

Joanna Dziewiatowska<sup>1</sup>,  
Agata Janczy<sup>2</sup>, Izabela Steinka<sup>2</sup>,  
Magdalena Pieszko<sup>1</sup>,  
Sylwia Małgorzewicz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Zakład Żywnienia Klinicznego i Dietetyki,  
Gdański Uniwersytet Medyczny  
<sup>2</sup>Zakład Higieny Żywności,  
Gdański Uniwersytet Medyczny

## Związek pomiędzy mikroflorą jelitową a otyłością

### Relationship between gut microbiota and obesity

#### STRESZCZENIE

Mikroflora jelitowa może mieć potencjalny wpływ na rozwój otyłości. Badania z ostatnich lat wskazują na różnice dotyczące składu mikroflory jelitowej osób szczupłych w porównaniu z otyłymi. Nie są dobrze poznane związki pomiędzy metabolizmem bakterii jelitowych, przewlekłym stanem zapalnym nabłonka jelitowego a stosowaną dietą.

Istotne jest ustalenie, czy zmiana mikroflory jelitowej może stanowić jeden z celów leczenia żywieniowego lub farmakologicznego w przypadku osób z otyłością i jej powikłaniami, takimi jak cukrzyca typu 2 czy choroby sercowo-naczyniowe.

(*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2014, tom 5, nr 1, 20–25)

**Słowa kluczowe:** mikroflora jelitowa, otyłość, dieta

#### ABSTRACT

The gut microbiota may have a potential impact on the development of obesity. Recent studies indicate differences in the composition of the gut microbiota in the lean compared to the obese subjects. There are not known relationship between the metabolism of intestinal bacteria, chronic inflammation of the intestinal epithelium, and the diet.

It is important to determine whether a change in the gut microbiota may be one of the goals of nutritional or pharmacological therapy for patients with obesity and its complications, such as type 2 diabetes or cardiovascular disease.

(*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2014, vol. 5, no. 1, 20–25)

**Key words:** gut microbiota, obesity, diet

#### WSTĘP

Człowiek współczesny, mający łatwy dostęp do wysokoprzetworzonej, kalorycznej żywności, mało aktywny fizycznie, jest szczególnie narażony na pojawienie się nadwagi czy otyłości, a w konsekwencji na wystąpienie ze-

społu metabolicznego, cukrzycy typu 2 oraz chorób sercowo-naczyniowych. Badania zagadnień dotyczących otyłości stały się sprawą priorytetową w wielu krajach, w wyniku czego coraz lepiej rozumiane są przyczyny jej powstawania i potencjalne sposoby leczenia.

#### Adres do korespondencji:

dr n. med. Magdalena Pieszko  
Katedra Żywnienia Klinicznego  
ul. Dębinki 7, 80–211 Gdańsk  
tel.: 58 349 27 23  
e-mail: magdapieszko@gumed.edu.pl

Obecnie wskazuje się na powiązanie pomiędzy mikroflorą jelitową a występowaniem otyłości, chorób układu krążenia, zespołu metabolicznego oraz cukrzycy typu 2.

Turnbaugh i wsp. [1] dwóm grupom myszy *germ-free* (GF) ze sterylnym przewodem pokarmowym, przeszczepili bakterie odpowiednio z jelita otyłych myszy oraz z jelita myszy o prawidłowej masie ciała. Następnie obie grupy zwierząt otrzymywały tę samą dietę. Eksperyment dowiódł, że istnieje związek pomiędzy florą jelitową a otyłością. Obserwacje wykazały, że myszy GF z przeszczepioną florą od myszy z nadmiarem masy ciała także stały się otyłe.

Ze względu na złożoność mikroflory jelitowej pełne zrozumienie jej powiązań z występowaniem otyłości jest bardzo trudne i wymaga prowadzenia dalszych badań.

### MIKROFLORA PRZEWODU POKARMOWEGO CZŁOWIEKA — CHARAKTERYSTYKA I FUNKCJE

Układ pokarmowy człowieka jest skolonizowany drobnoustrojami, których ilość i rodzaj zależą od miejsca występowania. Najmniej licznie bakterie występują w kwaśnym środowisku żołądka, natomiast najwięcej drobnoustrojów bytuje w jelicie grubym.

Ze względu na pełnienie złożonych funkcji mikroflora jelitowa określana jest czasami mianem „narządu bakteryjnego” [2]. W organizmie człowieka znajduje się około 1–1,5 kg bakterii jelitowych. Udokumentowano, że część z nich posiada działanie prozdrowotne, jak bakterie rodzaju *Lactobacillus* (bakterie kwasu mlekowego) czy *Bifidobacterium* [3]. Genom bakteryjny — mikrobom, 100-krotnie przekracza liczbę genów gospodarza i odgrywa ważną rolę w prawidłowym funkcjonowaniu organizmu człowieka [4].

