

Wojciech Marlicz¹, Lucyna Ostrowska², Igor Łoniewski³

¹Katedra i Klinika Gastroenterologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

²Zakład Dietetyki i Żywienia Klinicznego Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

³International Pharmaceutical Consulting sp. z o.o. sp.k.

Flora bakteryjna jelit i jej potencjalny związek z otyłością

Intestinal microbiota and its potential relationship with obesity

STRESZCZENIE

Powszechnie wiadomo, że otyłość jest wynikiem zachodzących w organizmie procesów pobierania, gromadzenia i wydatkowania energii. To dodatni bilans energetyczny sprawia, że nadmiar dostarczonej energii w postaci pokarmów płynnych, półpłynnych i stałych musi się zgromadzić w fizjologicznie zaprogramowanym do tego miejscu, czyli tkance tłuszczowej. Wyniki badań z ostatnich lat wykazały, że w procesach przyswajania pożywienia i regulacji procesów energetycznych istotną rolę odgrywają mikroorganizmy stanowiące florę jelitową. Obecnie często obserwuje się, że nawet stosowanie niskoenergetycznej diety niewiele pomaga w redukcji masy ciała. Jak się okazuje, przyczyną może być obecna w przewodzie pokarmowym flora bakteryjna, której skład zmienia się u otyłych osób.

W pracy przedstawiono postęp wiedzy na temat roli mikroflory jelitowej w patogenezie i leczeniu otyłości. Omówiono działania profilaktyczne i terapeutyczne polegające na modulacji mikroflory jelitowej za pomocą probiotyków i prebiotyków.

Słowa kluczowe: otyłość, mikroflora jelitowa, leczenie i profilaktyka, probiotyki, prebiotyki

Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii 2013, tom 9, nr 1, 20–28

ABSTRACT

The general notion is that obesity is the result of various metabolic processes including energy absorption, storage and consumption. Positive energy balance is a consequence of overconsumption of energy in the form of liquid, solid and semi-solid food, which is stored in genetically programmed place — fat tissue. There is a growing body of evidence that metabolic processes are strongly influenced and governed by intestinal microbiota. According to our observations, even patients who strictly adhere to and follow low caloric diets have difficulties to reduce body weight. As recently postulated, the answer might be in the gut microbiota, which is frequently disturbed in obese persons. In this review, we present recent advances on the role of intestinal microbiota in the pathogenesis of obesity.

We discuss current prophylactic and treatment modalities based on microbiota modulation with probiotics and prebiotics in overweight and obese people.

Key words: obesity, intestinal microbiota, treatment and prophylaxis, probiotics, prebiotics

Endocrinology, Obesity and Metabolic Disorders 2013, vol. 9, No 1, 20–28

Wstęp

Otyłość jest przewlekłą chorobą występującą w Polsce i na całym świecie. Jej częstość występowania stale się zwiększa, przybierając w krajach wysoko uprzemysłowionych rozmiary epidemii. W przeprowadzonym w ubiegłej dekadzie badaniu NATPOL PLUS oszacowano, że nadwaga dotyczy 33,5%, a otyłość 19% Polaków. Według opublikowanych w 2005 roku wyników badania

Adres do korespondencji: dr n. med. Wojciech Marlicz

Katedra i Klinika Gastroenterologii

Pomorski Uniwersytet Medyczny

ul. Unii Lubelskiej 1, 71–252 Szczecin

tel./faks: 91 425 33 11

e-mail: marlicz@hotmail.com

Copyright © 2013 Via Medica

Nadesłano: 31.10.2012

Przyjęto do druku: 29.01.2013

WOBASZ otyłość brzuszna dotyczyła 28% mężczyzn i 41% kobiet. Większość tkanki tłuszczowej jest zlokalizowana podskórnie (ok. 85%), natomiast trzewna tkanka tłuszczowa stanowi około 15%. Należy podkreślić, że tkanka tłuszczowa nie jest bezwładnym magazynem energii, ale aktywnym narządem endokrynnym, który wpływa na wiele procesów toczących się w organizmie, wydzielającym czynniki o działaniu autokrynnym, parakrynnym i endokrynnym. Należą do nich między innymi: leptyna, cytokiny i chemokiny, adiponektyna, składniki dopełniacza, inhibitor aktywatora plazminogenu typu 1 (PAI-1, *plasminogen activator inhibitor type 1*), białka układu renina–angiotensyna i rezystyna. Tkanka tłuszczowa stanowi także główny obszar metabolizmu hormonów płciowych i glukokortykosteroidów [1]. Trzewna tkanka tłuszczowa wpływa na powstawanie insulinooporności, nietolerancji glukozy, cukrzycy typu 2, nadciśnienia tętniczego i przedwczesnych chorób serca [2]. W powstawaniu otyłości udokumentowano rolę czynnika genetycznego, nie ulega jednak wątpliwości, że pierwotną przyczyną jest wpływ czynników zewnętrznych prowadzących do dodatniego bilansu energetycznego, przede wszystkim siedzący tryb życia i bogatoenergetyczna dieta, często wysokotłuszczowa. Czynniki środowiskowe oddziałujące na stan odżywienia mogą wywierać wpływ zarówno w okresie przed, jak i po urodzeniu. W pierwszym okresie są to stan odżywienia matki i płodu oraz warunki socjoekonomiczne rodziny. