

Modyfikacja mikroflory jelitowej sposobem zapobiegania lub leczenia otyłości i schorzeń metabolicznych?

Gut microbiota modification — method of prevention or treatment of obesity and metabolic diseases?

STRESZCZENIE

Populacja osób otyłych z roku na rok znacząco się zwiększa. Otyłość jest podstawą rozwoju cukrzycy typu 2, nadciśnienia tętniczego czy choroby niedokrwiennej serca. Znaczący wpływ na przyrost nadmiernej masy ciała ma nieprawidłowa, bogatoenergetyczna dieta, która dodatkowo może odgrywać rolę w modyfikacji składu mikroflory jelitowej. Mikroflora jest kształtowana już od pierwszych dni życia. Wpływ na jej rozwój oprócz stosowanej diety ma pH poszczególnych odcinków przewodu pokarmowego czy okresowo stosowana antybiotykoterapia. Autorzy wielu badań przeprowadzanych w ostatnich latach starają się wykazać wzajemną korelację pomiędzy masą ciała oraz mikroflorą jelitową. Ocenia się również wpływ operacji bariatrycznych czy też transplantacji kału na modulację mikroflory jelitowej, a przez to skuteczniejsze leczenie otyłości. Probiotyki oraz prebiotyki, które cytowane są w badaniach, wywierają różny wpływ na organizm. Działanie bakterii probiotycznych może być wielokierunkowe w zależności od gatunku, rodzaju i szczepu. Ich dokładny wpływ na masę ciała nie jest jeszcze w pełni określony.

(*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2016, tom 7, nr 2, 53–61)

Słowa kluczowe: otyłość, mikroflora jelitowa, metabolizm, probiotyki, prebiotyki

ABSTRACT

The number of obesity people increases from year to year. Obesity is the foundation of the development of Type 2 diabetes, hypertension and coronary heart diseases. A significant impact on body weight gain has a high-energy diet, which also may play a role in the modification of gut microbiota. Human intestinal microbiota is formed from the first days of life. Besides diet, the impact on its development has a pH gastrointestinal tract fragments and periodically antibiotic therapy. In studies conducted in recent years, authors try to show the correlation between body weight and gut microbiota. Effects of bariatric surgery and fecal microbiota transplant are also estimated, which can help in the effective treatment of obesity. Cited in studies probiotics and prebiotics, have different effects on the body. Depending on the species, type and strain, pro-

Lucyna Ostrowska,
Joanna Smarkusz

Zakład Dietetyki i Żywności Klinicznej
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Adres do korespondencji:
dr hab. n. med. Lucyna Ostrowska
Zakład Dietetyki i Żywności Klinicznej
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku
ul. Mieszka I 4B, 15–054 Białystok
Tel./faks: 85 732 82 44
e-mail: lucyna@umwb.edu.pl

Copyright © 2016 Via Medica
ISSN 2081–2450

biotics bacteria may act on the body in different directions. Their exact effect on body weight is not fully established yet.

(*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2016, tom 7, nr 2, 53–61)

Key words: obesity, gut microbiota, metabolism, probiotics, prebiotics

OTYŁOŚĆ JAKO CHOROBA CYWILIZACYJNA

Otyłość przybrała miano choroby cywilizacyjnej. Z badań wynika, że dotyczy ona ponad 20% ludności świata, a 500 milionów stanowią pacjenci z otyłością olbrzymią, wymagającą leczenia klinicznego. Najbardziej niepokoi, że liczba osób z nadwagą i otyłością z roku na rok zwiększa się, a duży odsetek tej grupy stanowią dzieci i młodzież [1]. Polska znajduje się w czołówce państw z niepokojącym, dużym odsetkiem osób z nadmierną masą ciała. W badaniu LIPIDOGRAM 2004 stwierdzono, że nadwaga występuje aż u 48% mężczyzn oraz 39% kobiet, zaś otyłość u 33% mężczyzn i 31% kobiet [2].

Otyłość jest podstawą rozwoju wielu chorób przewlekłych. Stwierdzono o 44% większe ryzyko zachorowania na cukrzycę typu 2, o 23% większe ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych czy o 41% większe ryzyko pojawienia się choroby nowotworowej u pacjentów otyłych, w porównaniu z osobami z prawidłową masą ciała [3].

Nadwaga i otyłość przybierają w ostatnich latach poziom epidemii. Nadmierna masa ciała jest skutkiem nieadekwatnego do zapotrzebowania spożycia energii oraz zbyt małego wydatku energetycznego. Siedzący tryb życia, stres, dieta wysokotłuszczowa, bogata w węglowodany proste, zaś uboga w błonnik pokarmowy, to tylko niektóre powody nadmiernego przyrostu tkanki tłuszczowej w organizmie. W ostatnich latach, coraz częściej zwraca się uwagę również na inne powody występowania nadwagi i otyłości. Jednym z kierunków jest szukanie powiązania wpływu mikroflory jelitowej, stosowanych probiotyków i/lub prebiotyków na zmiany masy ciała. Wiadomo że

dysbioza może prowadzić do dysfunkcji układu odpornościowego, hormonalnego czy też nieprawidłowego metabolizmu lipidów, co prawdopodobnie odgrywa znaczącą rolę w powstawaniu otyłości [4].

