

Rola mikroflory jelitowej w patogenezie i leczeniu otyłości oraz zespołu metabolicznego

The role of the gut microbiota in the pathogenesis and treatment of obesity and metabolic syndrome

STRESZCZENIE

Według danych Światowej Organizacji Zdrowia na otyłość choruje ponad 400 mln dorosłych, a kolejne 1,6 miliarda ma nadwagę. Wśród wielu elementów patogenetycznych przyczyniających się do powstawania i rozwoju otyłości uwagę badaczy w ostatnich latach zwróciła mikroflora jelitowa. W organizmie człowieka flora bakteryjna jelit ze względu na swoje liczne funkcje i stosunkowo dużą masę (około 1–1,5 kg), określana jest mianem narządu bakteryjnego. Szacuje się, że liczba komórek bakterii w jelicie człowieka przekracza dziesięciokrotnie liczbę komórek somatycznych, zaś liczba genów przekracza stokrotnie liczbę jego własnych genów. W jelicie człowieka występują bakterie typu *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria*, *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia*, *Cyanobacteria*, *Spirochaetes*, przy czym dominującymi są 2 pierwsze wśród wymienionych typów. Mikroflora jelitowa pełni istotną rolę w procesie trawienia pokarmów oraz przyswajania energii. W analizie wpływu składu mikroflory jelitowej na powstawanie i rozwój otyłości rozpatruje różne mechanizmów. Zmianę składu mikroflory jelitowej można uzyskać nie tylko przez modyfikowanie sposobu odżywiania, ale także przez stosowanie prebiotyków, probiotyków oraz leków przeciwbakteryjnych. Wyniki badań prowadzonych nad modulacją mikroflory jelitowej przez jej transplantację, a także stosowanie prebiotyków i probiotyków wykazały korzystny wpływ takich działań zarówno na parametry antropometryczne jak i metaboliczne.

(*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2015, tom 6, nr 3, 95–102)

Słowa kluczowe: otyłość, mikroflora jelitowa, zaburzenia metaboliczne, probiotyki

ABSTRACT

According to the World Health Organization data obesity is a problem of more than 400 million adults, and another 1.6 billion of them is overweight. Among the many elements of pathogenesis of obesity the human gut microbiota has become the subject of research in recent years. In human intestinal bacterias due to its numerous functions and a relatively large mass (about 1–1.5 kg), is known as bacterial organ. It is estimated that the number of bacterial cells in

Marta Nawrocka¹,
Monika Szulińska²,
Paweł Bogdański²

¹Katedra Chorób Wewnętrznych, Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia Tętniczego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

²Zakład Edukacji i Leczenia Otyłości oraz Zaburzeń Metabolicznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Adres do korespondencji:

Marta Nawrocka,
Katedra Chorób Wewnętrznych,
Zaburzeń Metabolicznych
i Nadciśnienia Tętniczego Uniwersytetu
UM, ul. Szamarzewskiego 82/84 60-569
Poznań, tel.: 61 854 93 78. faks: 61 847 85 29

Copyright © 2015 Via Medica
ISSN 2081–2450

the human intestine is above ten times the number of somatic cells. The human intestinal bacteria are the Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Fusobacteria, Proteobacteria, Verrucomicrobia, Cyanobacteria, Spirochaetes and the most numerous are the first two of them. The gut microflora plays an important role in the digestion and absorption of energy. In analyzing the influence of microbiota in pathogenesis of obesity we can find many potential mechanisms. Changing the composition of intestinal microflora can be obtained not only by modifying the diet, but also by the use of prebiotics, probiotics and antibiotics. The results of research conducted on the modulation of microflora by its transplantation, and the use of prebiotics and probiotics have shown beneficial impact on both anthropometric and metabolic parameters.

(*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2015, tom 6, nr 3, 95–102)

Key words: obesity, human gut microbiota, metabolic disorders, probiotics

WSTĘP

Otyłość i zespół metaboliczny stanowią epidemię na skalę światową, a problem ich występowania dotyczy zwłaszcza krajów wysokorozwiniętych. Według danych Światowej Organizacji Zdrowia na otyłość choruje ponad 400 mln dorosłych, a kolejne 1,6 miliarda ma nadwagę. W Polsce odsetek osób otyłych stale ulega zwiększeniu, a ten niepokojący trend widoczny jest zwłaszcza w populacji osób młodych. Wśród wielu elementów patogenetycznych przyczyniających się do powstawania i rozwoju otyłości uwagę badaczy w ostatnich latach zwróciła mikroflora jelitowa oraz jej nieprawidłowości, występujące w przebiegu schorzenia. Zaobserwowano istotne zmiany w składzie mikroflory u osób otyłych.

