

Typy mikroflory a ryzyko rozwoju choroby sercowo-metabolicznej — szansa na skuteczne przeciwdziałanie?

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Nilsson P.M. Microbiota patterns and risk of cardiometabolic disease — opportunities for intervention? *Arterial Hypertens.* 2016; 20 (1): 1–4.
DOI: 10.5603/AH.2016.0001. Należy cytować wersję pierwotną.

Streszczenie

U każdego człowieka istotny odsetek całkowitej masy ciała (1–2 kg) stanowi mikroflora fizjologiczna przewodu pokarmowego. Wyniki najnowszych badań, na podstawie mapowania mikrobiomu, wykazały, że u zdrowego człowieka bogactwo i różnorodność mikroflory przewodu pokarmowego są większe niż u osób otyłych lub też u pacjentów cierpiących na chorobę sercowo-metaboliczną, a nawet na długotrwałe nadciśnienie tętnicze; u tych osób stwierdza się florę odmienną i uboższą (dysbioza). Próba przeciwdziałania przez podaż niektórych składników żywieniowych, jak dieta śródziemnomorska czy nabiał, taki jak jogurt bogaty w kolonie *Lactobacillae*, dają nadzieję na uzyskanie poprawy funkcji narządów, poprawę metabolizmu i obniżenie ryzyka rozwoju choroby. Konieczne jest przeprowadzenie randomizowanych, kontrolowanych badań interwencyjnych mających na celu zbadanie hipotezy sugerującej możliwość uzyskania korzyści zdrowotnych przez podjęcie zewnętrznych działań modyfikujących dietę.

Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce 2016, tom 2, nr 1–2, strony: 1–4


od dziesiątek lat (nadciśnienie, zaburzenia lipidowe, palenie tytoniu, cukrzyca), ale w ostatnich latach wzrosło zainteresowanie nowymi markerami ryzyka, wśród których można przykładowo wymienić: oporność na insulinę, przewlekłe stany zapalne, albuminurię oraz zespół metaboliczny. Wspomniane czynniki ryzyka wpływają na nasilenie procesów patofizjologicznych prowadzących do uszkodzenia narządów docelowych (TOD, *target organ damage*), co wymiennie można przedstawić jako wynik trwającego wiele lat obciążenia czynnikami ryzyka, na przykład przerost lewej komory serca (LVH, *left ventricular hypertrophy*), usztywnienie naczyń tętniczych (zwiększona prędkość fali tętna; PWV, *increased puls wave velocity*), mikroalbuminuria i uszkodzenie istoty białej w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). We współczesnych wytycznych w zakresie zapobiegania chorobom układu sercowo-naczyniowego podjęto próbę oceny znaczenia wymienionych czynników ryzyka i wynikających z nich powikłań w praktyce klinicznej [1, 2].

Dodatni wywiad rodzinny w kierunku występowania chorób układu sercowo-naczyniowego wchodzi w skład wszystkich wytycznych i jest powszechnie badanym czynnikiem zwiększonego ryzyka, szczególnie jeśli pierwsze objawy choroby stwierdzono w młodym wieku, u krewnych pierwszego stopnia lub innych członków najbliższej rodziny [3]. Tłem epidemiologicznym jest wykazanie, że wiele chorób przewlekłych wydaje się kumulować w rodzinach, powodując wzrost ryzyka zachorowania zarówno u krewnych pierwszego, jak i drugiego stopnia [4]. Zjawisko to nazywane jest dziedzicznością chorób i tłumaczone wpływem czynników genetycznych przekazywanych transpokoleniowo lub też ze wspólnego środowiska, mimo że bardziej szczegółowe dane oraz mechanizmy prowadzące do rozwoju chorób nie

Wprowadzenie

W epidemiologii chorób układu sercowo-naczyniowego główne tradycyjne czynniki ryzyka są znane

Adres do korespondencji: Peter M. Nilsson, Professor, MD, PhD
Dept. Clinical Sciences, Lund University, IM Nilssons gata 32, 2nd floor,
Skåne University Hospital, Malmö, Sweden
e-mail: Peter.Nilsson@med.lu.se