SKŁAD I CZYNNIKI KSZTAŁTUJĄCE MIKROFLORĘ JELITOWĄ ORGANIZMU CZŁOWIEKA

Rozmieszczenie oraz liczebność bakterii kolonizujących przewód pokarmowy człowieka zależą od dostępności tlenu, pożywienia oraz pH danego odcinka. W górnej części przewodu pokarmowego bytują bakterie tlenowe, między innymi szczepy *Enterococcus* i *Enterobacteriaceae*. Dolny fragment przewodu pokarmowego jest kolonizowany głównie przez bakterie bez-tlenowe, ze znaczącym udziałem szczepów *Bacteroides*, *Clostridium*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium* oraz *Lactobacterium*. Jak wynika z badań, poszczególne fragmenty jelit są kolonizowane przez różne podtypy tego samego gatunku bakterii [5].

Mikroflora jelitowa kształtuje się przez całe życie, począwszy od narodzin. Ważną rolę odgrywa poród siłami natury, gdzie dochodzi do szybszej i łatwiejszej kolonizacji bakteryjnej, w przeciwieństwie do porodu przez cięcie cesarskie. W badaniach obserwuje się różnice w składzie mikroflory niemowląt, głównie liczebności bakterii rodzaju *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Ruminococcus*, *Enterococcus*, *Enterobacter* i *Bacteroides* w zależności od rodzaju porodu [6]. Znaczenie ma również sposób karmienia niemowląt. Karmienie piersią to czynnik wpływający korzystnie na kolonizowanie mikroflory jelitowej przez bakterie rodzaju *Bifidobacterium*. Ich ilość w jelicie grubym niemowląt

▶▶ Polska znajduje się w czołówce państw z niepokojąco dużym odsetkiem osób z nadmierną masą ciała ◀◀

▶▶ Rozmieszczenie oraz liczebność bakterii kolonizujących przewód pokarmowy człowieka zależą od dostępności tlenu, pożywienia oraz pH danego odcinka ◀◀

karmionych naturalnie jest 10 × wyższa niż w przypadku karmienia sztucznego [7].

Przypuszcza się, że mikroflora jelitowa może być uzależniona od struktury genetycznej organizmu, natomiast na jej kształtowanie wpływa również zwyczajowo stosowana dieta. Różnice składu mikroflory jelitowej stwierdza się zarówno u wegetarian, jak i u osób stosujących dietę bogatą w produkty pochodzenia zwierzęcego (mięso, nabiał). U wegetarian dominującym szczepem mikroflory jelitowej jest *Bacteroidetes*, obserwuje się natomiast spadek liczebności oraz zmiany różnorodności bakterii rodzaju *Clostridium* w porównaniu z osobami niestosującymi diety wegetariańskiej [8].

Zmiany składu mikroflory jelitowej są również obserwowane po zastosowaniu diety redukcyjnej. W pracy Santacruza i wsp. [9] udowodniono znaczący spadek ilości bakterii typu *Firmicutes* i wzrost ilości bakterii rodzaju *Bacteroides* wśród osób stosujących dietę redukcyjną. Poza dietą redukcyjną obserwowano również wpływ zmiany diety z wysokotłuszczowej, o małej zawartości błonnika pokarmowego na dietę odwrotną — niskotłuszczową, bogatobłonnikową. W badaniu wykazano znaczący związek zmiany sposobu żywienia ze zmianą ilości bakterii *Bacteroides*, których występowanie jest związane głównie z dietą bogatobiałkową i bogatotłuszczową, oraz bakterii rodzaju *Prevotella*, związanych z węglowodanami [10]. Diety z modyfikacją ilości węglowodanów również mają znaczenie w kształtowaniu mikroflory jelitowej. W badaniu Walker i wsp. [11] udowodniono wpływ stosowania diety ubogowęglowodanowej na wzrost liczebności bakterii *Bacteroidetes*. Istotne jest więc spożywanie zbilansowanej, pełnowartościowej diety, dostarczającej podstawowych składników odżywczych. Ważne wydaje się również zbadanie wpływu różnych diet wzbogacanych w szczepy bakterii probiotycznych, na zmiany masy ciała.

Wyniki badań sugerują, że mikroflora jelitowa może być kształtowana dodatkowo przez pH poszczególnych odcinków przewodu pokarmowego, perystaltykę jelit czy wiek badanych. Wpływ ma również antybiotykoterapia, stosowane leki, w tym inhibitory pompy protonowej (IPP), niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) czy steroidy oraz współistniejące choroby przewodu pokarmowego [12].