MIKROFLORA JELITOWA — ROZWÓJ I SKŁAD

Jelita człowieka w okresie życia płodowego są sterylne — pierwszymi bakteriami, które je kolonizują, są te pochodzące z dróg rodnych matki. Dzieci urodzone drogą cięcia cesarskiego wykazują inny skład mikroflory jelitowej w porównaniu z dziećmi, które przyszły na świat drogami natury. U noworodków urodzonych drogami natury jelito skolonizowane przez bakterie *Lactobacillus* oraz *Bifidobacte-*

rium tuż po porodzie, u dzieci urodzonych przez cięcie cesarskie drobnoustroje te występuje po upływie około miesiąca [1]. W organizmie człowieka flora bakteryjna jelit ze względu na swoje liczne funkcje i stosunkowo dużą masę (około 1–1,5 kg), określana jest mianem narządu bakteryjnego. Liczbę bakterii zawartych w 1 g kału szacuje się na 10^{12} komórek bakterii [2]. Genom mikroorganizmów zasiedlających jelito nazywany jest nawet trzecim genomem ssaków, po genomie jądrowym oraz mitochondrialnym. Co więcej, genom ten zawiera geny niewystępujące u ssaków, które niezbędne są dla utrzymania prawidłowego funkcjonowania ustroju. Szacuje się, że liczba komórek bakterii w jelicie człowieka przekracza dziesięciokrotnie liczbę komórek somatycznych, zaś liczba genów przekracza stokrotnie liczbę jego własnych genów [3].

Skład mikroflory jelitowej różni się w zależności od miejsca występowania, a uwarunkowany jest w dużej mierze dostępnością tlenu oraz panującym w danym odcinku przewodu pokarmowego pH. Największa liczba bakterii znajduje się w końcowym odcinku przewodu pokarmowego — jelicie grubym, zaś kwaśne środowisko żołądka charakteryzuje się stosunkowo małą liczbą mikroorganizmów. Górny odcinek zasied-

▶▶ Genom mikroorganizmów zasiedlających jelito nazywany jest nawet trzecim genomem ssaków, po genomie jądrowym oraz mitochondrialnym ◀◀

▶▶ Szacuje się, że liczba komórek bakterii w jelicie człowieka przekracza dziesięciokrotnie liczbę komórek somatycznych, zaś liczba genów przekracza stokrotnie liczbę jego własnych genów ◀◀

lony jest głównie przez bakterie tlenowe, zaś dolny — beztlenowe. W jelicie człowieka występują bakterie typu *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria*, *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia*, *Cyanobacteria*, *Spirochaetes*, przy czym dominującymi są 2 pierwsze wśród wymienionych typów [4]. Obecnie wiadomo, że wiele czynników ma wpływ na ilość i skład mikroflory, a zależy to między innymi od wieku, stosowanej diety, ale także od genotypu gospodarza. W życiu dorosłym jej skład jest stosunkowo stabilny, najistotniejsze zmiany zachodzą w pierwszych miesiącach i latach po urodzeniu. Pod koniec pierwszego roku życia mikroflora jelitowa dziecka upodabnia się swoim składem do mikroflory osoby dorosłej, ale dopiero pod koniec drugiego roku życia zaczyna w pełni odgrywać swoją rolę między innymi w fermentacji oraz zjawiskach immunologicznych [5]. Pewien wpływ na rodzaj zasiedlających bakterii ma sposób karmienia noworodka — jelita noworodków karmionych mlekiem matki charakteryzują się kolonizacją przez *Bifidobacterium*, które posiadają zdolność przyswajania elementów pokarmu matki niemożliwych do przyswojenia przy samym udziale gospodarza. Wpływ genotypu gospodarza został potwierdzony w obserwacjach składu mikroflory bliźniąt dwujajowych oraz bliźniąt jednojajowych oraz ich matek — pozostaje on pod ścisłym wpływem czynników genetycznych [6]. Wykazano różnice w składzie mikroflory jelitowej w zależności od miejsca zamieszkania — istotne różnice występowały na przykład między mieszkańcami Japonii i Ameryki, Europy Północnej i Południowej, a także między mieszkańcami Europy a Afryki [7]. Czynniki, które wpływają na dysbiozę w dużej mierze zależą od stylu życia. Niekwestionowany jest wpływ stosowanej diety — niekorzystne działanie na prawidłową mikroflorę ma stosowanie typowej diety zachodniej ubogiej w błonnik, bogatotłuszczowej i bogatowęglowo-

danowej [8]. Przyczynami zmian w mikroflorze jelitowej są także przewlekły stres oraz stosowanie leków, w tym zwłaszcza antybiotyków oraz niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