 Copyright © 2016 Via Medica, ISSN 1428–5851

są znane. W praktyce klinicznej podczas konsultacji często zbiera się dane w kierunku „dodatniego” wywiadu rodzinnego, niemniej uzyskane informacje są często niedokładne, ze względu na brak świadomości, złe odtworzenie informacji i inne czynniki negatywnie wpływające na wartość udzielonych przez pacjenta odpowiedzi. Z tego powodu należy poszukiwać nowych metod, które pomogłyby w badaniach przesiewowych oraz w badaniach opartych na rejestrach medycznych, określić i zmierzyć wpływ obciążonego wywiadu rodzinnego na chorobę. Co więcej, ostatnie badania wykazały, że zastosowanie różnych skal ryzyka genetycznego takich stanów chorobowych, jak otyłość, cukrzyca typu 2 czy zawał serca, pozwalają jedynie wytłumaczyć niewielki odsetek stwierdzanej dziedziczności [5]. Tak więc nadal istnieje ogromny niedobór wiedzy, która pozwoliłaby wytłumaczyć zjawisko tak zwanej „brakującej dziedziczności” powyższych zaburzeń. Jeden z modeli mających na celu wytłumaczenie tego zjawiska opiera się na założeniu, że ocena interakcji między genami a środowiskiem i epigenetyka dostarczą nowych danych pozwalających wyjaśnić rolę dziedziczności w rozwoju tych zaburzeń, obok wpływu szeroko rozumianego wspólnego środowiska. Dziedzina ta jest nadal w niewielkim stopniu zbadana, dlatego też istnieje potrzeba uzyskania większej liczby danych z badań populacyjnych oraz rodzinnych i poprawy ich jakości dotyczących cech genetycznych (genotypowanie), jak również funkcji organizmu (fenotypowanie) oraz dotyczących stylu życia i zagrożeń środowiskowych. Szczególnie istotne jest wyjaśnienie genetycznych i niegenetycznych mechanizmów powodujących wczesne starzenie metaboliczne i sercowo-naczyniowe [6], jako modelu wczesnego rozwoju choroby w rodzinach z podwyższonym ryzykiem. Związki te są obecnie poddane ocenie w badaniu *The Malmö Offspring Study* (www.med.lu.se/mos) w południowej Szwecji. Badanie obejmuje mapowanie genów oraz zaawansowane fenotypowanie obejmujące trzy pokolenia rodzin. Dodatkowo przy użyciu formularza *on-line* i innych metod, przez 4 dni rejestrowane są dane dotyczące diety.

Typ mikroflory przewodu pokarmowego u osób zdrowych i chorych

Szczególnie ważne jest określenie roli *mikrobiomu*, ocenianego jako typ *mikroflory* (skład i zróżnicowanie bakterii w przewodzie pokarmowym, a także w jamie ustnej) i jego związku z przyjmowaną dietą, a także z profilem genetycznym gospodarza, w po-

wiązaniu z zaburzeniami metabolizmu, otyłością, naciśnieniem, funkcją naczyń i układu immunologicznego [7–10]. Badanie zostanie połączone z innymi dziedzinami mikrobiologii, technologii żywienia oraz innowacji w prowadzeniu prewencji. Przykładowo można tworzyć produkty należące do tak zwanej żywności funkcjonalnej, które będą dopasowane do profilu i potrzeb danej osoby, określonych w oparciu o szczegółowe osobiste profilowanie, na przykład o mapowanie genów bakterii pokarmowych (medycyna stratyfikowana).

Istotnym odkryciem — z punktu widzenia rodziny — jest wykazanie, że mikrobiom we wczesnych latach życia jest modyfikowany, w pierwszej kolejności przez mikrobiotę matki w trakcie ekspozycji potomstwa podczas porodu przez pochwę oraz w okresie noworodkowym [11]. W późniejszym okresie dzieciństwa i okresu nastoletniego jest on poddany wpływom mniej lub bardziej wspólnej flory bakteryjnej w środowisku rodzinnym wynikającym ze wspólnego mieszkania. Podejrzewa się, że typy mikrobioty, podobnie jak wzorce spożycia w diecie, mogą się kumulować w obrębie rodzin. Typ ten prawdopodobnie ulega czasowym modyfikacjom podczas podróży zagranicznych oraz podczas okresów leczenia antybiotykami, niemniej po bliżej nieokreślonym czasie najprawdopodobniej wraca do pierwotnego (zaprogramowanego) wzorca.