SKŁAD MIKROFLORY JELITOWEJ A MASA CIAŁA

Szukając przyczyny rozwoju otyłości, zwrócono uwagę na zmienność składu mikroflory jelitowej, w zależności od masy ciała. W badaniach na myszach szczupłych oraz otyłych wykazano większą kolonizację organizmu myszy z nadmierną masą ciała, przez bakterie typu *Firmicutes* i mniejszą przez *Bifidobacterium* w porównaniu do myszy szczupłych [13]. Badania te potwierdzono zarówno na myszach z otyłością genetycznie uwarunkowaną, jak i z otyłością indukowaną dietą. Wyniki badań z 2010 roku wykazały u pacjentów ze wskaźnikiem BMI > 25 kg/m² większą ilość bakterii rodzaju *Bacteroides*, oraz wyższy stosunek ich występowania w porównaniu do bakterii szczepu *Firmicutes* [14]. Dodatkowo flora bakteryjna osób otyłych jest częściej kolonizowana przez bakterie szczepu *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* czy *Faecalibacterium prausnitzii* [15].

W badaniach porównano również, ekosystem mikroflory jelitowej osób otyłych oraz osób z niedoborem masy ciała. W badaniach z 2009 roku wykazano, że w jelitach osób otyłych występował większy odsetek bakterii rodzaju *Lactobacillus*, zaś u osób chorujących na anoreksję — *Methanobrevibacter smithii* [16]. Profil flory jelitowej osób z *anorexia nervosa* był bardzo zbliżony do pacjentów z prawidłową masą ciała, natomiast wykazano dodatnie korelacje pomiędzy bakteriami rodzaju *Lactobacillus* a otyłością. Podkreśla się jednak koniecz-

ność przeprowadzenia kolejnych badań z wykorzystaniem różnych szczepów bakteryjnych, w celu określenia ich faktycznego wpływu na masę ciała pacjentów oraz zmiany, które mogą się pojawić w wyniku ich podawania.

MIKROFLORA JELITOWA A PROCESY METABOLICZNE ORGANIZMU ZWIĄZANE Z OTYŁOŚCIĄ

Wiadomo że bakterie kolonizujące przewód pokarmowy człowieka mogą korzystnie wpływać na przyswajanie energii z pożywienia [17]. Mikroflora jelitowa powoduje lepsze wykorzystanie składników odżywczych oraz uzyskanie większej ilości energii z pożywienia. W niektórych badaniach stwierdza się jednak, że pewne szczepy bakteryjne mogą nadmiernie przyczyniać się do syntezy krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFA, *short-chain fatty acids*), które wpływają na zwiększoną kumulację tkanki tłuszczowej w organizmie. Samuel i wsp. zbadali myszy hodowane w sterylnych warunkach („*germ-free*”; pozbawione mikroflory, wykazujące dużą podatność na infekcje oraz obniżoną aktywność enzymów trawiennych), oraz myszy hodowane w warunkach niesterylnych: pozbawione oraz posiadające gen Gpr41 [18]. Poddane one zostały kolonizacji szczepami bakteryjnymi *Bacteroidetes theatiotaomicron* oraz *Methanobrevibacter smithii*. W badaniu stwierdzono, że u myszy pozbawionych genu Gpr41 obserwowano obniżenie masy ciała, szybszy pasaż jelitowy oraz gorsze wchłanianie składników pokarmowych niż u myszy bez mutacji. Wysunięto wniosek, że *Bacteroides* i *Firmicutes* mogą wpływać na wytwarzanie SCFA, które są ligandami receptorów Gpr41 błony śluzowej jelit, wykorzystanych w tym badaniu. Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe, łącząc się z tym receptorem stymulują produkcję peptydu YY (PYY). Hamuje on pasaż jelitowy oraz zwiększa lipogenezę wątrobową, co może się przyczyniać do stłuszczenia tego narządu.

W badaniach przeprowadzonych na przestrzeni ostatnich lat obserwowano wpływ mikroflory jelitowej na profil lipidowy organizmu. W jednym z nich otyłym myszom podawano szczep *Lactobacillus curvatus* HY7601 [19] — pojedynczo lub w połączeniu z *L. plantarum* KY1032. Stwierdzono zmniejszenie: stężenia cholesterolu zarówno w osoczu, jak i w wątrobie, oraz zawartości triglicerydów u myszy otyłych, którym podawano *Lactobacillus curvatus* HY7601. Badaniom poddano również inne szczepy bakteryjne. Lee i wsp. [20] w 2009 roku oceniali wpływ szczepu *Bifidobacterium longum* SPM1207 na rozwój otyłości, zapobieganie nowotworom okrężnicy oraz zaparciom wśród badanych szczurów. Wykazali korzystny wpływ tego szczepu bakteryjnego na obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL z 33,3 ml/dl do 23,5 mg/dl oraz cholesterolu całkowitego ze 111,3 mg/dl do 84,4 mg/dl. Dodatkowo stwierdzono obniżenie masy ciała, oraz stężenia tryptofanazy i ureazy w kale badanych szczurów. Wykorzystany w badaniach szczep *B. longum* SPM1207, działał dwa razy korzystniej niż *B. longum* KCTC3128 w obniżeniu stężeń cholesterolu, oraz przywróceniu stanu eubiozy jelitowej, co może wpływać na obniżenie ryzyka zachorowalności na raka jelita grubego [20].