ROLA MIKROFLORY JELITOWEJ

Mikroflora jelitowa pełni istotną rolę w procesie trawienia pokarmów oraz przyswajania energii. Drobnoustroje kolonizujące jelito, powodując rozkład węglowodanów złożonych, są źródłem określonych składników odżywczych — rozkładając błonnik i jelitową mucynę, stanowią źródło cukrów prostych oraz krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych — biorą udział także w przetwarzaniu tych ostatnich. Genom bakterii jest znacznie bogatszy od genomu gospodarza dzięki czemu mikroorganizmy udostępniają człowiekowi wiele enzymów oraz szlaków metabolicznych. Fermentacja dokonywana przez mikroflorę jelitową dostarcza do 10% energii pochodzącej z pożywienia. [9] W związku z powyższym może brać udział w regulacji masy ciała oraz ilości występującej w ustroju tkanki tłuszczowej. Mikroflora bakteryjna wywiera istotny wpływ na układ immunologiczny ustroju. Wzmocnienie integralności nabłonka jelitowego, stymulacja wytwarzania i wydzielania przeciwciał sekrecyjnych i kationowych peptydów o aktywności antybakteryjnej oraz pobudzanie wytwarzania mucyny stanowią elementy składowe zjawiska zwanego ignorancją immunologiczną, które odpowiedzialne jest za brak bezpośredniego kontaktu bakterii z komórkami układu odpornościowego [10]. Skład mikroflory jelitowej wpływa także na hemostazę immunologiczną regulując liczebność populacji limfocytów, a także stosunek limfocytów Th1 do Th2. Komensale bakteryjne chronią też bezpośrednio ustrój gospodarza przed drobnoustrojami chorobotwórczymi w tym *E.coli*, *Salmonella* czy *Shigella* oraz *Clostridium*, głównie przez modulację jakościową

▶▶ Czynniki wpływające na dysbiozę w dużej mierze zależą od stylu życia. Niekwestionowany jest wpływ stosowanej diety — niekorzystne działanie na prawidłową mikroflorę ma stosowanie typowej diety zachodniej ubogiej w błonnik, bogatotłuszczowej i bogatowęglowodanowej ◀◀

▶▶ Mikroflora bakteryjna wywiera istotny wpływ na układ immunologiczny ustroju ◀◀

▶▶ Ignorancja immunologiczna odpowiada za brak bezpośredniego kontaktu bakterii z komórkami układu odpornościowego ◀◀

▶▶W analizie wpływu składu mikroflory jelitowej na powstawanie i rozwój otyłości rozpatruje się kilka mechanizmów. Pierwszym z nich jest zjawisko efektywniejszego pobierania energii z pokarmów przez mikroflorę jelitową◀◀

▶▶Poprzez trawienie węglowodanów w jelicie grubym pozyskiwane jest do 10% energii dostarczanej z pożywieniem, a główną jej postacią są krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe◀◀

i ilościową składników odżywczych dostępnych w jelitach [11].

Mikroflora jelitowa odgrywa także istotną rolę w syntezie witaminy K oraz witamin z grupy B (w tym B₁₂, B₁ i B₆), w cyrkulacji kwasów żółciowych oraz przekształcaniu mutagennych karcynogenów (heterocykliczne aminy i N-nitrozo-związki), których produkcja nasila się w jelitach w obecności diety bogatej w czerwone mięso. Ponadto, mikroorganizmy jelitowe biorą udział w syntezie aminokwasów, w tym lizyny i treoniny.

MIKROFLORA JELITOWA W ZABURZENIACH METABOLICZNYCH

Według różnych doniesień u osób z nadmierną masą ciała obserwuje się znaczące różnice w składzie mikroflory jelitowej — istotną różnicą w przebiegu otyłości wydaje się dominacja bakterii z rodzaju *Mollicutes*, które charakteryzują się dużą zdolnością do pozyskiwania energii z pożywienia. Dysbioza, czyli zaburzenie ilościowej, jakościowej i funkcjonalnej mikroflory jelitowej sprzyja także wystąpieniu związanych z otyłością zaburzeń metabolicznych.