Biomarkery typów mikroflory zawartych w diecie mogą pozwolić przewidzieć przyszłe zdarzenia sercowo-naczyniowe

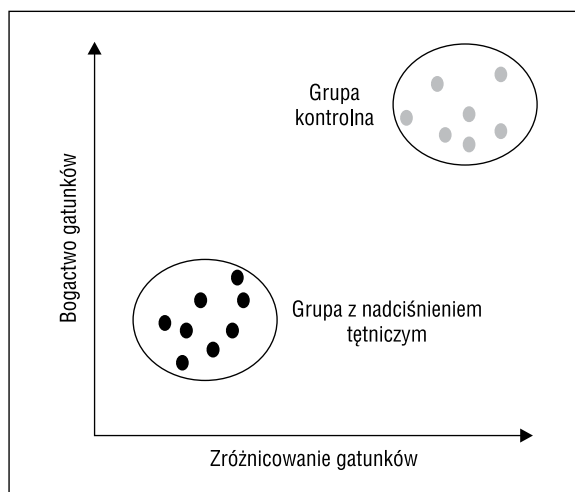
Niedawno odkryto specyficzny marker obecny w surowicy krwi, to jest proaterosklerotyczny metabolit tlenu N-trimetyloaminy (TMAO, *trimethylamine-N-oxide*) który odzwierciedla mikrobiom przewodu pokarmowego i pozwala przewidzieć zdarzenia sercowo-naczyniowe u zdrowych osób [12]. Marker TMAO pozwala również określić rokowanie u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, co może umożliwić modyfikację naturalnego przebiegu klinicznego [13]. Działania mające na celu modyfikację flory fizjologicznej dały obiecujące wyniki [14] i zostały uznane za potencjalny, nowy cel terapeutyczny w chorobach sercowo-naczyniowych. Takie działania powinny być oparte o szersze stosowanie dobrze opracowanych i zbadanych produktów żywności funkcjonalnej jako części ogólnie pojmowanego zdrowego stylu życia. Będzie to stanowiło ostateczny test oceniający zależność przyczynową pomiędzy typem mikrobiomu a chorobami oraz sprawdzający, czy związek ten może być odwracalny czy też nie, po zastosowaniu działań modyfikujących.

Typy mikroflory u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym

Związek pomiędzy typem mikroflory a nadciśnieniem tętniczym został udokumentowany zarówno w modelach zwierzęcych [15], jak i ludzkich [16, 17]. W jednym z najlepiej przeprowadzonych do tej pory badań, w dwóch modelach obejmujących szczury z nadciśnieniem i w jednej niewielkiej grupie pacjentów z nadciśnieniem, z próbek kału izolowano DNA bakterii w celu przeprowadzenia analizy bakteryjnego genomu [16]. Autorzy obserwowali istotny spadek bogactwa, zróżnicowania oraz stałości flory mikrobiotycznej u szczurów z samoistnym nadciśnieniem, czemu dodatkowo towarzyszył zwiększony odsetek szczepów *Firmicutes/Bacteroides*. Co więcej mikrobiota w małej grupie osób z nadciśnieniem tętniczym wykazywała podobny dysbiotyczny trend, ponieważ była mniej bogata i zróżnicowana niż u osobników z grupy kontrolnej oraz tych z odmiennym typem mikroflory niż u osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego. Podobne zmiany w składzie mikrobioty przewodu pokarmowego obserwowano w modelu szczurzym po przewlekłym wlewie angiotensyny II. Stwierdzono przede wszystkim zmniejszenie bogactwa i flory mikrobiotycznej i wzrost odsetka szczepów *Firmicutes/Bacteroides*. W omawianym modelu badano skuteczność podania doustnie antybiotyku (minocykliny) w celu odtworzenia flory mikrobiotycznej przewodu pokarmowego. Leczenie monocykliną pozwoliło nie tylko obniżyć wysokie ciśnienie krwi, ale również przywrócić równowagę flory mikrobiotycznej poprzez zmniejszenie proporcji dysbiotycznych i hipertensjogennych szczepów bakterii *Firmicutes/Bacteroides*. Tak więc przedstawiona obserwacja jasno wskazuje zależności pomiędzy wysokim ciśnieniem krwi a dysbiozą mikroflory przewodu pokarmowego zarówno w modelu zwierzęcym, jak i u ludzi z nadciśnieniem tętniczym [16]. Niemniej konieczne jest przeprowadzenie badań na większych grupach pacjentów, jak również włączenie do nich pacjentów z różnym czasem trwania nadciśnienia tętniczego i z różną częstością występowania TOD.

Czy możemy korzystnie wpływać na typ mikrobiomu przewodu pokarmowego?