Oprócz profilu lipidowego stężenie kwasów żółciowych w organizmie wiąże się z procesami metabolicznymi i może przyczyniać do wystąpienia otyłości. Duże znaczenie ma również skład mikroflory bakteryjnej jelit, która wpływa na syntezę kwasów żółciowych oraz ich przemiany w organizmie. W jednym z badań udowodniono, że kwasy żółciowe, które aktywują receptor TGR5 zlokalizowany w brunatnej tkance tłuszczowej, pobudzają go do zwiększonego wydzielania cAMP, a to może prowadzić do zwiększenia utraty energii w obrębie tej tkanki. Analogicznie może zapobiegać insulinooporności oraz otyłości [21].

W rozwoju nadwagi i otyłości istotne znaczenie mają również „regulatory” łaknienia, między innymi leptyna oraz grelina. Czynniki zaburzające ich wydzielanie mogą manipulować zachowaniami żywieniowymi, a przez to wpływać na nadmierne spożycie energii wraz z dietą. W badaniu na myszach, w którym użyto probiotyku wieloszczepowego VSL#3 zawierającego szczepy bakterii *Bifidobacterium breve*, *B. longum*, *B. infantis*, *Lactobacillus acidophilus*, *L. plantarum*, *L. paracasei*, *L. bulgaricus* i *Streptococcus thermophilus*, wykazano zmniejszenie łaknienia wśród badanych zwierząt, skorelowane z wydzielaniem AgRP oraz neuropeptydu Y w podwzgórzcu [22]. Miało to również związek z wydzielaniem leptyny. U myszy „germ-free” wykazano również, że niższe stężenia leptyny, cholecystokiny oraz innych hormonów głodu i sytości, które wpływają na pobieranie pokarmu, oddziałuje na sygnalizację nerwową nerwu błędnego [23].

Kolejnym zaburzeniem metabolicznym, w którego rozwoju ogromną rolę odgrywa nadmierna masa ciała, jest cukrzyca typu 2. Zwrócono więc uwagę na korelację pomiędzy mikroflorą jelitową, masą ciała a występowaniem cukrzycy typu 2 oraz insulinooporności. Wynik jednego z badań, przeprowadzonych w 2010 roku, udowodnił odmienny skład mikroflory jelitowej kobiet ze zdiagnozowaną cukrzycą typu 2 w porównaniu z kobietami zdrowymi [24]. U chorych kobiet obserwowano znaczący spadek zawartości bakterii *Firmicutes* oraz *Clostridia*. Dodatkowo określono znaczący wpływ stężenia glukozy na wzajemny stosunek bakterii rodzaju *Bacteroidetes* do *Firmicutes*. W innym badaniu Lam i wsp. [25] dowiedli, że nieprawidłowa mikroflora jelitowa może mieć znaczący udział w rozwoju insulinooporności oraz stłuszczenia wątroby [25]. We krwi i moczu badanych myszy obserwowano nieprawidłowe stężenie metabolitów związanych z przemianami

fosfatydylocholino. Dieta wysokotłuszczowa wpływała na przekształcenie choliny do hepatotoksycznych metyloamin. Z badań wynioskowano, że zmniejszona biodostępność choliny powoduje, że mikroflora jelitowa może uczestniczyć w patogenezie insulinooporności oraz stłuszczeniowego zapalenia wątroby.

