

· 综述 ·

肠道菌群与2型糖尿病发病机制相关性的研究进展

刘玉鑫¹, 韩迎香¹, 包爱玲¹, 王雅菲², 托娅^{2*}

(¹ 内蒙古医科大学第一临床医学院, 呼和浩特 010110; ² 内蒙古医科大学附属医院检验科, 呼和浩特 010050)

【摘要】 2型糖尿病(T2DM)已成为全球性公共卫生问题,因其逐年升高的发病率和多种复杂并发症严重威胁人类生命健康和生活质量而备受关注。肠道菌群可能是除遗传、生活和饮食方式外,影响T2DM发生发展的重要因素,其组成可能通过影响短链脂肪酸、胆汁酸代谢和内毒素血症等多种途径触发T2DM。揭示肠道菌群与T2DM发病机制的相关性,提示肠道菌群稳态的构建或可成为当前预防和改善T2DM的新的潜在靶标。

【关键词】 糖尿病, 2型; 肠道菌群; 发病机制

【中图分类号】 R587 **【文献标志码】** A **【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2022.09.154

Research progress on relationship between intestinal flora and pathogenesis of type 2 diabetes mellitus

LIU Yu-Xin¹, HAN Ying-Xiang¹, BAO Ai-Ling¹, WANG Ya-Fei², TUO Ya^{2*}

(¹First Clinical College, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010110, China; ²Department of Clinical Laboratory, First Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, China)

【Abstract】 Type 2 diabetes mellitus (T2DM) has become a global public health problem. It has attracted much attention due to its increasing incidence rate and complex complications, and serious threats to human health and quality of life. Intestinal flora may be an important factor affecting the occurrence and development of T2DM in addition to genetics and life and diet styles. Its compositions may trigger T2DM by affecting the metabolism of short chain fatty acids and bile acids, endotoxemia and other ways. To reveal the correlation between intestinal flora and the pathogenesis of T2DM, it is suggested that the construction of intestinal flora homeostasis may become a new potential target for the prevention and improvement of T2DM.

【Key words】 diabetes mellitus, type 2; intestinal flora; pathogenesis

This work was supported by the Project of Science and Technology Plan of Inner Mongolia (201702113), and the Major Scientific Research Program of the Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University (NYFY ZD 005).

Corresponding author: TUO Ya, E-mail: antuoya@163.com

2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)对公共卫生、经济和社会福利造成多种影响,已成为世界范围内的一个主要问题。根据国际糖尿病联合会糖尿病地图集数据,20~79岁成年人中,糖尿病患者人数由2006年的2.46亿增加到2019年的4.63亿,预计到2045年,全球患者数将上升至6.93亿;其中,T2DM患者占比90%~95%^[1-3]。且糖尿病及其后果也给国家卫生保健系统和国民经济带来巨大压力,预计到2030年,全球管理成本可能高达2.1万亿美元^[3],并随着糖尿病患病率不断上升,这一财政负担可能会持续增加。

目前,临床上难以成功预防和(或)治疗T2DM的原因在于对其危险因素和发病机制缺乏更全面、更深入的认识。T2DM被认为是多危险因素造成(图1),遗传易感和环境因素是其发生发展的重要因素^[4,5]。研究表明,表观遗传学介导基因组和环境因素之间相互作用,在T2DM的发病机制中特别重要^[6]。此外,最近已经阐明T2DM发生发展中肠道菌群的贡献^[7],大多数与T2DM相关的环境因素与肠道菌群会相互作用^[8]。本文通过阐述肠道菌群在T2DM发病机制中的潜在作用,旨在提供一些机制上的见解,并进行综述以提供理论依据和文献参考。

收稿日期: 2021-11-16; 接受日期: 2022-03-08

基金项目: 内蒙古科技计划项目(201702113); 内蒙古医科大学附属医院重大科研项目(NYFYZD005)