Dowodów na związek między mikroflorą jelitową a występowaniem otyłości i zaburzeń metabolicznych dostarczyły badania na myszach germ-free. Jak już wspomniano — w otyłości obserwowane jest efektywniejsze pobieranie energii z pokarmów przez mikroflorę jelitową. Skład mikroflory u otyłych myszy jest różny od myszy szczupłych — zaobserwowano większą liczbę *Firmicutes* oraz mniejszą *Bacteroidetes* u otyłych myszy w stosunku do myszy szczupłych. Co więcej, analiza sekwencyjna genów wykazała zwiększenie liczby tych, które odpowiedzialne są za wzrost wykorzystania energii z pożywienia. Podobne zmiany jakościowe zaobserwowano także u ludzi. Przeszczep bakterii jelitowych myszom germ-free powoduje mniejszy przyrost masy ciała w przypadku gdy przeszczepiana mikroflora pochodzi od myszy szczupłych [12].

W analizie wpływu składu mikroflory jelitowej na powstawanie i rozwój otyłości rozpatruje się kilka mechanizmów. Pierwszym z nich jest zjawisko efektywniejszego pobierania energii z pokarmów przez mikroflorę jelitową. Poprzez trawienie węglowodanów w jelicie grubym pozyskiwane jest do 10% energii dostarczanej z pożywieniem, a główną jej postacią są krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (SFCA, *short chain fatty acid*). U ludzi z nadmierną masą ciała obserwuje się większą ilość SCFA w stolcu. [12] Drugim mechanizmem indukcji otyłości wydaje się wzrost wchłaniania węglowodanów prostych, co przyczynia się do wzrostu lipogenezy w wątrobie i powoduje supresję ekspresji czynnika adipocytów (*fasting induced adipose factor*). Obydwa zjawiska skutkują odkładaniem triiglicerydów w adipocytach [13]. Jak już wspomniano, na skutek zaburzeń mikroflory dochodzi także do zmniejszenia integralności ściany jelita i bakterie zaczynają przenikać do innych tkanek i narządów [14]. Integralność enterocytów, zapewniona przez połączenia typu *tight junctions* i *gap junctions* oraz desmosomy, w warunkach dysbiozy ulega osłabieniu, głównie przez zmniejszenie syntezy okludyny i zonuliny-1, które to białka stanowią istotny element strukturalny połączeń *tight junctions*. Przenikanie antygenów bakteryjnych przez ścianę jelita powoduje między innymi rozwój subklinicznego stanu zapalnego, który jest istotnym elementem rozwoju i podtrzymywania otyłości. Uważa się, że to bakteryjny lipopolisacharyd (LPS), którego ilość w jelicie jest zależna od stosowanej diety, nasila produkcję prozapalnych cytokin. Lipopolisacharyd jest endotoksyną, która stanowi element błony komórkowej bakterii gram-ujemnych oraz cyjanobakterii obecnych w świetle jelita. Wzrost ilości krążącego LPS w organizmie skutkuje wzrostem stężenia glukozy, triglicerydów oraz wskaźników stanu zapalnego, a także wzrostem insulinooporności. Wszystkie wymienione

czynnikami stanowią integralną część zespołu metabolicznego. W badaniach mikroflory u myszy otrzymujących dietę bogatą w tłuszcze wykazano, że taki model odżywiania indukuje endotoksemię, wpływając bezpośrednio na jej skład. Obserwowana redukcja liczby zarówno bakterii gram-ujemnych, jak i gram dodatnich zmienia ich stosunek na korzyść tych pierwszych, a to bakterie bakterie gram-ujemne stanowią źródło lipopolisacharydu. Endotoksemia wywołana przez LPS następuje w mechanizmie zależnym od CD14, a kompleks LPS/CD 14 odgrywa istotną rolę w regulacji insulino-wrażliwości, co potwierdzono w badaniach u człowieka. Wyższe stężenie LPS potwierdzono także u chorych na cukrzycę typu 2, a terapia polimiksyną B (antybiotykiem o dużej skuteczności wobec bakterii gram-ujemnych) obniżała jego stężenie [15].