Mikroflora jelitowa odgrywa też znaczącą rolę w obniżeniu stanu zapalnego organizmu. W badaniach Miyoshi i wsp. z 2014 roku [26] stwierdzono, że podaż szczepu *Lactobacillus gasseri* SBT2055 obniża stan zapalny w organizmie oraz zmniejsza akumulację tłuszczu w wątrobie — jest to zarówno powiązane z występowaniem otyłości jak również oporności na insulinę. Podobne wnioski uzyskano w badaniu irańskim dotyczącym korelacji pomiędzy mikroflorą jelitową a wydzielaniem IL-10 oraz IL-17. Jego wynik pokazał, że u osób przyjmujących wraz z pokarmem szczepu *Lactobacillus acidophilus* La5, *Bifidobacterium* BB12 oraz *Lactobacillus casei* DN001, po 8 tygodniach ich przyjmowania, bez zastosowania diety niskokalorycznej, stwierdzono znaczący wzrost wymienionej IL-10 oraz spadek stężenia IL-17 [27]. Spośród wszystkich uczestników badania największy wzrost IL-10, stwierdzono w grupie osób o BMI > 30 kg/m², w porównaniu z grupą spożywającą dietę niskokaloryczną niewzbogacaną bakteriami, co wskazywałoby na wpływ mikroflory jelitowej na obniżenie stanu zapalnego u osób otyłych. Mikroflora jelitowa nie tylko koreluje z nadmierną syntezą wolnych kwasów tłuszczowych, za uważa się jej związek z wydzielaniem leptyny, zapobieganiem cukrzycy typu 2 czy zaburzeniom lipidowym. Ma to znaczący związek z rozwojem otyłości.

WPŁYW STOSOWANEJ DIETY NA MIKROFLORĘ JELITOWĄ I ROZWÓJ OTYŁOŚCI

Wiadomo że do rozwoju nadwagi bądź otyłości przyczynia się nieprawidłowa, bogato-

energetyczna dieta. W 2006 roku przeprowadzono jednak badanie, w którym wykazano wpływ samych bakterii na zmianę masy ciała myszy. Przez okres 8 tygodni podawano otyłym gryzoniom szczep bakteryjny *Lactobacillus rhamnosus* PL60W. Zarówno grupa badana, jak i grupa przyjmująca placebo otrzymywały identyczną pod względem wartości kalorycznej dietę. W grupie myszy przyjmujących szczep *L.rhamnosus* PL60W wykazano spadek masy ciała oraz obniżenie wielkości komórek białej tkanki tłuszczowej w okolicach najądrzy i nerek. Wykazano również, że bakterie te wytwarzają sprzężony kwas linolowy (CLA, *conjugated linoleic acid*), który może przyczyniać się do obniżenia masy ciała [28].

W większości badań zwraca się jednak uwagę na wpływ bakterii jelitowych modulowanych dietą nisko- bądź wysokotłuszczową, na ukształtowanie mikroflory jelitowej oraz rozwój nadwagi lub otyłości. Wynik jednego z nich, przeprowadzonego w 2011 roku z wykorzystaniem szczepów *Bifidobacterium pseudocatenulatum* SPM1204, *B. longum* SPM1205 i *B. longum* SPM1207 wykazał, że u otyłych szczurów karmionych dietą bogatotłuszczową z wykorzystaniem wymienionych szczepów zaobserwowano spadek ogólnej masy ciała, masy tkanki tłuszczowej, stężenia cholesterolu całkowitego, LDL-cholesterolu, HDL-cholesterolu, stężenia triglicerydów, glukozy oraz leptyny, w porównaniu z grupą żywioną jedynie dietą bogatotłuszczową. We wnioskach wykazano korzystny wpływ bakterii szczepu *Bifidobacterium spp.*, na zmniejszenie ryzyka wystąpienia oraz leczenie otyłości [29].

Zwrócono uwagę również na wpływ innych szczepów bakteryjnych na rozwój oraz leczenie otyłości. Zbadano wpływ szczepu *Lactobacillus plantarum* 14 (LP14), na średnią wielkość adipocytów, myszy karmionych dietą bogatotłuszczową. Wykazano, że w przeciwieństwie do grupy placebo, otrzymującej dietę bogatotłuszczową bez

LP14, obniżona została średnia wielkość adipocytów, całkowite stężenie cholesterolu w surowicy krwi, stężenie leptyny oraz adiponektyny [30].

W 2015 roku przeprowadzono badanie, sugerując się korzystnym wpływem szczepu *Bifidobacterium breve* B-3 na masę ciała myszy z otyłością indukowaną wysokotłuszczową dietą. Badacze postanowili więc ocenić wpływ tego szczepu bakteryjnego na zmianę masy ciała otyłych ludzi. Do badania włączeni zostali ochotnicy, których BMI wahało się od 25 do 30 kg/m². Po 12 tygodniach badań zaobserwowano znaczne obniżenie masy tkanki tłuszczowej u pacjentów stosujących szczep bakteryjny *B. breve* B-3 [31]. Znaczące różnice wykazano również w stężeniach γ -glutamylotranspeptydazy (γ -GTP) oraz białka C-reaktywnego (CRP). Na tej podstawie wysunięto wnioski, iż *Bifidobacterium breve* B-3 może działać na hamowanie reakcji prozapalnych związanych z otyłością.