通信作者: 托娅, E-mail: antuoya@163.com

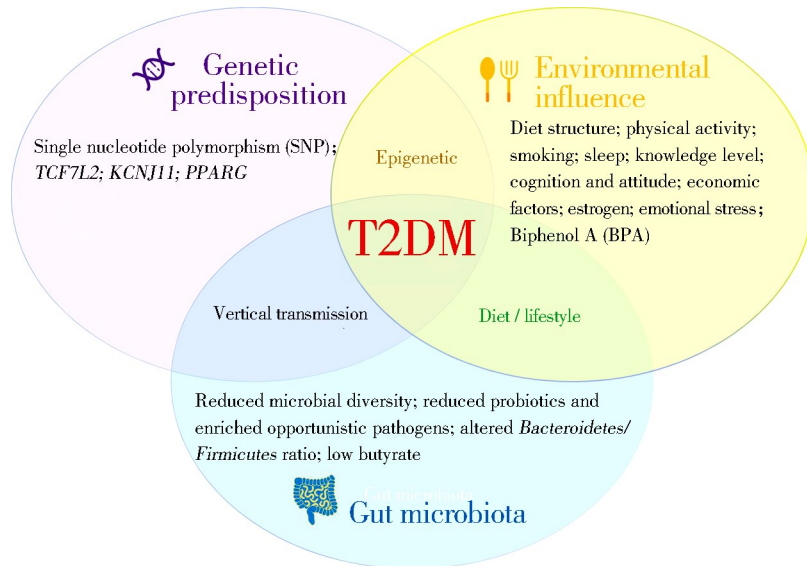


图1 T2DM的易感风险因素

Figure 1 Susceptibility risk factors of T2DM

T2DM; type 2 diabetes mellitus

1 肠道菌群概述

肠道菌群是指富集在人体肠道黏膜表面的数量巨大、种类丰富的微生物群落。据统计,健康成人肠道微生物群约100万亿个,是人类细胞10倍,包含超过35 000种细菌,有人类“第二基因组”之称^[9,10]。婴儿自出生起,肠道菌群的早期建立和初始定植即受到分娩方式、喂养方式、卫生条件和抗生素使用的影响,后随年龄增长,肠道菌群数量增多,多样性更丰富,仅在2~3岁时即可达到与成人相似水平,并因长期饮食习惯的确定菌群结构而趋于稳定^[9]。但菌群密度和多样性在人体消化道解剖结构间表现出显著差异。在数量上,厚壁菌门和拟杆菌门占据主导地位,其次是放线菌门和变形菌门^[9]。肠道菌群与肠道黏膜互利共生,可为宿主提供互补的遗传资源。在阻断病原微生物黏附聚集、维持肠道屏障结构的完整性、促进机体肠道免疫系统的发育和调节、参与营养代谢和能量转化过程中,肠道菌群发挥重要作用^[9,11]。

2 肠道菌群与T2DM相关性

随着近年对肠道菌群研究愈加深入,肠道微生物生态备受全球糖尿病学者关注。大规模宏基因组分析显示,T2DM患者肠道内细菌结构和数量与健康人相比具有显著变化,主要表现为有益菌比例和数量下降,条件致病菌增多。肠道中度生物失调状态下,微生物丁酸产生能力降低,参与维生素合成的基因表达减少,而参与氧化应激的微生物基因表达增加,

血清脂多糖浓度增高的促炎环境的形成^[12]。研究发现,肠道微生态影响能量代谢并与临床指标存在一定相关性。Blandino等^[13]指出乳酸杆菌与空腹血糖和糖化血红蛋白水平呈正相关;而梭菌属某些种与空腹血糖、糖化血红蛋白、胰岛素、C肽和血浆甘油三酯水平呈负相关,与脂联素和高密度脂蛋白水平呈正相关。但由于患者肠道菌群分布缺乏一致性,菌群波动后果与临床指标相关性尚需不同地区、种族和更大数量的人群信息进一步研究阐明。在最近相关研究中,Whang等^[14]提出抗糖尿病药物-肠道微生物群双向作用理论。一方面,药物可以控制肠道菌群的组成和代谢能力;相反,肠道菌群的代谢活动及其产物也会影响药物代谢效果。研究发现,临床一线抗糖尿病药物二甲双胍的使用增加了下段肠道嗜粘蛋白-阿克曼氏菌和小肠上段中乳酸杆菌的丰度,而肠球菌、肠杆菌等有害菌明显被抑制,这二者均有助于二甲双胍的抗糖尿病作用^[14]。此外,诸多研究证实摄入益生菌或益生元等生态制剂可调节能量代谢,改善糖尿病状态^[15,16]。因此,建立肠道菌群失调与T2DM的相关关系,研究肠道微生物群及其代谢产物在该疾病状态下的生物特征,或可为新“药”甚至个体化药物的开发提供重要信息,在T2DM治疗方面实现突破性进展。