Obecnie nowe metody badawcze, a zwłaszcza mikrobiologia molekularna, pozwalają na zidentyfikowanie bardzo wielu bakterii wchodzących w skład mikroflory jelitowej. Do tej pory stosowane posiewy kału i ho-

dowla na płytkach Petriego pozwalały na zidentyfikowanie zaledwie 30% bakterii.

Mikroflora jelitowa jest zdominowana przez bakterie należące do pięciu gromad: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria* i *Verrucomicrobia*. W gromadzie *Firmicutes* znajdują się między innymi: *Ruminococcus*, *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Eubacterium*, *Faecalibacterium* i *Roseburia*, a w *Bacteroidetes*: *Bacteroides*, *Prevotella* i *Xylanibacter*. Wśród *Actinobacteria* można wymienić: *Collinsella* i *Bifidobacterium*. Znanymi przedstawicielami *Proteobacteria* jest, należąca do rodziny *Enterobacteriaceae*, *Escherichia* [5].

Zarówno rodzaj jak i liczba bakterii bytujących w przewodzie pokarmowym zależą od wielu czynników, między innymi od pH jelita, dostępności tlenu czy rodzaju pożywienia. Wszystkie te czynniki są różnicowane w poszczególnych częściach przewodu pokarmowego.

Człowiek rodzi się ze sterylnym układem pokarmowym, ale już po porodzie zostaje on zasiedlony przez bakterie. Skład bakterii jelitowych nowo narodzonego dziecka ustala się po przejściu na dietę typową dla dorosłych [6]. Współczesny sposób odżywiania się, czyli dieta wysokotłuszczowa, z dużą zawartością cukrów prostych powoduje, że w jelitach zaczynają przeważać bakterie gram dodatnie, w tym również tak zwane molikuty (*Mollicutes* — z łac. *mollis* — miękki, *cutis* — skóra). Bakterie te należą do rodziny *Firmicutes*, są bardzo małe, rozmiaru około 0,2–0,3 μm. Ich cechą charakterystyczną jest brak ściany komórkowej, przez co mogą „ukrywać” się w komórkach odpornościowych organizmu gospodarza, powodując na przykład reakcje alergiczne.

W przewodzie pokarmowym powinna panować homeostaza, czyli stan równowagi, w którym dominują bakterie beztlenowe, takie jak: *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Bacteroides* czy *Eubacterium*. Mikroorganizmy korzystne (eubiotyczne) pozostają w symbiozie z gospodarzem. Ich funkcje to przede wszystkim fermentacja sa-

▶▶ Zarówno rodzaj jak i liczba bakterii bytujących w przewodzie pokarmowym zależą od wielu czynników, między innymi od pH jelita, dostępności tlenu czy rodzaju pożywienia ◀◀

▶▶ Współczesny sposób odżywiania się, czyli dieta wysokotłuszczowa, z dużą zawartością cukrów prostych powoduje, że w jelitach zaczynają przeważać bakterie gram dodatnie, w tym również tak zwane molikuty (*Mollicutes* — z łac. *mollis* — miękki, *cutis* — skóra) ◀◀

▶▶ Można by wnioskować, że dodatkowa energia w postaci krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych powstających w wyniku czynności metabolicznej bakterii może przyczynić się do występowania otyłości ◀◀

▶▶ Bakterie jelitowe zdolne są do rozkładania niestawialnych polisacharydów i pozyskiwania z nich energii. Mikrobiom, rozkładając błonnik do krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych, dostarcza 80–200 kcal dodatkowo na dobę ◀◀

charydów oraz zakwaszanie środowiska jelita. Przylegając do jego ściany, zapewniają równowagę ekosystemu i zapobiegają kolonizacji jelita przez potencjalnie chorobotwórczą florę bakteryjną. Mikroorganizmy eubiotyczne to przeważnie drobnoustroje beztlenowe [7].

Potencjalnie chorobotwórcze mikroorganizmy, *Proteus*, *Clostridium* czy *Escherichia coli*, wykazują działanie proteolityczne, rozkładając białko, wytwarzają toksyczne substancje, alkalizując w ten sposób środowisko przewodu pokarmowego. W stanie równowagi nie wywierają one natomiast działania chorobotwórczego.

Wyniki badań przeprowadzonych na myszach laboratoryjnych GF dowiodły, że bakterie jelitowe są niezbędne dla prawidłowego działania układu pokarmowego i trawienia oraz funkcji układu odpornościowego [8].