Uważa się, że dysregulacja ilości LPS i SCFA skutkuje uruchomieniem wielu procesów, które wywierają negatywny wpływ na metabolizm w ustroju gospodarza. Za najistotniejsze elementy patogenetyczne uważa się aktywację receptora sprzężonego z białkiem G (co przez wydzielanie peptydu Y zwalnia pasaż treści jelitowej i przyczynia się do wzrostu poboru energii), wzrost aktywności lipazy lipoproteinowej (sprzyja gromadzeniu tkanki tłuszczowej), nasilenie *de novo* wątrobowej lipogenezy, supresję kinazy proteinowej aktywowanej przez AMP (odpowiedzialna za proces oksydacji kwasów tłuszczowych, supresja prowadzi do odkładania wolnych kwasów tłuszczowych [WKT] w tkance tłuszczowej) oraz aktywację układu endokannabinoidowego, który przyczynia się do rozwoju i podtrzymywania ogólnoustrojowego stanu zapalnego. Wszystkie wymienione zjawiska mają nierozzerwalny związek z regulacją masy ciała.

EFEKTY MODULACJI MIKROFLORY JELITOWEJ

Zmianę składu mikroflory jelitowej można uzyskać nie tylko przez modyfikowanie

sposobu odżywiania, ale także przez stosowanie prebiotyków, probiotyków oraz leków przeciwbakteryjnych. Wszystkie wymienione elementy mogą istotnie wpływać na zmiany w obrębie ekosystemu jelita. Zaobserwowano, że stosowanie diety bogatobiałkowej i ubogowęglowodanowej zmniejsza liczbę Bifidobakterii, a zmiana diety z ubogo- na bogatotłuszczową powoduje znaczące zmiany w składzie mikroflory — obserwowany jest spadek liczby bakterii z rodzaju *Bacteroides*, a wzrost liczby *Firmicutes* oraz *Proteobacteria*, przy czym zmiany te są niezależne od występowania otyłości. Wpływ diety potwierdzają także badania na osobach stosujących dietę wegetariańską [16]. Liczba *Bacteroidetes* w jelicie zwiększa się w trakcie utraty wagi przez stosowanie niskokalorycznej diety — bez odpowiedzi pozostaje jednak pytanie, czy zmniejszenie liczby *Bacteroidetes* jest przyczyną tycia, czy może to zmiana sposobu odżywiania skutkuje zmianą w składzie mikroflory jelitowej [17]. W badaniach na zwierzętach nieposiadających mikroflory jelitowej (hodowanych w sterylnych warunkach) zaobserwowano brak możliwości wywołania otyłości na skutek zastosowania określonej diety. Co istotne, zwierzęta te charakteryzowały się mniejszą masą ciała w stosunku do tych z normalną mikroflorą jelitową. Modulacja mikroflory u zwierząt z defektami wrodzonej odpowiedzi immunologicznej chroniła je przed wystąpieniem otyłości i cukrzycy typu 2 [18].

Interesujących wyników badań dostarczyły obserwacje przeprowadzone po transplantacji kału osób szczupłych do jelita osób z nadmierną masą ciała. Po 6-tygodniowej obserwacji stwierdzono zmniejszenie stężenia triglicerydów oraz spadek wskaźników insulinooporności, nie obserwowano zaś bezpośredniego efektu na masę ciała [19]. Transplantacja mikroflory jest metodą leczenia wykorzystywaną także w innych schorzeniach — z powodzeniem stosowana

►► Interesujących wyników badań dostarczyły obserwacje przeprowadzone po transplantacji kału osób szczupłych do jelita osób z nadmierną masą ciała ◀◀

jest w przypadkach opornego na leczenie rzekomobłoniastego zapalenia jelit, wywołanego przez *Clostridium difficile*. W leczeniu otyłości ze względu na małą dostępność metody, jej wysokie koszty, a także aspekty natury estetycznej, ustępuje ona próbom modyfikacji ekosystemu bakteryjnego jelit przy użyciu pro- i prebiotyków oraz leków przeciwbakteryjnych.

Prebiotyki to niepodlegające trawieniu związki — głównie oligosacharydy oraz inulina, które nie ulegają strawieniu w górnym odcinku przewodu pokarmowego, ale mogą być metabolizowane przez bakterie wchodzące w skład mikroflory jelitowej. Prebiotyki stanowią pokarm dla jelitowych komensali oraz stymulują ich wzrost i aktywność poszczególnych szczepów. Wzrost rozwoju dotyczy zwłaszcza pożytecznych grup bakterii takich jak *Bifidobacterium* i *Lactobacillus*. Obecność prebiotyków w układzie pokarmowym reguluje wydzielanie SCFA oraz stymuluje wydzielanie cytokin przeciwzapalnych oraz białek GLP (*glucagon-like peptides*). Białka te regulują gospodarkę węglowodanową i tłuszczową oraz pobudzają produkcję wspomnianych okludyny i zonuliny, przyczyniając się tym samym do uszczelnienia bariery jelitowej [20].