3 肠道菌群影响T2DM相关病理生理机制

T2DM以胰岛素抵抗伴胰岛β细胞功能缺陷导致胰岛素分泌不足为显著病理生理学特征。肠道菌

群及其代谢产物通过影响短链脂肪酸、胆汁酸代谢以及内毒素反应等多机制破坏胰岛细胞功能,降低机体对胰岛素敏感性,并通过复杂信号通路干扰机体糖脂代谢,进而促进其发生和发展。

3.1 肠道菌群调节短链脂肪酸代谢

短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFAs)是肠道菌群分解膳食纤维或抗性淀粉等碳水化合物产生的最终产物,不仅在促进肠黏膜修复,改善肠道功能方面作用显著,且可直接或间接作为信号分子影响能量代谢或外周组织的功能。一方面,SCFAs在体内作为重要能量来源物质,每日提供人体高达10%的能量需求,直接控制肝脏能量合成,保持最佳葡萄糖-能量水平^[17,18]。另一方面,很多证据支持SCFAs通过识别和激活人类细胞系中G蛋白偶联受体41(G-protein-coupled receptor 41, GPR41)和GPR43,诱导胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)和胃肠多肽酪酪肽(peptide YY, PYY)分泌,影响糖代谢的全身效应^[19]。研究认为SCFAs可能通过脑-肠轴调控GLP-1和PYY释放,增强饱腹感,间接降低食欲以减少食物摄入^[20]。在肝脏中,SCFAs已显示出减少糖酵解和糖异生、增加糖原合成和脂肪酸的氧化作用^[21]。乙酸盐作为胆固醇合成、脂肪生成和葡萄糖稳态过程中的底物和信号分子。而丙酸盐在胆固醇合成中除可作为底物外,也可作为抑制剂。其抑制作用可能与代谢产物甲基丙二酰辅酶A和琥珀酰辅酶A有关^[18]。对于胰岛功能,GPR43激活后促使肠L细胞释放GLP-1,引起胰岛 β 细胞增殖和胰岛素分泌量增加,并提高胰岛素敏感性,循环血糖水平得到改善^[17]。至于肠外效应,SCFAs通过调节AMP激酶活性增加葡萄糖转运子蛋白4表达,从而改善骨骼肌和脂肪组织对葡萄糖的摄取^[21]。肾脏中GPR41活化似乎可降低血压,这对T2DM介导的肾损害具有保护作用^[22]。此外,值得关注的是SCFAs被认为是肠道菌群和免疫系统之间的媒介,介导肠道免疫平衡。有研究指出,SCFAs在固有免疫方面可作为组蛋白去乙酰化酶抑制剂,导致核因子- κ B失活并减少肿瘤坏死因子- α 等促炎因子的产生,从而调节肠巨噬细胞等单个核细胞功能^[19]。在适应性免疫调节过程中,研究发现丁酸盐与原始T细胞向调节性T细胞分化有关,而乙酸盐和丙酸盐对调节性T细胞向肠道迁移至关重要^[23,24]。综上,SCFAs在调节机体代谢方面具有重要意义,但鉴于其在多个组织中的不同受体和功能,尚无法全面描述SCFAs在T2DM发病机制和发展中的作用。

