](#)]
41. Lazar, V.; Ditu, L.; Pircalabioru, G.; Gheorghe, I.; Curutiu, C.; Holban, A.M.; Chifiriuc, C.M. Aspects of gut microbiota and immune system interactions in infectious diseases, immunopathology and cancer. *Front. Immunol.* **2018**, *9*, 1830. [[CrossRef](#)]
42. Skonieczna-Zydecka, K.; Marlicz, W.; Misera, A.; Koulaouzidis, A.; Loniewski, I. Microbiome—The Missing Link in the Gut-Brain Axis: Focus on Its Role in Gastrointestinal and Mental Health. *J. Clin. Med.* **2018**, *7*, 521. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
43. Petersen, C.; Round, J.L. Defining dysbiosis and its influence on host immunity and disease. *Cell Microbiol.* **2014**, *16*, 1024–1033. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
44. Vangay, P.; Ward, T.; Gerber, J.S.; Knights, D. Antibiotics, pediatric dysbiosis, and disease. *Cell Host Microbe* **2015**, *17*, 553–564. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
45. Brüssow, H. Problems with the concept of gut microbiota dysbiosis. *Microb. Biotechnol.* **2019**, 1–12. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
46. Brown, K.; Godovannyi, A.; Ma, C.; Zhang, Y.; Ahmadi-Vand, Z.; Dai, C.; Gorzelak, M.A.; Chan, Y.; Chan, J.M.; Lochner, A.; et al. Prolonged antibiotic treatment induces a diabetogenic intestinal microbiome that accelerates diabetes in NOD mice. *ISME J.* **2016**, *10*, 321. [[CrossRef](#)]
47. Daft, J.G.; Placek, T.; Kumar, R.; Morrow, C.; Lorenz, R.G. Cross-fostering immediately after birth induces a permanent microbiota shift that is shaped by the nursing mother. *Microbiome* **2015**, *3*, 17. [[CrossRef](#)]
48. Wen, L.; Ley, R.E.; Volchkov, P.Y.; Stranges, P.B.; Avanesyan, L.; Stonebraker, A.C.; Hu, C.; Wong, F.S.; Szot, G.L.; Bluestone, J.A.; et al. Innate immunity and intestinal microbiota in the development of Type 1 diabetes. *Nature* **2008**, *455*, 1109. [[CrossRef](#)]
49. Miranda, M.C.G.; Oliveira, R.P.; Torres, L.; Aguiar, S.L.F.; Pinheiro Rosa, N.; Lemos, L.; Guimarães, M.A.; Reis, D.; Silveira, T.; Ferreira, E.; et al. Frontline Science: Abnormalities in the gut mucosa of non-obese diabetic mice precede the onset of type 1 diabetes. *J. Leukoc. Biol.* **2019**, *106*, 513–529. [[CrossRef](#)]
50. Caviglia, G.P.; Rosso, C.; Ribaldone, D.G.; Daghera, F.; Fagoonee, S.; Astegiano, M.; Pellicano, R. Physiopathology of intestinal barrier and the role of zonulin. *Mineris Biotechnol.* **2019**, *31*, 83–92. [[CrossRef](#)]
51. Neu, J.; Reverte, C.M.; Mackey, A.D.; Liboni, K.; Tuhacek-Tenace, L.M.; Hatch, M.; Li, N.; Caicedo, R.A.; Schatz, D.A.; Atkinson, M. Changes in intestinal morphology and permeability in the biobreeding rat before the onset of type 1 diabetes. *J. Pediatric Gastroenterol. Nutr.* **2005**, *40*, 589–595. [[CrossRef](#)]
52. Vaarala, O.; Atkinson, M.A.; Neu, J. The “perfect storm” for type 1 diabetes: The complex interplay between intestinal microbiota, gut permeability, and mucosal immunity. *Diabetes* **2008**, *57*, 2555–2562. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
53. Lee, A.S.; Gibson, D.L.; Zhang, Y.; Sham, H.P.; Vallance, B.A.; Dutz, J.P. Gut barrier disruption by an enteric bacterial pathogen accelerates insulinitis in NOD mice. *Diabetologia* **2010**, *53*, 741–748. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
54. Turley, S.J.; Lee, J.W.; Dutton-Swain, N.; Mathis, D.; Benoist, C. Endocrine self and gut non-self intersect in the pancreatic lymph nodes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2005**, *102*, 17729–17733. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