Uzupełnienie diety o oligofruktozę powoduje wzrost poziomu wydzielanej insuliny, zmniejsza stężenia glukozy oraz ogranicza wzrost masy ciała i tkanki tłuszczowej, zarówno w warunkach diety o normalnej zawartości tłuszczu, jak i wysokotłuszczowej. Ponadto, u myszy żywionych dietą wysokotłuszczową uzupełnioną o oligofruktozę obserwuje się zwiększenie liczebności bifidobakterii, co w sposób istotny koreluje z wydzielaniem insuliny oraz zmniejszeniem parametrów stanu zapalnego [21]. Analizując obserwacje z dostępnych badań, postuluje się istotne działanie polegające na zwiększeniu stężenia inkretyn czyli czynników powodujących wzrost wydzielania insuliny po przedostaniu się pożywienia

do przewodu pokarmowego pod wpływem oligofruktozy. Działanie inkretyn poza pobudzeniem insuliny obejmuje także hamowanie wydzielania glukagonu oraz opóźnianie opróżniania żołądka oraz zmniejszanie apetytu. Poza tym receptory inkretynowe poza komórkami alfa i beta trzustki zlokalizowane są także między innymi w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym oraz przewodzie pokarmowym, nerkach i sercu, co sugeruje ich ogólnoustrojowe działanie [22].

Obserwacje w badaniach u ludzi potwierdziły wstępnie powyższe doniesienia, ale wymagają one potwierdzenia na większej populacji oraz w obserwacji długoterminowej. U osób, które otrzymywały dodatek inuliny w diecie obserwowano zmniejszenie ilości wchłanianego tłuszczu, a podawanie oligofruktozy przyspieszało wystąpienie uczucia sytości w trakcie posiłku i zmniejszało uczucie głodu między posiłkami co przyczyniało się do spadku ilości przyswajanej energii o około 5% [23, 24]. Uzupełnienie diety o arabinoksylian otrzymywany z otrąb ryżu powodował lepszą kontrolę glikemii — w tym obniżenie stężenia glukozy na czczo i 2 godziny po posiłku, a także spadek stężenia insuliny i fruktozaminy w surowicy [25]. Probiotyki stanowią grupę niechorobotwórczych drobnoustrojów, które przynoszą korzyści zdrowotne w organizmie gospodarza. Ich stosowanie zapewnia zróżnicowanie i prawidłowe funkcjonowanie mikroflory jelitowej. Stosowanie probiotyków zwiększa liczbę bifidobakterii oraz pałeczek kwasu mlekowego, co bezpośrednio przekłada się na zmniejszenie endotoksemii przez uszczelnienie ściany jelita, a także poprawę parametrów gospodarki tłuszczowej i węglowodanowej oraz insulinowrażliwości. Badania polegające na skolonizowaniu myszy germ-free przy użyciu bakterii *Bacillus* oraz *Bifidobacterium*, zwiększało liczbę trawionych polisacharydów niezależnie od genotypu gospodarza. Po podawa-

▶▶ U osób, które otrzymywały dodatek inuliny w diecie, obserwowano zmniejszenie ilości wchłanianego tłuszczu, a podawanie oligofruktozy przyspieszało wystąpienie uczucia sytości w trakcie posiłku i zmniejszało uczucie głodu między posiłkami, co przyczyniało się do spadku ilości przyswajanej energii o około 5% ◀◀

niu probiotyku myszom skolonizowanym ludzką mikroflorą jelitową obserwowano u nich znaczne zmiany w obrębie zarówno samej mikroflory, jak i zmiany w obrębie metabolizmu różnych tkanek. Modyfikacja mikroflory przy użyciu probiotyków znacząco wpływa na metabolizm kwasów żółciowych oraz modyfikuje przepływ WKT w wątrobie, co skutkuje zwiększoną ilością krążących kwasów żółciowych i tłuszczów, zmianą stężenia lipoprotein w osoczu oraz stymulacją glikolizy [26].

W badaniu przeprowadzonym u otyłych myszy po podaniu *Lactobacillus rhamnosus* zaobserwowano pozytywny efekt redukcji tkanki tłuszczowej białej (w tym okołonerkowej), związany prawdopodobnie z wytwarzaniem kwasu linolowego (CLA, *conjugated linoleic acid*) przez te bakterie. Zmniejszenie masy ciała przy takiej samej liczby spożywanego kalorii miał prawdopodobnie związek z apoptozą komórek tkanki tłuszczowej [27].