3.2 肠道菌群调节胆汁酸代谢

胆汁酸是一种两亲性类固醇分子,是肝脏中胆固醇代谢的终产物。肠道菌群依赖法尼醇X受体(farnesoid X receptor, FXR)和G蛋白偶联胆汁酸受体1(G protein coupled bile acid receptor 1, GPBAR1)介导肠肝信号转导轴在胆汁酸合成、修饰和信号转导中起关键作用^[25]。这两种特异性受体活化转录网络和信号级联,通过主要作用于肝脏组织和外周器官,影响胆汁酸、脂质和碳水化合物代谢、能量消耗和炎症相关基因的表达和活性^[26,27]。但肠道菌群异位造成的胆汁酸代谢过程受阻,该结果又将加剧肠道菌群失衡,如此不良循环的接续发生,导致正常代谢通路紊乱,最终严重影响机体能量转化。有研究指出肝脏胆汁酸-FXR信号可通过减少肝脏糖异生并诱导肝糖原合成来调节餐后血糖水平,但在动物试验中尚未取得一致性结论。胆汁酸激活GPBAR1可促进肠L细胞产生和分泌GLP-1,该肽作用于胰岛 β 细胞,调节葡萄糖刺激的胰岛素分泌^[20]。然而,在大多数人类和动物研究中,肠道FXR激活会引发机体高血糖这一负面影响,而GPBAR1信号则可改善血糖水平和能量稳态^[28]。小鼠肠道特异性敲除FXR基因可降低胰岛素抵抗和肝脏甘油三脂积累,而在巨噬细胞和骨髓细胞中敲除GPBAR1会加剧脂肪组织炎症和胰岛素抵抗,这提示GPBAR1在T2DM发病机制中可能具有保护作用^[22]。所以考虑激活GPBAR1信号并阻断FXR信号的活化可能成为控制T2DM患者血糖状态的新方式,鉴于不同模型研究结果的差异,仍需进一步工作对以上结论加以验证。

3.3 肠道菌群调节内毒素血症

T2DM是以长期慢性低水平炎症为特征的代谢性疾病,可能与肠道屏障破坏导致血浆脂多糖含量增高相关^[25]。脂多糖又称内毒素,是革兰氏阴性菌细胞壁的主要组成成分,具有免疫激活和强烈的致炎效应。内毒素血症的严重程度不仅与肠道紧密蛋白减少、肠道通透性增加密切相关,而且高脂饮食导致内毒素水平显著增加。在高脂饮食诱导的模型中,双歧杆菌数量与门静脉血浆高浓度脂多糖呈显著负相关。高脂饮食会引起肠道菌群异位,革兰氏阴性杆菌数量上升,而双歧杆菌和乳酸杆菌等益生菌数量下降^[20,29]。这种菌群紊乱产生的大量脂多糖参与代谢性内毒素血症的发展,并进一步加剧宿主炎症反应、胰岛素抵抗和其他代谢紊乱。一项系统综述指出,正常饮食生长的小鼠连续低剂量[300 μ g/(kg·d)]注射脂多糖,将导致小鼠体质量

增加、脂肪组织积累、代谢改变和促炎分子表达增加。在人体研究中,大肠杆菌脂多糖(3 ng/kg)暴露已被证明会促进系统性胰岛素抵抗和脂肪组织相关炎症^[30]。分子研究表明,脂多糖促进核因子- κ B 和 c-Jun N 末端激酶途径活化,这两者均与肌肉组织、脂肪组织、肝脏组织和下丘脑胰岛素抵抗的发展和胰岛素信号缺失有关^[31]。另外,脂多糖与葡萄糖磷酸异构酶锚定蛋白 CD14 形成复合物,为肠细胞基底膜和循环免疫细胞质膜上的 Toll 样受体 4 所识别,通过多种细胞内信号通路诱导炎症因子,如干扰素、肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-1 β 和白细胞介素-6 等释放,激活一系列非特异性免疫反应,这种炎症反应和氧化应激可抑制胰岛素受体底物激活,诱导胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞结构损伤甚至死亡^[32],同时释放的促炎因子促进动脉粥样硬化斑块的形成和破裂,提高了 T2DM 引发的心血管风险^[19]。