Podjęmowano próby stosowania różnych działań dietetycznych wpływających na mikrobiotę w przewodzie pokarmowym u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. W jednej metaanalizie wykazano, że zwiększone spożycie produktów mlecznych, w tym jogurtu zawierającego szczepy bakterii *Lactobacillae*,



Rycina 1. Schematyczne przedstawienie typów mikroflory u pacjentów z nadciśnieniem w porównaniu do grupy kontrolnej. Próbkę pochodzące od pacjentów z nadciśnieniem tworzyły osobne skupisko i wykazywały istotny spadek bogactwa i zróżnicowanie gatunków flory w porównaniu ze zdrową grupą kontrolną. (Rycina została opracowana w oparciu o publikację Yang i wsp. *Hypertension* 2015; 65: 1331–1340. DOI: 10.1116/HYPERTENSIONAHA.115.05315

było związane ze zmniejszeniem tendencji do rozwijania się nadciśnienia w okresie obserwacji [18]. W innym badaniu wykazano, że owoce borówki amerykańskiej poddane fermentacji z bakteriami *L. plantarum* DSM 15313 produkującymi tannazę mają właściwości przeciwnadciśnieniowe i mogą zmniejszać ryzyko chorób sercowo-naczyniowych [19].

Wreszcie przeciwwzapalne właściwości diety śródziemnomorskiej pozwalają zrozumieć korzystny dla zdrowia i prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego efekt, możliwy do osiągnięcia po wdrożeniu tej diety [20], również poprzez zmianę typu flory jelitowej na bardziej korzystny [21]. W obliczu powyższych danych wydaje się, że modyfikowanie stanu mikroflory w przewodzie pokarmowym dietą może mieć istotny potencjał w działaniach prozdrowotnych [22].

Podsumowanie

Podsumowując, proces kumulowania się zaburzeń metabolicznych w rodzinach jest dobrze znanym, ale nadal nie w pełni wyjaśnionym zjawiskiem klinicznym. Czynniki genetyczne, nawet zbiorczo włączone w skalę oceny ryzyka genetycznego, pozwalają na wytłumaczenie jedynie mniejszości obserwowanych przypadków zwiększonego ryzyka rodzinnego dla chorób metabolicznych. Nowe odkrycia sugerujące związek pomiędzy mikroflorą przewodu pokarmowego a otyłością, cukrzycą typu 2 i stanami zwiększonego

ryzika sercowo-metabolicznego mogą pozwolić zrozumieć częściowo tę zwiększoną kumulację. Mikroflora jelitowa mogłaby częściowo być indukowana stosowaniem produktów tak zwanej żywności funkcjonalnej, prebiotyków i zdrowego stylu życia, co wpłynęłoby na efekt prewencyjny dla chorób sercowo-naczyniowych i metabolicznych. Dieta śródziemnomorska może mieć szczególne znaczenie dla uzyskania korzyści prozdrowotnych i należy zbadać jej związek z typami flory przewodu pokarmowego. W podobny sposób należałoby zbadać wpływ na zdrowie, wywierany poprzez modyfikacje flory przewodu pokarmowego, spożywania kiszonych warzyw (np. kiszona kapusta) bogatych w szczepy *Lactobacillae*, jak również nabiału, w tym naturalnego jogurtu.

Finansowanie: *The Malmö Offspring Study* (MOS) jest finansowany ze środków Rady Naukowej oraz Fundacji ds. Serca i Płuc.

Podziękowania: chciałbym podziękować Panu Profesorowi Marju Orho-Melander za owocne dyskusje na temat znaczenia typu mikroflory w zdrowiu i chorobie.

Piśmiennictwo

- Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR), ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2012; 33(13): 1635–1701, doi: [10.1093/eurheartj/ehs092](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs092), indexed in Pubmed: 22555213.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2013; 31(7): 1281–1357, doi: [10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc](https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc).
- Ranthe MF, Carstensen L, Oyen N, et al. Family history of premature death and risk of early onset cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60(9): 814–821, doi: [10.1016/j.jacc.2012.06.018](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.06.018), indexed in Pubmed: 22917005.
- Zöller B, Li X, Sundquist J, et al. Multiplex sibling history of coronary heart disease is a strong risk factor for coronary heart disease. *Eur Heart J*. 2012; 33(22): 2849–2855, doi: [10.1093/eurheartj/ehs161](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs161), indexed in Pubmed: 22719024.
- Scott RA, Langenberg C, Sharp SJ, et al. InterAct Consortium. The link between family history and risk of type 2 diabetes is not explained by anthropometric, lifestyle or genetic risk factors: the EPIC-InterAct study. *Diabetologia*. 2013; 56(1): 60–69, doi: [10.1007/s00125-012-2715-x](https://doi.org/10.1007/s00125-012-2715-x), indexed in Pubmed: 23052052.
- Nilsson PM, Boutouyrie P, Cunha P, et al. Early vascular ageing in translation: from laboratory investigations to clinical applications in cardiovascular prevention. *J Hypertens*. 2013; 31(8): 1517–1526, doi: [10.1097/HJH.0b013e328361e4bd](https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e328361e4bd), indexed in Pubmed: 23743805.
- Tremaroli V, Bäckhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature*. 2012; 489(7415): 242–249, doi: [10.1038/nature11552](https://doi.org/10.1038/nature11552), indexed in Pubmed: 22972297.
- Cox AJ, West NP, Cripps AW. Obesity, inflammation, and the gut microbiota. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015; 3(3): 207–215, doi: [10.1016/S2213-8587\(14\)70134-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70134-2), indexed in Pubmed: 25066177.
- Jose PA, Raj D. Gut microbiota in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2015; 24(5): 403–409, doi: [10.1097/MNH.0000000000000149](https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000149), indexed in Pubmed: 26125644.
- Kotsis V, Nilsson P, Grassi G, et al. WG on Obesity, Diabetes, the High Risk Patient, European Society of Hypertension. New developments in the pathogenesis of obesity-induced hypertension. *J Hypertens*. 2015; 33(8): 1499–1508, doi: [10.1097/HJH.0000000000000645](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000645), indexed in Pubmed: 26103132.
- El Aidy S, Hooiveld G, Tremaroli V, et al. The gut microbiota and mucosal homeostasis: colonized at birth or at adulthood, does it matter? *Gut Microbes*. 2013; 4(2): 118–124, doi: [10.4161/gmic.23362](https://doi.org/10.4161/gmic.23362), indexed in Pubmed: 23333858.
- Tang WH, Wang Z, Li XS, et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2013; 368(17): 1575–1584, doi: [10.1056/NEJMoa1109400](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1109400), indexed in Pubmed: 23614584.
- Tang WH, Wang Z, Fan Y, et al. Prognostic value of elevated levels of intestinal microbe-generated metabolite trimethylamine-N-oxide in patients with heart failure: refining the gut hypothesis. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64(18): 1908–1914, doi: [10.1016/j.jacc.2014.02.617](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.02.617), indexed in Pubmed: 25444145.
- Ettinger G, MacDonald K, Reid G, et al. The influence of the human microbiome and probiotics on cardiovascular health. *Gut Microbes*. 2014; 5(6): 719–728, doi: [10.4161/19490976.2014.983775](https://doi.org/10.4161/19490976.2014.983775), indexed in Pubmed: 25529048.
- Mell B, Jala VR, Mathew AV, et al. Evidence for a link between gut microbiota and hypertension in the Dahl rat. *Physiol Genomics*. 2015; 47(6): 187–197, doi: [10.1152/physiolgenomics.00136.2014](https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00136.2014), indexed in Pubmed: 25829393.
- Yang T, Santisteban MM, Rodriguez V, et al. Gut dysbiosis is linked to hypertension. *Hypertension*. 2015; 65(6): 1331–1340, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05315](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05315), indexed in Pubmed: 25870193.
- Kim S, Rodriguez V, Santisteban M, et al. 6B.07: HYPERTENSIVE PATIENTS EXHIBIT GUT MICROBIAL DYSBIOSIS AND AN INCREASE IN TH17 CELLS. *J Hypertens*. 2015; 33 Suppl 1: e77–e78, doi: [10.1097/01.hjh.0000467562.03337.a5](https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000467562.03337.a5), indexed in Pubmed: 26102930.
- Soedamah-Muthu SS, Verberne LDM, Ding EL, et al. Dairy consumption and incidence of hypertension: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Hypertension*. 2012; 60(5): 1131–1137, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.195206](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.195206), indexed in Pubmed: 22987924.
- Ahrén IL, Xu J, Önnings G, et al. Antihypertensive activity of blueberries fermented by *Lactobacillus plantarum* DSM 15313 and effects on the gut microbiota in healthy rats. *Clin Nutr*. 2015; 34(4): 719–726, doi: [10.1016/j.clnu.2014.08.009](https://doi.org/10.1016/j.clnu.2014.08.009), indexed in Pubmed: 25194632.
- Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al. PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013; 368(14): 1279–1290, doi: [10.1056/NEJMoa1200303](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1200303), indexed in Pubmed: 23432189.
- Del Chierico F, Vernocchi P, Dallapiccola B, et al. Mediterranean diet and health: food effects on gut microbiota and disease control. *Int J Mol Sci*. 2014; 15(7): 11678–11699, doi: [10.3390/ijms150711678](https://doi.org/10.3390/ijms150711678), indexed in Pubmed: 24987952.
- Cotillard A, Kennedy SP, Kong LC, et al. ANR MicroObes consortium. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature*. 2013; 500(7464): 585–588, doi: [10.1038/nature12480](https://doi.org/10.1038/nature12480), indexed in Pubmed: 23985875.