NOWE METODY CHIRURGICZNE WPŁYWAJĄCE NA MIKROFLORĘ JELITOWĄ I MASĘ CIAŁA

Sposobem leczenia otyłości olbrzymiej jest operacja bariatryczna. Faktem jest, że tego typu operacje (w przewadze zabiegi pomostowania), stosowane u pacjentów z otyłością olbrzymią powodują zmiany ekosystemów bakteryjnych w organizmie gospodarza. W badaniu z 2009 roku u pacjentów, którym po przeprowadzeniu operacji By-pass żołądka Roux-en-Y (RNYGB), podawano bakterie kwasu mlekowego *Lactobacillus*, stwierdzono dużo lepszą kontrolę mikroflory jelitowej, większą redukcję masy ciała oraz wyższe stężenie witaminy B₁₂, w przeciwieństwie do pacjentów, u których nie stosowano wymienionego rodzaju bakterii [32]. W innym badaniu, po zastosowanym zabiegu pomostowania udowodniono korzystny wpływ zmienionej mikroflory jelitowej na obniżenie masy ciała pacjentów [33]. W wyniku operacji, doszło

▶▶ Sposobem leczenia otyłości olbrzymiej jest operacja bariatryczna ◀◀

▶▶ Tego typu operacje (w przewadze zabiegi pomostowania), stosowane u pacjentów z otyłością olbrzymią powodują zmiany ekosystemów bakteryjnych w organizmie gospodarza ◀◀

do zwiększenia liczebności bakterii szczepu *Bacteroidetes*, a im wyższy był ich stosunek do bakterii rodzaju *Prevotella*, tym większy obserwowano spadek masy ciała u otyłych pacjentów. Dodatkowo, obserwowano znaczący spadek masy tkanki tłuszczowej. Innym, nowym zabiegiem przeprowadzanym od niedawna, jest transplantacja kału. W badaniach stwierdzono zmiany w masie ciała myszy „germ-free”, którym przeszczepiono kał myszy hodowanych w niesterylnych warunkach [34]. Powodowało to przyrost masy ciała oraz wzrost masy tkanki tłuszczowej u zwierząt hodowanych w warunkach sterylnych. To kolejny wniosek potwierdzający wpływ diety oraz składu mikroflory jelitowej na rozwój otyłości. W badaniu Vrieze i wsp. z 2012 roku wykazano, że transplantacja mikroflory jelitowej może być wykorzystywana w leczeniu zaburzeń metabolicznych i otyłości [35]. Po 6 tygodniach od przeprowadzonego zabiegu wykazano poprawę insulinowrażliwości wśród pacjentów badanej grupy. Dodatkowo, obserwowano zwiększenie różnorodności mikroflory jelitowej, głównie wzrost ilości bakterii *Roseburia intestinalis*. Zmiany mikroflory wskazują, że za poprawę insulinowrażliwości mogą odpowiadać bakterie biorące udział w metabolizmie maślanów. Przeszczepienie mikroflory jelitowej, jak wykazały wyniki przedstawionych badań, może mieć korzystny wpływ na leczenie otyłości, jak również zaburzeń metabolicznych, ściśle z nią związanych.

PROBIOTYKI I PREBIOTYKI JAKO CZYNNIKI MODULUJĄCE MIKROFLORĘ JELITOWĄ

W ostatnim czasie wzrosła liczba publikacji dotyczących korzystnego wpływu stosowania probiotyków na redukcję masy ciała. W rosyjskim badaniu z 2013 roku przedstawiono wpływ szczepu probiotycznego *Lactobacillus plantarum* TENSIA na masę ciała badanych [36]. Omówiono w nim wpływ niskokalorycznej diety oraz suple-

mentacji serem uzupełnionym o bakterie szczepu *L. plantarum* TENSIA na BMI oraz nadciśnienie tętnicze u otyłych pacjentów. Każdy pacjent z grupy badanej, przez 3 tygodnie otrzymywał po 50 g/dzień sera wzbogaconego w ten szczep. Wykazano, że spożywanie sera wzbogaconego powodowało obniżenie masy ciała, wskaźnika BMI oraz stężenia triglicerydów u otyłych pacjentów. Obniżenie wartości ciśnienia tętniczego oraz stężenia glukozy we krwi badanych, było podobne w grupie badanej oraz otrzymującej placebo. Zwrócono również uwagę na wpływ innych szczepów probiotycznych (między innymi *Lactobacillus gasseri* SBT2055), który może powodować zmniejszenie masy ciała, wskaźnika BMI, obwodu talii oraz tkanki tłuszczowej podskórnej i trzewnej [26].