3.4 肠道菌群调节其他代谢物

肠道菌群代谢产生多种生物活性小分子,相关代谢物谱有助于解释 T2DM 潜在发病机制。既往研究表明支链氨基酸、芳香氨基酸、三酰甘油以及氧化三甲胺等与胰岛素抵抗密切相关^[33-37]。高水平循环支链氨基酸(亮氨酸、异亮氨酸和缬氨酸)与胰岛素抵抗和 T2DM 事件风险呈正相关。除对胰岛素敏感性的影响外,血浆支链氨基酸的升高对胰岛 β 细胞产生巨大分泌压力,最终导致 β 细胞功能障碍^[34,38]。多组学研究发现,胰岛素抵抗患者肠道菌群具有丰富的循环支链氨基酸生物合成潜力,其中普通拟杆菌和普雷沃氏菌是联系胰岛素抵抗和循环支链氨基酸的主要物种^[33]。另一种人体必须芳香氨基酸——色氨酸,有利于维持肠道屏障完整性,约 4%~6% 可以直接被肠道细菌利用。色氨酸的两种代谢产物吲哚酚硫酸盐和对甲酚硫酸盐可刺激肠 L 细胞中 GLP-1 释放和胰岛 β 细胞分泌胰岛素^[30]。更多研究发现三酰甘油和三酰甘油/高密度脂蛋白胆固醇比率都与胰岛素抵抗呈正相关,故这两个变量或可考虑作为稳态模型-胰岛素抵抗指数的替代指标^[35]。另外,一个前瞻性队列研究表明偶数链饱和脂肪酸与 T2DM 发病率呈正相关,而奇数链饱和脂肪酸和长链饱和脂肪酸与 T2DM 发病率呈负相关^[36]。氧化三甲胺和丙酸咪唑分别作用于不同途径而影响胰岛素信号转导^[37]。然而,以上相关研究并不多,甚至存在争议。因此需要更充分的研究以确定肠道菌群代谢产物与 T2DM 潜在的机制联系。

综上,肠道菌群及其代谢产物通过复杂的分子信号网络调节宿主能量代谢,而影响 T2DM 的发生

发展。随着宏基因组学、转录组学和代谢组学等多组学技术愈发成熟,肠道菌群与宿主代谢性疾病的互作关系进一步明确,为肠道菌群作为 T2DM 治疗的潜在靶标提供更有利证据。近年来,直接或间接补充益生菌或益生元、粪菌移植以及构建工程菌和噬菌体等方式在调节宿主免疫、抗氧化应激和纠正代谢紊乱等方面已取得一定积极疗效^[37],其中影响程度的不一致性似乎与治疗类型和地域分布差异等因素有关。未来仍需要大量实验和长期的临床研究探索以调控肠道微生态为中心的更有效的治疗途径。

【参考文献】

- [1] Saeedi P, Salpea P, Karuranga S, *et al.* Mortality attributable to diabetes in 20–79 years old adults, 2019 estimates: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9 (th) edition [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2020, 162: 108086. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108086.
- [2] Rittiphairoj T, Pongpirul K, Mueller NT, *et al.* Probiotics for glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: protocol for a systematic review [J]. *Syst Rev*, 2019, 8(1): 227–232. DOI: 10.1186/s13643-019-1145-y.
- [3] Kesika P, Sivamaruthi BS, Chaiyasut C. Do probiotics improve the health status of individuals with diabetes mellitus? A review on outcomes of clinical trials [J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 1531567. DOI: 10.1155/2019/1531567.
- [4] Samson M, Trivedi T. Understanding the importance of gene and environment in the etiology and prevention of type 2 diabetes mellitus in high-risk populations [J]. *Oral Health Case Reports*, 2016, 2(1): 112–117. DOI: 10.4172/2471-8726.1000112.
- [5] Zhang N, Du SM, Ma GS. Current lifestyle factors that increase risk of T2DM in China [J]. *Eur J Clin Nutr*, 2017, 71(7): 832–838. DOI: 10.1038/ejcn.2017.41.
- [6] Hossain T, Kundu S, Alam S S, *et al.* Epigenetic modifications associated with the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus [J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2019, 19(6): 775–786. DOI: 10.2174/1871530319666190301145545.
- [7] Chavez-Carbajal A, Pizano-Zarate ML, Hernandez-Quiroz F, *et al.* Characterization of the gut microbiota of individuals at different T2DM stages reveals a complex relationship with the host [J]. *Microorganisms*, 2020, 8(1): 94–109. DOI: 10.3390/microorganisms8010094.
- [8] Aya V, Florez A, Perez L, *et al.* Association between physical activity and changes in intestinal microbiota composition: a systematic review [J]. *PLoS One*, 2021, 16(2): e0247039. DOI: 10.1371/journal.pone.0247039.
- [9] Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, *et al.* Role of the normal gut microbiota [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(29): 8787–8803. DOI: 10.3748/wjg.v21.i29.8787.
- [10] Qin J, Li R, Raes J, *et al.* A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing [J]. *Nature*, 2010, 464(7285): 59–65. DOI: 10.1038/nature08821.
- [11] Sun Y, Huang Y, Ye F, *et al.* Effects of probiotics on glycemic control and intestinal dominant flora in patients with type 2 diabetes mellitus: a protocol for systematic review and meta-analysis [J].

