

Фармакомикробиомски аспекти интеракција између цревне микробиоте и антидијабетичке терапије код метаболичког синдрома

XVII недеља болничке клиничке фармакологије

Давид З. Стрилић¹, Бојан Г. Станимиров², Небојша М. Павловић³,
Тијана М. Станивуковић⁴, Маја П. Ђанић¹

¹ Универзитет у Новом Саду, Медицински факултет, Завод за фармакологију, токсикологију и клиничку фармакологију, Нови Сад, Србија

² Универзитет у Новом Саду, Медицински факултет, Завод за биохемију, Нови Сад, Србија

³ Универзитет у Новом Саду, Медицински факултет, Завод за фармацију, Нови Сад, Србија

⁴ Универзитет у Новом Саду, Медицински факултет, Нови Сад, Србија



XVII Nedelja bolničke kliničke farmakologije, 27-28 decembar 2025.
Sekcija za kliničku farmakologiju “dr Srdjan Djani Marković”
Srpsko lekarsko društvo

Метаболички синдром

01.

Централна гојазност – тип јабуке

Обим струка ≥ 94 cm код мушкараца и ≥ 80 cm код жена (Европа)

02.

Дислипидемија

Високи триглицериди и низак ХДЛ холестерол

03.

Хипертензија

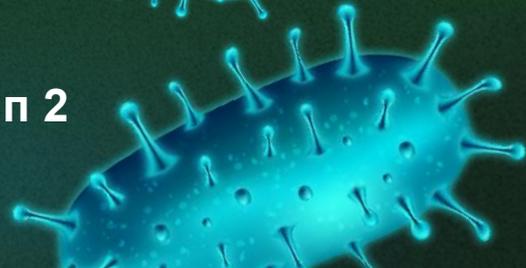
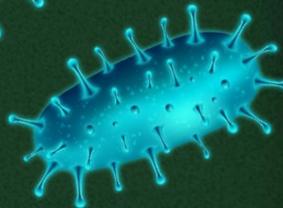
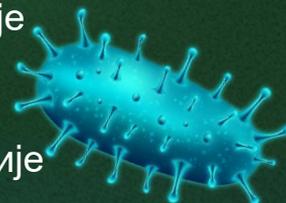
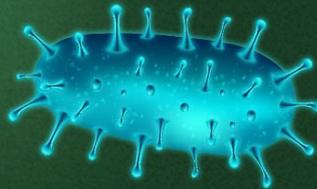
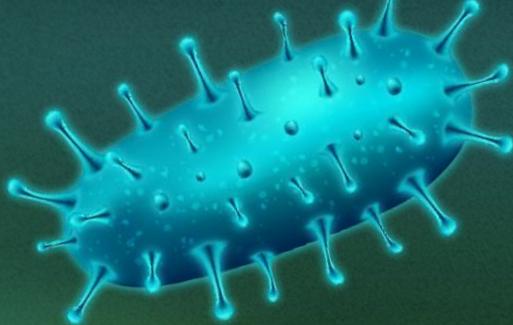
Крвни притисак $\geq 130/85$ mmHg или терапија хипертензије

04.

Хипергликемија

Гликемија наште $\geq 5,6$ mmol/L или терапија хипергликемије

Повећан укупан ризик за КВ болести и дијабетес тип 2



Зашто микробиота?



“Заборављени” орган

30-100 трилиона микроба

Највише у цревима

Сопствени метаболизам, гени, сигнализација



Улоге микробиоте

Метаболизам – SCFA, ЖК, витамини

Имунитет – 70% имуних ћелија

Лекови – ПК/ПД

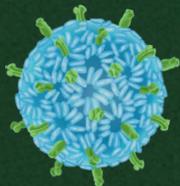


Дисбиоза

Губитак еубиозе (*Faecalibacterium*, *Akkermansia*) ↓

„Leaky gut“, LPS

ИР, T2DM, метаболички синдром



Како микробиота регулише метаболизам?

SCFA



GPR41/43



GLP-1 (L-ћелија)

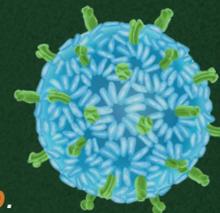
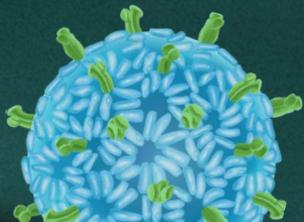
Синергијски регулишу:

- апетит,
- осетљивост на инсулин и
- енергетску хомеостазу.