Rola flory jelitowej jest aktualnie tematem wielu badań. Wiadomo, że bierze ona udział w procesach takich jak dojrzewanie i wymiana enterocytów, gdzie stanowi czynnik immunomodulacyjny. Mikroflora wpływa na czynność motoryczną przewodu pokarmowego, a także na metabolizm leków [9].

Mikrobiom spełnia również rolę w rozkładaniu obecnych w treści pokarmowej toksyn i karcynogenów, fermentowaniu błonnika oraz syntezie substancji śladowych i wytwarzaniu niezbędnych dla człowieka witamin z grupy B, K oraz biotyny. Bakterie bytujące w jelicie wytwarzają hydrolazy, które wpływają na metabolizm tłuszczów w wątrobie, oddziałując na metabolizm cholesterolu i kwasów tłuszczowych. Drobnoustroje biorą także udział w procesie wchłaniania elektrolitów oraz soli mineralnych, takich jak: sód, wapń, magnez czy potas. Poprzez produkcję krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych drobnoustroje

mają wpływ na wzrost i różnicowanie enterocytów i komórek nabłonka okrężnicy [10]. Jelito grube skolonizowane przez swoiste gatunki bakterii stanowi szczelną barierę przeciw drobnoustrojom patogennym jak na przykład *Clostridium*, *Salmonella* czy *Shigella* [11].

Prawdopodobnie aktywność metaboliczna bakterii jelitowych powoduje łatwiejsze pozyskiwanie energii z pożywienia, magazynowanie jej w zapasach tkanki tłuszczowej, zapewniając pożywienie potrzebne do funkcjonowania, rozmnażania i wzrostu bakterii bytujących w jelicie.

### POWIĄZANIA MIKROFLORY JELITOWEJ Z OTYŁOŚCIĄ

#### Udział w fermentacji polisacharydów zawartych w diecie

Bakterie jelitowe zdolne są do rozkładania niestawialnych polisacharydów i pozyskiwania z nich energii. Mikrobiom, rozkładając błonnik do krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych, dostarcza 80–200 kcal dodatkowo na dobę [12]. Potwierdziły to wyniki badań przeprowadzonych na myszach [1], a także na ludziach. Udowodniono, że wartość kaloryczna ludzkiego stolca jest proporcjonalna do ilości *Bacteroidetes*, a odwrotnie proporcjonalna do obecności *Firmicutes* w badanym kale. Dwudziestoprocentowy wzrost liczby *Firmicutes* i odpowiedni spadek liczby *Bacteroidetes* odpowiadają zwiększonemu o 150 kcal poborowi energii z pożywieniem [13].

Można by wnioskować, że dodatkowa energia w postaci krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych powstających w wyniku czynności metabolicznej bakterii może przyczynić się do występowania otyłości.

#### Udział w metabolizmie monosacharydów i kwasów tłuszczowych — FIAF

Eksperymenty związane z przeniesieniem mikroflory bakteryjnej z przewodu pokar-

mowego myszy otyłych do przewodu pokarmowego myszy o prawidłowej masie ciała dowiodły, że intensywność gromadzenia tkanki tłuszczowej przez ustrój gospodarza zależy od rodzaju flory bakteryjnej.

Monosacharydy absorbowane lub metabolizowane do krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFA, *short-chain fatty acid*), dostarczane są do wątroby i przekształcane do triacylogliceroli. Te syntetyzowane *de novo* lipidy są następnie gromadzone w adipocytach, w procesie, który w części obejmuje stłumioną przez bakterie w nabłonku jelita produkcję krążącego inhibitora LPL (lipazy lipoproteinowej), czynnika tłuszczowego indukowanego głodem (FIAF, *fasting-induced adipose factor*) [14].

Do funkcji FIAF należy hamowanie lipazy lipoproteinowej, przez co niemożliwa jest dysocjacja wolnych kwasów tłuszczowych od triglicerydów, co potencjalnie redukuje zawartość tkanki tłuszczowej u myszy GF. Czynniki tłuszczowe indukowane głodem pełni także rolę w adaptacji metabolicznej organizmu — w przypadku głodzenia poprzez aktywację PPAR- $\gamma$  (*peroxisomal proliferator-activated receptor-gamma*).

Wiadomo, że FIAF blokuje LPL, nie wiadomo jednak, do jakiego stopnia czynniki ten przyczynia się do gromadzenia tkanki tłuszczowej [15].