- Medicine (Baltimore), 2020, 99(46): e23039. DOI: 10.1097/MD.00000000000023039.
- [12] Sabatino A, Regolisti G, Cosola C, *et al.* Intestinal microbiota in type 2 diabetes and chronic kidney disease[J]. *Curr Diab Rep*, 2017, 17(3): 16–24. DOI: 10.1007/s11892-017-0841-z.
- [13] Blandino G, Inturri R, Lazzara F, *et al.* Impact of gut microbiota on diabetes mellitus[J]. *Diabetes Metab*, 2016, 42(5): 303–315. DOI: 10.1016/j.diabet.2016.04.004.
- [14] Whang A, Nagpal R, Yadav H. Bi-directional drug-microbiome interactions of anti-diabetics[J]. *EBioMedicine*, 2019, 39: 591–602. DOI: 10.1016/j.ebiom.2018.11.046.
- [15] Ballan R, Saad SMI. Characteristics of the gut microbiota and potential effects of probiotic supplements in individuals with type 2 diabetes mellitus[J]. *Foods*, 2021, 10(11): 2528–2547. DOI: 10.3390/foods10112528.
- [16] Li HY, Zhou DD, Gan RY, *et al.* Effects and mechanisms of probiotics, prebiotics, synbiotics, and postbiotics on metabolic diseases targeting gut microbiota: a narrative review[J]. *Nutrients*, 2021, 13(9): 3211–3232. DOI: 10.3390/nu13093211.
- [17] Arora A, Behl T, Sehgal A, *et al.* Unravelling the involvement of gut microbiota in type 2 diabetes mellitus[J]. *Life Sci*, 2021, 273: 119311. DOI: 10.1016/j.lfs.2021.119311.
- [18] Cunningham AL, Stephens JW, Harris DA. Intestinal microbiota and their metabolic contribution to type 2 diabetes and obesity[J]. *J Diabetes Metab Disord*, 2021, 20(2): 1855–1870. DOI: 10.1007/s40200-021-00858-4.
- [19] Wu J, Wang K, Wang X, *et al.* The role of the gut microbiome and its metabolites in metabolic diseases[J]. *Protein Cell*, 2021, 12(5): 360–373. DOI: 10.1007/s13238-020-00814-7.
- [20] Xia F, Wen LP, Ge BC, *et al.* Gut microbiota as a target for prevention and treatment of type 2 diabetes: mechanisms and dietary natural products[J]. *World J Diabetes*, 2021, 12(8): 1146–1163. DOI: 10.4239/wjd.v12.i8.1146.
- [21] Salamone D, Rivelles AA, Vetrani C. The relationship between gut microbiota, short-chain fatty acids and type 2 diabetes mellitus: the possible role of dietary fibre[J]. *Acta Diabetol*, 2021, 58(9): 1131–1138. DOI: 10.1007/s00592-021-01727-5.
- [22] Massey W, Brown JM. The gut microbial endocrine organ in type 2 diabetes[J]. *Endocrinology*, 2021, 162(2): 1–14. DOI: 10.1210/endocr/bqaa235.
- [23] Mishra S, Wang S, Nagpal R, *et al.* Probiotics and prebiotics for the amelioration of type 1 diabetes: present and future perspectives[J]. *Microorganisms*, 2019, 7(3): 67–96. DOI: 10.3390/microorganisms7030067.
- [24] Zhang Z, Tang H, Chen P, *et al.* Demystifying the manipulation of host immunity, metabolism, and extraintestinal tumors by the gut microbiome[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2019, 4: 41–74. DOI: 10.1038/s41392-019-0074-5.
- [25] 田也, 麦旭东, 马凯, 等. 肠道菌群调控代谢性疾病发生和发展[J]. *科学通报*, 2020, 66(13): 1602–1613. DOI: 10.1360/tb-2020-0933.
- Tian Y, Mai XD, Ma K, *et al.* Intestinal flora regulating the occurrence and development of metabolic diseases[J]. *Sci Bull*, 2020, 66(13): 1602–1613. DOI: 10.1360/tb-2020-0933.
- [26] Chavez-Talavera O, Tailleux A, Lefebvre P, *et al.* Bile acid control of metabolism and inflammation in obesity, type 2 diabetes, dyslipidemia, and nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(7): 1679–1694 e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.01.055.