Жучне киселине



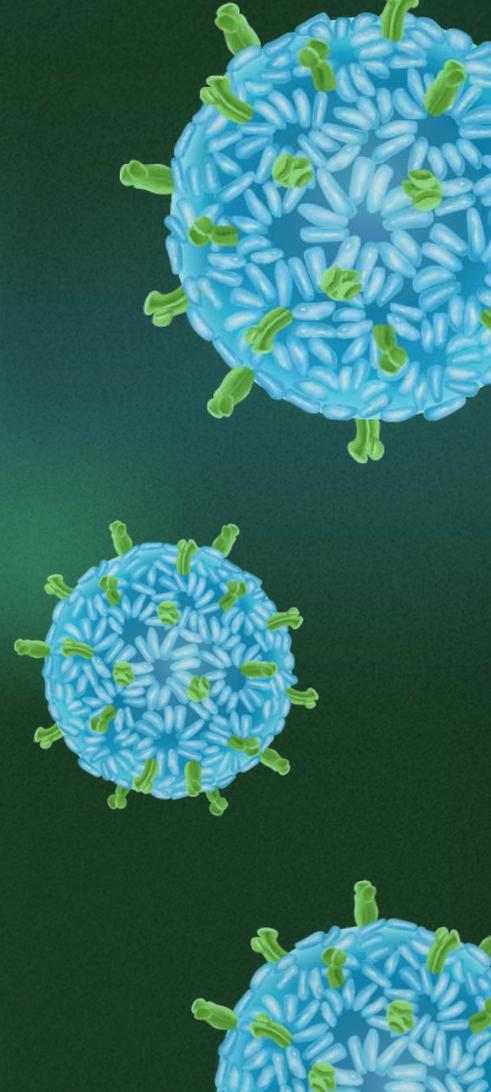
FXR, TGR5



Интестинум је **ендокрини центар**, а микробиота је његов **главни модулатор**.

Како микробиота делује на лек?

- Биотрансформише лек (активира/инактивира)
- Акумулира лек унутар бактерије
- Мења рН и метаболизам црева – мења апсорпцију лека



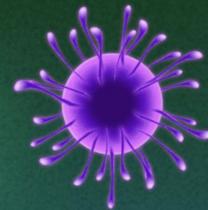
Фармакомикробиомика



- Нови концепт који проучава двосмерну интеракцију између лекова и цревне микробиоте.
- Представља основу персонализоване терапије.



Метформин и микробиота



- ↑ *Akkermansia muciniphila*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*;
- ↓ патогени родови (*Veillonella*, *Coriobacteriaceae*)
- ↑ SCFA → активација GPR рецептора → ↑ GLP-1
- ↓ *Bacteroides fragilis* → ↑ GUDCA → инхибиција FXR → ↑ GLP-1
- Смањује реапсорпцију жучних киселина → инхибиција FXR → ↑ GLP-1
- Интравенски метформин → без ефекта;
- Пробиотици ублажавају ГИ тегобе

Инкретинска терапија и микробиота

GLP-1 рецептор агонисти

(↑ инсулин, ↓ глукагон, ↓ апетит)

✓ Промене у микробиоти:

↑ ***Akkermansia muciniphila*** (јача мукозну баријеру, ↓ LPS), ***Blautia***, ***Coprococcus***

↑ **Bacteroidetes/Firmicutes однос** → „healthier microbiome“

↑ **SCFA-продуценти**: *Butyricimonas*, *Anaerostipes*, *Lactobacillus*

↓ бактерије повезане са гојазношћу: *Romboutsia*, *Ruminiclostridium*, *Erysipelotrichaceae*

DPP-4 инхибитори

(спречавају разградњу GLP-1 → продужено дејство инкретина)

✓ Промене у микробиоти:

↑ **Bacteroidetes** (*Bacteroides*, *Prevotella*, *Roseburia*), ***Lactobacillus***

↑ **сукцинат** → директно стимулише GLP-1 → ↑ осетљивост на инсулин

↓ проинфламаторни *Oscillibacter* (код вилдаглиптина)

SGLT-2 инхибитори и акарбоза: интеракција са микробиотом

SGLT-2 инхибитори

(блокирају реасорпцију глукозе у бубрегу)

✓ Промене у микробиоти:

- ↑ *Bacteroidetes/Firmicutes* однос
- ↑ *Akkermansia muciniphila* → јача цревну баријеру,
- ↓ *Desulfovibrionaceae*, *Oscillospira*, *Helicobacter*
- ↑ *Lactobacillus*, *Alistipes*, *Olsenella*, *Alloprevotella* (канаглифлозин)

✓ **Кључна напомена:** ефекат зависи од исхране, гојазности, бубрежне функције и полазне микробиоте.

Акарбоза (α-глукозидазни инхибитор)

(блокира ензиме → угљени хидрати стижу до колона, ферментишу)

✓ Промене у микробиоти:

- ↑ *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus*, *Eubacterium*, *Megasphaera*, *Enterococcus faecalis*
- ↓ *Bacteroides*, *Prevotella*, *Clostridium*, *Blautia*

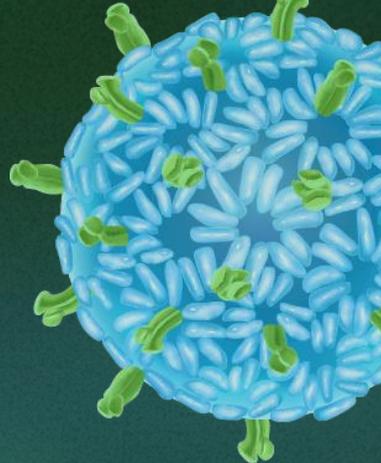
✓ SCFA ефекат:

- ↑ бутират и пропионат → ↑ ендогени GLP-1
 - ↓ LPS, ↓ инфламација, ↑ HDL холестерол
- боља постпрандијална гликемија и инсулинска

ОСЕТЉИВОСТ

Ефекат зависи од микробиоте која ферментише угљене хидрате у SCFA.

Терапије усмерене на микробиоту



Пробиотици

Lactobacillus, *Bifidobacterium* – ↓ инфламација, ↑ SCFA;
Akkermansia muciniphila?

Пребиотици

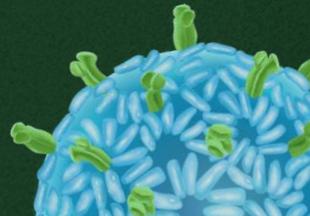
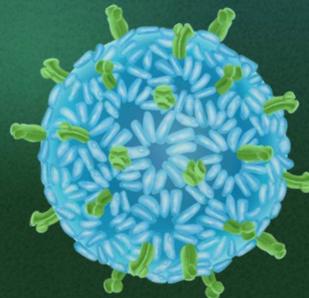
Влакна (инулин, резистентни скроб) – храна за „добре“ бактерије

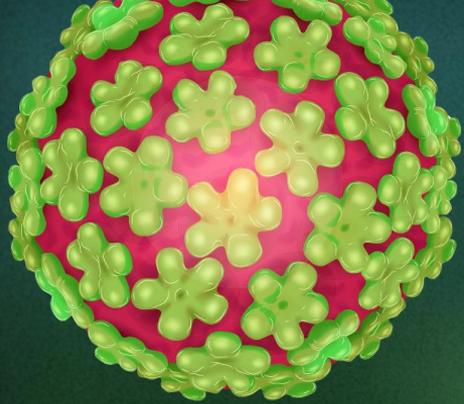
Синбиотици

Комбинација про + пребиотика

FMT (fecal microbiota transplant)

Иновативан терапијски приступ заснован на преносу фекалног материјала здравог донора у гастроинтестинални тракт пацијента са циљем обнављања еубиозе





✚ 1. Микробиота утиче на ефикасност лекова

- ✓ различит одговор на исти лек
- ✓ објашњава зашто неко има бољи ефекат или више нежељених реакција (нпр. метформин)

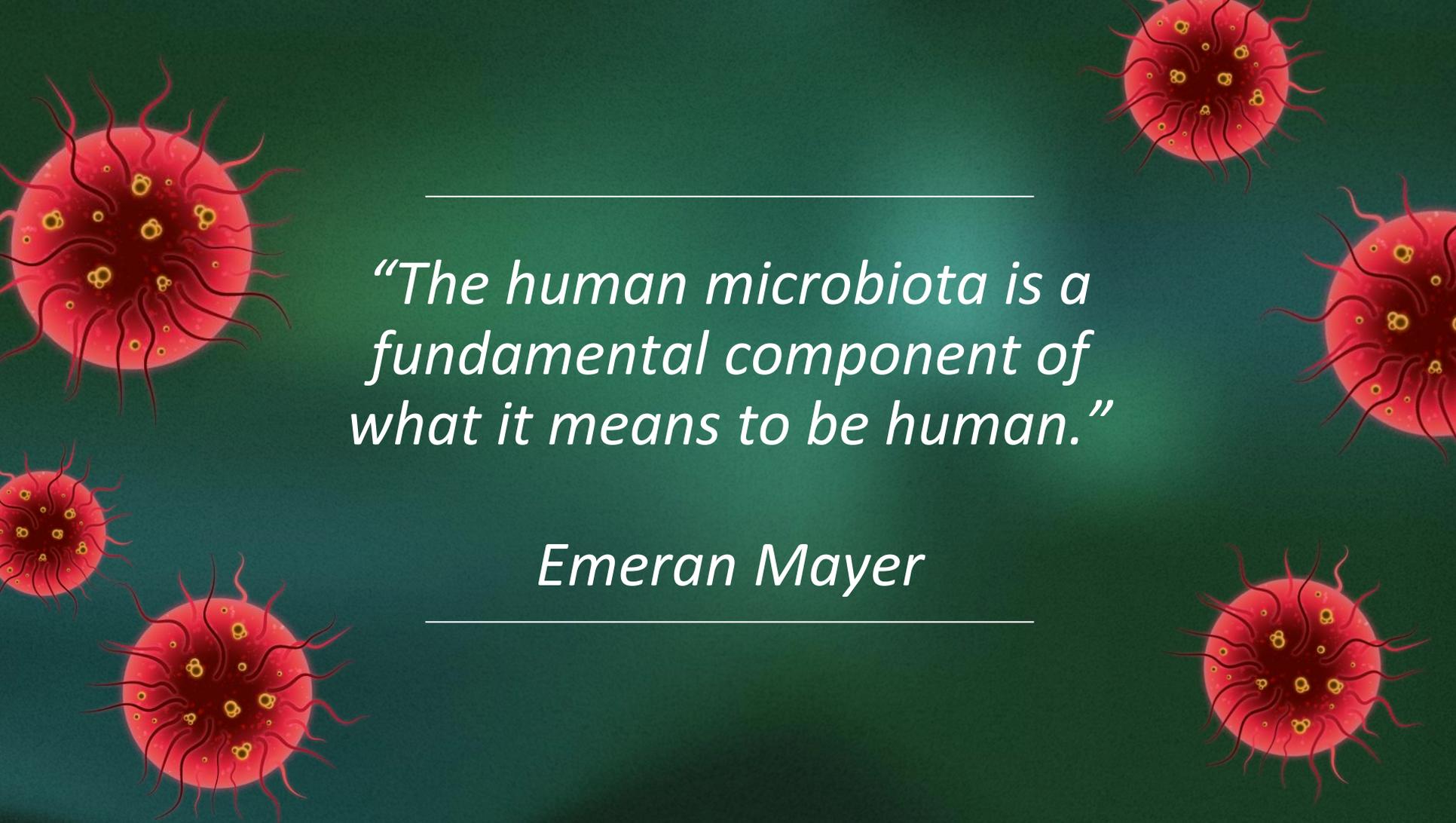
✚ 2. Модификација микробиоте = нови терапијски циљ

- ✓ исхрана, пробиотици, FMT, Akkermansia...
- ✓ повећати ефекат постојеће терапије

✚ 3. Пут ка персонализованој медицини

- ✓ „прави лек за праву микробиоту“
- ✓ анализа микробиома пре прописивања терапије
- ✓ микробиомски профил = биомаркер за избор лека



The background features several stylized, pinkish-red spherical organisms with numerous thin, radiating filaments and small yellow circular spots on their surfaces, set against a dark green gradient background. Two horizontal white lines are positioned above and below the text.

*“The human microbiota is a
fundamental component of
what it means to be human.”*

Emeran Mayer