Wyniki badań na modelach zwierzęcych nie potwierdziły się w badaniach na ludziach. Suplementacja CLA nie przyczyniła się do wystąpienia istotnych różnic w redukcji masy ciała czy ilości tkanki tłuszczowej w stosunku do grupy kontrolnej, nie obserwowano także zmniejszenia parametrów insulinooporności w badanej grupie [28].

Przeprowadzono także badania efektów doustnej suplementacji probiotycznych bakterii *Lactobacillus acidophilus* NCFM na insulinowrażliwość oraz parametry stanu zapalnego. W przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, randomizowanym badaniu w grupie 45 mężczyzn z cukrzycą typu 2, upośledzoną tolerancją glukozy oraz osób zdrowych stosowano czterotygodniową suplementację *L. acidophilus* NCFM lub placebo. Po zastosowanej terapii *L. acidophilus* NCFM wykryto w 75% próbek kału. Obserwowano zachowaną wrażliwość na insulinę w grupie stosującej probiotyk, podczas gdy w grupie placebo wrażliwość na insulinę uległa zmniejszeniu. Nie stwier-

dzono jednak istotnych różnic w parametrach ogólnoustrojowego stanu zapalnego między badanymi grupami [29].

W wieloośrodkowym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu oceniano również wpływ probiotycznych bakterii *Lactobacillus gasseri* SBT2055 (LG2055) na parametry antropometryczne oraz stężenie adiponektyny u pacjentów ze stwierdzoną otyłością wisceralną. W grupie badanej uzyskano zmniejszenie ilości tkanki tłuszczowej zarówno wisceralnej, jak i podskórnej (ocenianej na podstawie tomografii komputerowej), co znalazło odzwierciedlenie w zmniejszeniu masy ciała, BMI, obwodu talii i obwodu bioder. W grupie kontrolnej nie uzyskano zaś podobnych efektów. Zaobserwowano też istotny wzrost stężenia adiponektyny w grupie badanych poddanej suplementacji probiotykiem [30].

PODSUMOWANIE

Stosowanie typowej diety zachodniej ubogiej w błonnik, a bogatej w tłuszcze i węglowodany wywiera niekorzystne działanie na prawidłową mikroflorę jelitową. Przyczyną zmian w mikroflorze jelitowej jest także stres oraz stosowanie niektórych leków, w tym antybiotyków i niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Zaburzenia ilościowe, jakościowe i funkcjonalne w obrębie mikroflory jelitowej na skutek nasilonej endotoksemii powodują wzrost parametrów stanu zapalnego, rozwój insulinooporności wraz ze wszystkimi konsekwencjami metabolicznymi. Badania prowadzone nad modulacją mikroflory jelitowej przez jej transplantację a także stosowanie prebiotyków i probiotyków wykazały korzystny wpływ takich działań zarówno na parametry antropometryczne jak i metaboliczne. Uzyskane wyniki badań skłaniają do dalszych obserwacji oraz stawiają mikroflorę jelitową w roli potencjalnego celu terapeutycznego w leczeniu otyłości i zaburzeń metabolicznych.

►►W badaniu przeprowadzonym u otyłych myszy po podaniu *Lactobacillus rhamnosus* zaobserwowano pozytywny efekt redukcji tkanki tłuszczowej białej (w tym okołonerkowej), związany prawdopodobnie z wytwarzaniem CLA przez te bakterie◄◄