55. Sorini, C.; Cosorich, I.; Conte, M.L.; De Giorgi, L.; Facciotti, F.; Luciano, R.; Rocchi, M.; Ferrarese, R.; Sanvito, F.; Canducci, F.; et al. Loss of gut barrier integrity triggers activation of islet-reactive T cells and autoimmune diabetes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2019**, *116*, 15140–15149. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
56. Calcinaro, F.; Dionisi, S.; Marinaro, M.; Candeloro, P.; Bonato, V.; Marzotti, S.; Corneli, R.B.; Ferretti, E.; Gulino, A.; Grasso, F.; et al. Oral probiotic administration induces interleukin-10 production and prevents spontaneous autoimmune diabetes in the non-obese diabetic mouse. *Diabetologia* **2005**, *48*, 1565–1575. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
57. Dolpady, J.; Sorini, C.; Di Pietro, C.; Cosorich, I.; Ferrarese, R.; Saita, D.; Clementi, M.; Canducci, F.; Falcone, M. Oral probiotic VSL#3 prevents autoimmune diabetes by modulating microbiota and promoting indoleamine 2, 3-dioxygenase-enriched tolerogenic intestinal environment. *J. Diabetes Res.* **2016**, *2016*, 7569431. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
58. Valladares, R.; Sankar, D.; Li, N.; Williams, E.; Lai, K.K.; Abdelgeliel, A.S.; Gonzalez, C.F.; Wasserfall, C.H.; Larkin, J.; Schatz, D.; et al. *Lactobacillus johnsonii* N6. 2 mitigates the development of type 1 diabetes in BB-DP rats. *PLoS ONE* **2010**, *5*, e10507. [[CrossRef](#)]

59. Chen, K.; Chen, H.; Faas, M.M.; de Haan, B.J.; Li, J.; Xiao, P.; Zhang, H.; Diana, J.; de Vos, P.; Sun, J. Specific inulin-type fructan fibers protect against autoimmune diabetes by modulating gut immunity, barrier function, and microbiota homeostasis. *Mol. Nutr. Food Res.* **2017**, *61*, 1601006. [[CrossRef](#)]
60. Hansen, C.H.F.; Krych, L.; Nielsen, D.S.; Vogensen, F.K.; Hansen, L.H.; Sørensen, S.J.; Buschard, K.; Hansen, A.K. Early life treatment with vancomycin propagates *Akkermansia muciniphila* and reduces diabetes incidence in the NOD mouse. *Diabetologia* **2012**, *55*, 2285–2294. [[CrossRef](#)]
61. Brugman, S.; Klatter, F.A.; Visser, J.T.J.; Wildeboer-Veloo, A.C.M.; Harmsen, H.J.M.; Rozing, J.; Bos, N.A. Antibiotic treatment partially protects against type 1 diabetes in the Bio-Breeding diabetes-prone rat. Is the gut flora involved in the development of type 1 diabetes? *Diabetologia* **2006**, *49*, 2105–2108. [[CrossRef](#)]
62. Hu, Y.; Jin, P.; Peng, J.; Zhang, X.; Wong, F.S.; Wen, L. Different immunological responses to early-life antibiotic exposure affecting autoimmune diabetes development in NOD mice. *J. Autoimmun.* **2016**, *72*, 47–56. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
63. Livanos, A.E.; Greiner, T.U.; Vangay, P.; Pathmasiri, W.; Stewart, D.; McRitchie, S.; Li, H.; Chung, J.; Sohn, J.; Kim, S.; et al. Antibiotic-Mediated gut microbiome perturbation accelerates development of type 1 diabetes in mice. *Nat. Microbiol.* **2016**, *1*, 16140. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
64. Hara, N.; Alkanani, A.K.; Ir, D.; Robertson, C.E.; Wagner, B.D.; Frank, D.N.; Zipris, D. Prevention of virus-induced type 1 diabetes with antibiotic therapy. *J. Immunol.* **2012**, *189*, 3805–3814. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
65. Mariño, E.; Richards, J.L.; McLeod, K.H.; Stanley, D.; Yap, Y.A.; Knight, J.; McKenzie, C.; Kranich, J.; Oliveira, A.C.; Rossello, F.J.; et al. Gut microbial metabolites limit the frequency of autoimmune T cells and protect against type 1 diabetes. *Nat. Immunol.* **2017**, *18*, 552. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