Na niektóre procesy metaboliczne przebiegające w organizmie osób otyłych mogą korzystnie wpływać również prebiotyki. Wynik jednego z badań z 2015 roku, które określało wpływ spożycia prebiotyków (w formie inuliny) na masę ciała kobiet, wykazał wzrost ilości bakterii gatunku *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium pseudocatenulatum* i *Bifidobacterium adolescentis* w grupie stosującej inulinę, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo [37]. Dodatkowo stwierdzono obniżenie stężenia SCFA — octanu oraz propionianu w kale badanych kobiet z grupy stosującej prebiotyki. Wykazano również u tych kobiet lepszą tolerancję glukozy oraz mniejszą insulinoporność badaną według testu HOMA-IR. W badaniach zaznacza się dodatkowo wpływ stosowania symbiotyków na redukcję masy ciała. W jednym z nich podawano szczepu bakterii *Lactobacillus rhamnosus*, *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. bulgaricus*, *S. thermophilus*, *B. breve*, *B. longum* jako probiotyki oraz fruktooligosacharydy (FOS) jako prebiotyki. Wyniki pokazały, że w grupie dzieci z nadwagą i otyłością znacząco obniżyły się wartości wskaźnika BMI, WHR

oraz obwodu talii. Dodatkowo w badaniach krwi stwierdzono obniżenie stężenia triglicerydów, cholesterolu całkowitego oraz cholesterolu frakcji LDL [38].

PODSUMOWANIE

Większość badań nad czynnikami wpływającymi na rozwój bądź leczenie otyłości, przeprowadzanych w ostatnich latach, opiera się głównie na zwierzętach. Potrzebne są szczegółowe analizy określające wpływ poszczególnych szczepów bakteryjnych na rozwój bądź leczenie otyłości u ludzi, szukanie możliwości wykorzystania odpowiednich probiotyków (jedno- bądź wieloszczepowych) i/lub symbiotyków, które pozwolą na uzyskanie istotnych klinicznie wyników w zmniejszeniu masy ciała oraz poprawie parametrów metabolicznych. Ważne jest też określenie okresu czasu, w którym taka terapia powinna być prowadzona. Nadal brakuje randomizowanych badań na populacji ludzkiej jednoznacznie potwierdzających wpływ mikroflory jelitowej na rozwój poszczególnych chorób metabolicznych. Próby te budzą jednak ogromną nadzieję na lepsze zapobieganie oraz leczenie społeczeństwa w tak wielkim stopniu dotkniętego problemem nadwagi i otyłości.

PIŚMIENNICTWO:

1. Suchocka Z. Otyłość — przyczyny i leczenie. *Biul. Wydz. Farm. AMW* 2003; 1: 1–17.
2. Szczepaniak-Chichel L., Mastej M., Józwiak J. i wsp. Występowanie nadciśnienia tętniczego w zależności od masy ciała w populacji polskiej — badanie LIPIDOGRAM 2004. *Nadciśn. Tętn.* 2007; 11: 195–203.
3. World Health Organization (WHO). Obesity and overweight. Fact sheet, 2012, N°311.
4. Conroy K.P., Davidson I.M., Warnock M., Pathogenic obesity and nutraceuticals. *Proc. Nutr. Soc.* 2011; 70: 426–438.
5. Frank D.N., St Amand A.L., Feldman R.A. i wsp. Molecular — phylogenetic analyses of human gastrointestinal microbiota. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2007; 104: 13780–13785.
6. Marques T.M., Wall R., Ross R.P. i wsp. Programming infant gut microbiota: influence of dietary and environmental factors. *Curr. Opin. Biotechnol.* 2010; 21: 149–56.
7. Favier C.F., de Vos W.M., Akkermans A.D. Development of bacterial and bifidobacterial communi-