PIŚMIENNICTWO

1. Pai R., Kang G. Microbes in the gut: a digestible account of host-symbiont interactions. *Indian J. Med. Res.* 2008; 128: 587–594.
2. Hattori M., Taylor T.D. The human intestinal microbiome: a new frontier of human biology. *DNA Res.* 2009; 16: 1–12.
3. Marlicz W., Łoniewski I. Mikroflora jelitowa a otyłość i rak jelita grubego. *Gastroenterologia Klin* 2012; 4: 69–78.
4. Ley R.E., Peterson D.A., Gordon J.I. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell* 2006; 124: 837–848.
5. Mariat D., Firmesse O., Levenez F. i wsp. The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age. *Microbiol.* 2009; 9: 123.
6. Turnbaugh P.J., Quince C., Faith J.J. i wsp. Organismal, genetic, and transcriptional variation in the deeply sequenced gut microbiomes of identical twins. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2010; 107: 7503–7508.
7. De Filippo C., Cavalieri D., Di Paola M. i wsp. 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.
8. Turnbaugh P.J., Backhed F., Fulton L. i wsp. Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome. *Cell. Host Microbe* 2008; 3: 213.
9. Scott K.P., Antoine J.M., Midtvedt T., van Hemert S. Manipulating the gut microbiota to maintain health and treat disease. *Microb. Ecol. Health Dis.* 2015; 26: 25877.
10. Ivanov I.I., Littman D.R. Modulation of immune homeostasis by commensal bacteria. *Curr. Opin. Microbiol.* 2011; 14: 106–114.
11. Ley R., Backhed F., Turnbaugh P. i wsp. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2005; 102: 11 070–11 075.
12. Schwartz A. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity* 2010; 18: 190–195.
13. Olszewska J., Jagusztyn-Krynicka E.K. Human microbiome project - mikroflora jelit oraz jej wpływ na fizjologię i zdrowie człowieka. *Post. Mikrobiol.* 2012; 4: 243–256.
14. Wirostko E., Johnson L., Wirostko B. Ulcerative colitis associated chronic uveitis. Parasitization of intraocular leucocytes by mollicute-like organisms. *J. Submicrosc. Cytol. Pathol.* 1990; 22: 231–239.
15. Dibaise J., Zhang H., Crowell M.D. i wsp. Gut microbiota and its possible relationship with obesity. *Mayo Clin Proc* 2008; 83: 460–469.
16. Liszt K., Zwielehner J., Handschur M. i wsp. Characterization of bacteria, clostridia and Bacteroides in faeces of vegetarians using qPCR and PCR-DGGE fingerprinting. *Ann. Nutr. Metab.* 2009; 54: 253–257.
17. Ley R.E., Turnbaugh P.J., Klein S., Gordon J.I. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006; 444: 1022–1023.
18. Vijay-Kumar M., Aitken J.D., Carvalho F.A.: Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking Toll-like receptor 5. *Science* 2010; 9: 328–336.
19. Kootte R.S., Vrieze A., Hollemn F. i wsp. The therapeutic potential of manipulating gut microbiota in obesity and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes. Obes. Metab.* 2012; 14: 112–120.
20. Cani P.D., Possemiers S., Van de Wiele T. i wsp. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. *Gut* 2009; 58: 1091–1103.
21. 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. *Diabetes* 2007; 56: 2374–2383.
22. Cani P.D., Neyrinck A.M., Matson N. i wsp. Oligofructose promotes satiety in rats fed a high-fat diet: involvement of glucagon-like-peptide. *Obes. Res.* 2005; 13: 1000–1007.
23. Archer B.J., Johnson S.K., Devereux H.M. i wsp. Effect of fat replacement by inulin or lupin-kernel fibre on sausage patty acceptability, post-meal perceptions of satiety and food intake in men. *Br J Nutr.* 2004; 91(4): 591–599.
24. Cani P.D., Joly E., Horsmans Y. i wsp. Oligofructose promotes satiety in healthy human: a pilot study. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2006; 60: 567–572.
25. Lu Z.X., Walker K.Z., Muir J.G. i wsp. Arabinoxylan fibre improves metabolic control in people with Type II diabetes. *Eur J Clin Nutr.* 2004; 58: 621–628.
26. Wang Y., Sprenger N. Probiotic modulation of symbiotic gut microbial-host metabolic interactions in a humanized microbiome mouse model. *Mol. Syst. Biol.* 2008; 4: 157.
27. Lee H.Y., Park J.H., Seok S.H. i wsp. Human originated bacteria, *Lactobacillus rhamnosus* PL60, produce conjugated linoleic acid and show anti-obesity effects in diet-induced obese mice. *Biochim. Biophys. Acta.* 2006; 1761: 736–744.
28. Larsen T.M., Toubro S., Gudmundsen O. i wsp. Conjugated linoleic acid supplementation for 1 y does not prevent weight or body fat regain. *Am. J. Clin. Nutr.* 2006; 83: 606–612.
29. Andreasen A.S., Larsen N., Pedersen-Skovsgaard T. i wsp. Effects of *Lactobacillus acidophilus* NCFM on insulin sensitivity and the systemic inflammatory response in human subjects. *Br. J. Nutr.* 2010; 104: 1831–1838.
30. Kadooka Y., Sato M., Imaizumi K. i wsp. Regulation of abdominal adiposity by probiotics (*Lactobacillus gasseri* SBT2055) in adults with obese tendencies in a randomized controlled trial. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2010; 64: 636–643.