### **Endotoksemia (zwiększone stężenie LPS)**

De la Serre i wsp. [16] przeprowadzili badania, w których szczury rasy Sprague-Dawley karmione były przez 8 lub 12 tygodni dietą wysokotłuszczową. Zwierzęta charakteryzowały się skłonnością do tycia. Po okresie obserwacji występował stan zapalny w jelicie krętym, obniżona była aktywność jelitowej fosfatazy alkalicznej, enzymu, który rozkłada LPS (*lipopolysacchride*) — lipopolisacharyd pochodzenia bakteryjnego, mogący przy-

czynić się do występowania stanu zapalnego jelit.

W stolcu osób otyłych stwierdza się dodatkowo występowanie większej ilości SCFA. Dysbioza, czyli zaburzenie składu mikroflory jelitowej, upośledza syntezę białek, zonuliny 1 i okludyny, co w konsekwencji uszkadza integralność błony śluzowej przewodu pokarmowego. Nieszczelna bariera jelitowa pozwala na przenikanie przez nią wielu antygenów oraz innych substancji szkodliwych. Do najbardziej toksycznych związków dostających się do organizmu należy właśnie LPS. Jest to lipopolisacharyd będący składnikiem ściany komórkowej bakterii gram ujemnych i cyjanobakterii, które bytują w przewodzie pokarmowym [7].

Dane sugerują, że rozwój zapalenia nabłonka jelitowego, w odpowiedzi na stosowanie diety wysokotłuszczowej, może zaburzać regulację przyjmowania pokarmu i prawdopodobnie wpływać na występowanie otyłości. Potwierdzili taką zależność inni badacze, którzy w swoim doświadczeniu podawali myszom LPS przez okres 4 tygodni. Oprócz stanu zapalnego zaobserwowali wzrost masy wątroby (i ogólnie ciała) myszy, wzrost stężenia glukozy i triglicerydów, a także zwiększenie insulinooporności [17].

### **Pobór pokarmu i wydatek energetyczny**

Zarówno pobór pokarmów, jak i wydatkowanie energii są kluczowymi zmiennymi w bilansie energetycznym. Jeśli jest on dodatni, powoduje wzrost masy ciała. U ludzi nie zbadano dotychczas problemu poboru pokarmu w zależności od jakości flory jelitowej. W przypadku myszy wnioski z badań są niejednoznaczne, być może ze względu na różne gatunki badanych zwierząt.

Pierwsze doświadczenia na myszach dotyczące wydatku energetycznego wskazywały, że u myszy GF wydatek energetyczny, bicie serca i temperatura ciała były niższe niż u konwencjonalnych zwierząt,

►► Eksperymenty związane z przeniesieniem mikroflory bakteryjnej z przewodu pokarmowego myszy otyłych do przewodu pokarmowego myszy o prawidłowej masie ciała dowiodły, że intensywność gromadzenia tkanki tłuszczowej przez ustrój gospodarza zależy od rodzaju flory bakteryjnej ◀◀

►► Dane sugerują, że rozwój zapalenia nabłonka jelitowego, w odpowiedzi na stosowanie diety wysokotłuszczowej, może zaburzać regulację przyjmowania pokarmu i prawdopodobnie wpływać na występowanie otyłości ◀◀

► Autorzy badań sugerują, że mikroflora jelitowa poszczególnych osób ma pewną „wydolność” metaboliczną, a jednocześnie istnieją przypuszczenia, że niektóre gatunki bakterii mogą predystynować do powstania nadwagi i otyłości ◀◀

co mogło sugerować, że mikroflora jelitowa może wywierać wpływ na bilans energetyczny [18].

Aktualne wyniki badań wskazują także na zużycie tlenu 25–40% mniejsze u myszy GF [14].

### PODSUMOWANIE

Przewlekły stan zapalny, zwiększony stres oksydacyjny, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze oraz insulinooporność są powiązane z otyłością. Pojawia się wiele pytań na temat roli mikroorganizmów jelitowych w powstawaniu zarówno otyłości, jak i jej powikłań.

Nieznany jest również związek pomiędzy bakteriami zasiedlającymi jelita, ich metabolizmem a układem immunologicznym. Przyszłe badania powinny być ukierunkowane na ustalenie, czy zmiana mikroflory jelitowej może stanowić jeden z celów leczenia żywieniowego czy farmakologicznego, na przykład w przypadku cukrzycy czy chorób sercowo-naczyniowych.

Obecnie prowadzi się na świecie wiele projektów badawczych zajmujących się tą tematyką, na przykład MetaHIT (UE i Chiny), MicroBES (Francja), Meta-GUT (Chiny), *The Canadian Microbiome Initiative* (Kanada), *The NIH Human Gut Metagenome Initiative* (USA).