- ties in feces of newborn babies. *Anaerobe* 2003; 9: 219–229.
8. Liszt K., Zwieler 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.
9. Santacruz A., Marcos A., Wärnberg J. i wsp. Interplay between weight loss and gut microbiota composition in overweight adolescents. *Obesity* 2009; 17: 1906–1915.
10. Wu G.D., Chen J., Hoffmann C. i wsp. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science* 2011; 334: 105–108.
11. Walker A.W., Sanderson J.D., Churcher C. i wsp. High-throughput clone library analysis of the mucosa-associated microbiota reveals dysbiosis and differences between inflamed and non-inflamed regions of the intestine in inflammatory bowel disease. *BMC Microbiology* 2011; 11: 7.
12. Jernberg C., Löfmark S., Edlund C. i wsp. Long-term impacts of antibiotic exposure on the human intestinal microbiota. *Microbiology* 2010; 156: 3216–3223.
13. Sanz Y., Santacruz A., Gauffin P. Probiotics in the defense and metabolic balance of the organism gut microbiota in obesity and metabolic disorders. *Proc. Nutr. Soc.* 2010; 69: 434–441.
14. Schwiertz A., Taras D., Schäfer K. i wsp. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity* 2010; 18: 190–195.
15. Balamurugan R., George G., Kabeerdoss J. i wsp. Quantitative differences in intestinal *Faecalibacterium prausnitzii* in obese Indian children. *Br. J. Nutr.* 2010; 103: 335–338.
16. Armougom F., Henry M., Vialettes B. i wsp. Monitoring bacterial community of human gut Microbiota reveals an increase in *Lactobacillus* in obese patients and methanogens in anorexic patients. *PLoS One* 2009; 4: e7125.
17. 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.
18. Samuel B.S., Shaito A., Motoike T. i wsp. Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short-chain fatty-acid binding G protein-coupled receptor, Gpr41. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2008; 28: 105.
19. Yoo S.R., Kim Y.J., Park D.Y. i wsp. Probiotics *L. plantarum* and *L. curvatus* in combination alter hepatic lipid metabolism and suppress diet-induced obesity. *Obesity* 2013; 21: 2571–2578.
20. Lee D.K., Jang S., Baek E.H. i wsp. Lactic acid bacteria affect serum cholesterol levels, harmful fecal enzyme activity, and fecal water content. *Lipids Health Dis.* 2009; 8: 21.
21. Thomas C., Gioiello A., Noriega L. i wsp. TGR5-mediated bile acid sensing controls glucose homeostasis. *Cell Metab.* 2009; 10: 167–177.
22. Yadav H., Lee J.H., Lloyd J. i wsp. Beneficial metabolic effects of probiotics via butyrate-induced GLP-1 hormone secretion. *J. Biol. Chem.* 2013; 288: 25088–25097.
23. Duca F.A., Swartz T.D., Sakar Y. i wsp. Increased oral detection, but decreased intestinal signaling for fats

- in mice lacking gut microbiota. *PLoS ONE*; 2012; 7: e39748.
24. Larsen N., Vogensen F.K., van den Berg F.W. i wsp. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PLoS One* 2010; 5: e9085.
 25. Lam Y., Ha C., Campbell C. i wsp. Increased gut permeability and microbiota change associate with mesenteric fat inflammation and metabolic dysfunction in diet induced obese mice. *PLoS One* 2012; 7: e34233.
 26. Miyoshi M., Ogawa A., Higurashi S. i wsp. Anti-obesity effect of *Lactobacillus gasseri* SBT2055 accompanied by inhibition of pro-inflammatory gene expression in the visceral adipose tissue in diet-induced obese mice. *Eur. J. Nutr.* 2014; 53: 599–606.
 27. Zarrati M., Salehi E., Mofid V. i wsp. Relationship between probiotic consumption and IL-10 and IL-17 secreted by PBMCs in overweight and obese people. *Iran J. Allergy Asthma Immunol.* 2013; 12: 404–406.
 28. 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. *Biochimica et Biophysica Acta* 2006; 1761: 736–744.
 29. An H.M., Park S.Y., Lee do K. i wsp. Antiobesity and lipid-lowering effects of *Bifidobacterium* spp. in high fat diet-induced obese rats. *Lipids Health Dis.* 2011; 10: 116.
 30. Takemura N., Okubo T., Sonoyama K. *Lactobacillus plantarum* strain No. 14 reduces adipocyte size in mice fed high-fat diet. *Exp. Biol. Med.* 2010; 235: 849–856.
 31. Minami J., Kondo S., Yanagisawa N. i wsp. Oral administration of *Bifidobacterium breve* B-3 modifies metabolic functions in adults with obese tendencies in a randomised controlled trial. *J. Nutr. Sci.* 2015; 4: e17.
 32. Woodard G.A., Encarnacion B., Downey J.R. i wsp. Probiotics improve outcomes after Roux-en-Y gastric bypass surgery: a prospective randomized trial. *J. Gastrointest. Surg.* 2009; 13: 1198–1204.
 33. Ley R.E., Turnbaugh P.J., Klein S. i wsp. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006; 444: 1022–1023.
 34. Ridaura V.K., Faith J.J., Rey F.E. i wsp. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science* 2013; 341: 12412–12414.
 35. Vrieze A., Van Nood E., Holleman F. i wsp. Transfer of intestinal micro-biota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology* 2012; 143: 913–916. e7.
 36. Sharafedinov K.K., Plotnikova O.A., Alexeeva R.I. i wsp. Hypocaloric diet supplemented with probiotic cheese improves body mass index and blood pressure indices of obese hypertensive patients — a randomized double-blind placebo-controlled pilot study. *Nutr. J.* 2013; 12: 138.
 37. Salazar N., Dewulf E.M., Neyrinck A.M. i wsp. Inulin-type fructans modulate intestinal *Bifidobacterium* species populations and decrease fecal short-chain fatty acids in obese women. *Clin. Nutr.* 2015; 34: 501–507.
 38. Safavi M., Farajian S., Kelishadi R. i wsp. The effects of symbiotic supplementation on some cardio-metabolic risk factors in overweight and obese children. A randomized triple-masked controlled trial. *Int. J. Food, Sci. Nutr.* 2013; 64: 687–693.