- [27] González-Regueiro JA, Moreno-Castañeda L, Uribe M, *et al.* The role of bile acids in glucose metabolism and their relation with diabetes[J]. *Ann Hepatol*, 2017, (Suppl 1: s3–s105): 16–21. DOI: 10.5604/01.3001.0010.5672.
- [28] Shapiro H, Kolodziejczyk AA, Halstuch D, *et al.* Bile acids in glucose metabolism in health and disease[J]. *J Exp Med*, 2018, 215(2): 383–396. DOI: 10.1084/jem.20171965.
- [29] Duan L, An X, Zhang Y, *et al.* Gut microbiota as the critical correlation of polycystic ovary syndrome and type 2 diabetes mellitus[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 142: 112094. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.112094.
- [30] Croci S, D'apolito LI, Gasperi V, *et al.* Dietary strategies for management of metabolic syndrome: role of gut microbiota metabolites[J]. *Nutrients*, 2021, 13(5): 1389–1407. DOI: 10.3390/nu13051389.
- [31] Salgado MK, Oliveira LGS, Costa GN, *et al.* Relationship between gut microbiota, probiotics, and type 2 diabetes mellitus[J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2019, 103(23–24): 9229–9238. DOI: 10.1007/s00253-019-10156-y.
- [32] Nighot M, Al-Sadi R, Guo S, *et al.* Lipopolysaccharide-induced increase in intestinal epithelial tight permeability is mediated by toll-like receptor 4/myeloid differentiation primary response 88 (MyD88) activation of myosin light chain kinase expression[J]. *Am J Pathol*, 2017, 187(12): 2698–2710. DOI: 10.1016/j.ajpath.2017.08.005.
- [33] Pedersen HK, Gudmundsdottir V, Nielsen HB, *et al.* Human gut microbes impact host serum metabolome and insulin sensitivity[J]. *Nature*, 2016, 535(7612): 376–381. DOI: 10.1038/nature18646.
- [34] Xuan L, Hou Y, Wang T, *et al.* Association of branched chain amino acids related variant rs1440581 with risk of incident diabetes and longitudinal changes in insulin resistance in Chinese[J]. *Acta Diabetol*, 2018, 55(9): 901–908. DOI: 10.1007/s00592-018-1165-4.
- [35] Jayanthi R, Srinivasan AR, Hanifah M, *et al.* Associations among insulin resistance, triacylglycerol/high density lipoprotein (TAG/HDL ratio) and thyroid hormone levels — a study on type 2 diabetes mellitus in obese and overweight subjects[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2016, 11(Suppl 1): S121–S126. DOI: 10.1016/j.dsx.2016.12.020.
- [36] Forouhi NG, Koulman A, Sharp SJ, *et al.* Differences in the prospective association between individual plasma phospholipid saturated fatty acids and incident type 2 diabetes: the EPIC-InterAct case-cohort study[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, 2(10): 810–818. DOI: 10.1016/s2213-8587(14)70146-9.
- [37] Rayman G, Vas P, Dhatariya K, *et al.* Guidelines on use of interventions to enhance healing of chronic foot ulcers in diabetes (IWGDF 2019 update)[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2020, 36(Suppl 1): e3283. DOI: 10.1016/j.diabet.2016.04.004.
- [38] Wang Q, Holmes MV, Davey Smith G, *et al.* Genetic support for a causal role of insulin resistance on circulating branched-chain amino acids and inflammation[J]. *Diabetes Care*, 2017, 40(12): 1779–1786. DOI: 10.2337/dc17-1642.