Wkrótce możliwe będzie zestawienie wielu badań z różnych ośrodków, co może przyczynić się do zidentyfikowania zarówno korzystnych, jak i szkodliwych rodzajów bakterii. Pozwoli to na zaprojektowanie metod badania i strategii terapeutycznych przyczyniających się do usuwania konsekwencji występowania dysbiozy pomiędzy bakteriami i organizmem gospodarza.

Wyniki licznych badań wskazują na powiązania pomiędzy florą bakteryjną i otyłością [19–22]. Wciąż jednak wiele kwestii wymaga wyjaśnienia. Autorzy badań sugerują, że mikroflora jelitowa poszczególnych osób ma pewną „wydolność” metaboliczną, a jedno-

cześnie istnieją przypuszczenia, że niektóre gatunki bakterii mogą predystynować do powstania nadwagi i otyłości. Przydatne byłoby zatem opracowanie specyficznych strategii modyfikowania mikroflory jelit, aby zapobiegać rozwojowi chorób metabolicznych.

### PIŚMIENNICTWO

1. Turnbaugh P.J., Ley R.E., Mahowald M.A. i wsp. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006; 444: 1027–1031.
2. O'Hara A., Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO* 2006; 7: 688–693.
3. Gibson G.R., Roberfroid M.B. Dietary Modulation of the Human Colonic Microbiota: Introducing the Concept of Prebiotics. *J. Nutr.* 1995; 125: 1401–1412.
4. Feeney A., Sleator R. The human gut microbiome: the ghost in the machine. *Future Microbiol.* 2012; 7: 1235–1237.
5. Tremaroli V., Backhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature* 2012; 489: 242–249.
6. Ley R., Turnbaugh P., Klein S. i wsp. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006; 444: 1022–1023.
7. Marlicz W., Ostrowska L., Łoniewski I. Flora bakteryjna jelit i jej potencjalny związek z otyłością. *Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii* 2013; 9: 20–28.
8. Berg R.D. The indigenous gastrointestinal microflora. *Trends Microbiol.* 1996; 4: 430–435.
9. Neu J., Douglas-Escobar M., Lopez M. Microbes and the developing gastrointestinal tract. *Nutr Clin Pract.* 2007; 22: 174–182.
10. Hooper L.V., Midtvedt T., Gordon J.I. How host-microbial interactions shape the nutrient environment of the mammalian intestine. *Annu Rev. Nutr.* 2002; 22: 283–307.
11. Gorbach S.L. Probiotics and gastrointestinal health. *Am. J. Gastroenterol.* 2000; 95 (supl. 1): 2–4.
12. Xu J., Gordon J.I. Honor thy symbionts. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2003; 100: 10452–10459.
13. Jumpertz R., Le D.S., Turnbaugh P.J. Energy-balance studies reveal associations between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans. *American Journal of Clinical Nutrition* 2011; 94: 58–65.
14. Bäckhed F., Manchester J.K., Semenkovich C.F. i wsp. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2007; 104: 979–984.
15. Kersten S., Mandard S., Tan N.S. Characterization of the fasting-induced adipose factor FIAF, a novel peroxisome proliferator-activated receptor target gene. *The Journal of Biological Chemistry* 2000; 275: 28488–28493.

16. de la Serre C.B., Ellis C.L., Lee J. i wsp. Propensity to high-fat diet-induced obesity in rats is associated with changes in the gut microbiota and gut inflammation. *American Journal of Physiology* 2010; 299: 440–448.
17. Cani P.D., Neyrinck A.M., Fava F. i wsp. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. *Diabetologia* 2007; 50: 2374–2383.
18. Wostmann B.S. *Gernfree and Gnotobiotic Animal Models, Background and Applications*. CRC 1996.
19. Kocelak P., Zak-Gołąb A., Zahorska-Markiewicz B. i wsp. Resting energy expenditure and gut microbiota in obese and normal weight subjects. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2013; 17: 2816–2821.
20. van Duynhoven J., Vaughan E.E., van Dorsten F. i wsp. Interactions of black tea polyphenols with human gut microbiota: implications for gut and cardiovascular health. *Am. J. Clin. Nutr.* 2013; 30. [Epub ahead of print].
21. Bekkering P., Jafri I., van Overveld F.J. i wsp. The intricate association between gut microbiota and development of Type 1, Type 2 and Type 3 diabetes. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2013; 9: 1031–1041.
22. Serra-Majem L., Bautista-Castaño I. Etiology of obesity: two "key issues" and other emerging factors. *Nutr. Hosp.* 2013; 28 (supl. 5): 32–43.