66. Needell, J.C.; Ir, D.; Robertson, C.E.; Kroehl, M.E.; Frank, D.N.; Zipris, D. Maternal treatment with short-chain fatty acids modulates the intestinal microbiota and immunity and ameliorates type 1 diabetes in the offspring. *PLoS ONE* **2017**, *12*, e0183786. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
67. Candon, S.; Perez-Arroyo, A.; Marquet, C.; Valette, F.; Foray, A.P.; Pelletier, B.; Milani, C.; Ventura, M.; Bach, J.F.; Chatenoud, L. Antibiotics in early life alter the gut microbiome and increase disease incidence in a spontaneous mouse model of autoimmune insulin-dependent diabetes. *PLoS ONE* **2015**, *10*, e0125448. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
68. Zhang, X.S.; Li, J.; Krautkramer, K.A.; Badri, M.; Battaglia, T.; Borbet, T.C.; Koh, H.; Ng, S.; Sibley, R.A.; Li, Y.; et al. Antibiotic-induced acceleration of type 1 diabetes alters maturation of innate intestinal immunity. *Elife* **2018**, *7*, e37816. [[CrossRef](#)]
69. Wu, C.; Pan, L.L.; Niu, W.; Fang, X.; Liang, W.; Li, J.; Li, H.; Pan, X.; Chen, W.; Zhang, H.; et al. Modulation of gut microbiota by low methoxyl pectin attenuates type 1 diabetes in non-obese diabetic mice. *Front. Immunol.* **2019**, *10*, 1733. [[CrossRef](#)]
70. Jia, L.; Shan, K.; Pan, L.L.; Feng, N.; Lv, Z.; Sun, Y.; Li, J.; Wu, C.; Zhang, H.; Chen, W.; et al. *Clostridium butyricum* CGMCC0313.1 protects against autoimmune diabetes by modulating intestinal immune homeostasis and inducing pancreatic regulatory T cells. *Front. Immunol.* **2017**, *8*, 1345. [[CrossRef](#)]
71. Kostic, A.D.; Gevers, D.; Siljander, H.; Vatanen, T.; Hyötyläinen, T.; Hämäläinen, A.M.; Peet, A.; Tillmann, V.; Pöhö, P.; Mattila, L.; et al. The dynamics of the human infant gut microbiome in development and in progression toward type 1 diabetes. *Cell Host Microbe* **2015**, *17*, 260–273. [[CrossRef](#)]
72. De Goffau, M.C.; Luopajarvi, K.; Knip, M.; Ilonen, J.; Ruotula, T.; Härkönen, T.; Orivuori, L.; Hakala, S.; Welling, G.W.; Harmsen, H.J.; et al. Fecal microbiota composition differs between children with β -cell autoimmunity and those without. *Diabetes* **2012**, *62*, 1238–1244. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
73. Giongo, A.; Gano, K.A.; Crabb, D.B.; Mukherjee, N.; Novelo, L.L.; Casella, G.; Drew, J.C.; Ilonen, J.; Knip, M.; Hyöty, H.; et al. Toward defining the autoimmune microbiome for type 1 diabetes. *ISME J.* **2011**, *5*, 82. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
74. De Goffau, M.C.; Fuentes, S.; van den Bogert, B.; Honkanen, H.; de Vos, W.M.; Welling, G.W.; Hyöty, H.; Harmsen, H.J. Aberrant gut microbiota composition at the onset of type 1 diabetes in young children. *Diabetologia* **2014**, *57*, 1569–1577. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
75. Murri, M.; Leiva, I.; Gomez-Zumaquero, J.M.; Tinahones, F.J.; Cardona, F.; Soriguer, F.; Queipo-Ortuño, M.I. Gut microbiota in children with type 1 diabetes differs from that in healthy children: A case-control study. *BMC Med.* **2013**, *11*, 46. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

76. Davis-Richardson, A.G.; Ardisson, A.N.; Dias, R.; Simell, V.; Leonard, M.T.; Kemppainen, K.M.; Drew, J.C.; Schatz, D.; Atkinson, M.A.; Kolaczowski, B.; et al. *Bacteroides dorei* dominates gut microbiome prior to autoimmunity in Finnish children at high risk for type 1 diabetes. *Front. Microbiol.* **2014**, *5*, 678. [[CrossRef](#)]
77. Vatanen, T.; Franzosa, E.A.; Schwager, R.; Tripathi, S.; Arthur, T.D.; Vehik, K.; Lernmark, Å.; Hagopian, W.A.; Rewers, M.J.; She, J.X.; et al. The human gut microbiome in early-onset type 1 diabetes from the TEDDY study. *Nature* **2018**, *562*, 589. [[CrossRef](#)]
78. Endesfelder, D.; Engel, M.; Davis-Richardson, A.G.; Ardisson, A.N.; Achenbach, P.; Hummel, S.; Winkler, C.; Atkinson, M.; Schatz, D.; Triplett, E.; et al. Towards a functional hypothesis relating anti-islet cell autoimmunity to the dietary impact on microbial communities and butyrate production. *Microbiome* **2016**, *4*, 17. [[CrossRef](#)]
79. Gavin, P.G.; Mullaney, J.A.; Loo, D.; Lê Cao, K.A.; Gottlieb, P.A.; Hill, M.M.; Zipris, D.; Hamilton-Williams, E.E. Intestinal metaproteomics reveals host-microbiota interactions in subjects at risk for type 1 diabetes. *Diabetes Care* **2018**, *41*, 2178–2186. [[CrossRef](#)]
80. Russell, J.T.; Roesch, L.F.; Ördberg, M.; Ilonen, J.; Atkinson, M.A.; Schatz, D.A.; Triplett, E.W.; Ludvigsson, J. Genetic risk for autoimmunity is associated with distinct changes in the human gut microbiome. *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 1–12. [[CrossRef](#)]
81. Ho, J.; Nicolucci, A.C.; Virtanen, H.; Schick, A.; Meddings, J.; Reimer, R.A.; Huang, C. Effect of prebiotic on microbiota, intestinal permeability and glycemic control in children with type 1 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2019**, *104*, 4427–4440. [[CrossRef](#)]
82. Uusitalo, U.; Liu, X.; Yang, J.; Aronsson, C.A.; Hummel, S.; Butterworth, M.; Lernmark, Å.; Rewers, M.; Hagopian, W.; She, J.X.; et al. Association of early exposure of probiotics and islet autoimmunity in the TEDDY study. *JAMA Pediatric* **2016**, *170*, 20–28. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
83. Canani, R.B.; Di Costanzo, M.; Leone, L.; Pedata, M.; Meli, R.; Calignano, A. Potential beneficial effects of butyrate in intestinal and extraintestinal diseases. *World J. Gastroenterol.* **2011**, *17*, 1519. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
84. Vatanen, T.; Kostic, A.D.; d’Hennezel, E.; Siljander, H.; Franzosa, E.A.; Yassour, M.; Kolde, R.; Vlamakis, H.; Arthur, T.D.; Hämäläinen, A.M.; et al. Variation in microbiome LPS immunogenicity contributes to autoimmunity in humans. *Cell* **2016**, *165*, 842–853. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
85. Maffei, C.; Martina, A.; Corradi, M.; Quarella, S.; Nori, N.; Torriani, S.; Plebani, M.; Contreas, G.; Felis, G.E. Association between intestinal permeability and faecal microbiota composition in Italian children with beta cell autoimmunity at risk for type 1 diabetes. *Diabetes Metab. Res. Rev.* **2016**, *32*, 700–709. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
86. Harbison, J.E.; Roth-Schulze, A.J.; Giles, L.C.; Tran, C.D.; Ngui, K.M.; Penno, M.A.; Thomson, R.L.; Wentworth, J.M.; Colman, P.G.; Craig, M.E.; et al. Gut microbiome dysbiosis and increased intestinal permeability in children with islet autoimmunity and type 1 diabetes: A prospective cohort study. *Pediatric Diabetes* **2019**, *20*, 574–583. [[CrossRef](#)]
87. Dominguez-Bello, M.G.; De Jesus-Laboy, K.M.; Shen, N.; Cox, L.M.; Amir, A.; Gonzalez, A.; Bokulich, N.A.; Song, S.J.; Hoashi, M.; Rivera-Vinas, J.L.; et al. Partial restoration of the microbiota of cesarean-born infants via vaginal microbial transfer. *Nat. Med.* **2016**, *22*, 250. [[CrossRef](#)]
88. Mishra, S.; Wang, S.; Nagpal, R.; Miller, B.; Singh, R.; Taraphder, S.; Yadav, H. Probiotics and prebiotics for the amelioration of type 1 diabetes: Present and future perspectives. *Microorganisms* **2019**, *7*, 67. [[CrossRef](#)]
89. Groele, L.; Szajewska, H.; Szypowska, A. Effects of *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Bifidobacterium lactis* Bb12 on beta-cell function in children with newly diagnosed type 1 diabetes: Protocol of a randomised controlled trial. *BMJ Open* **2017**, *7*, e017178. [[CrossRef](#)]

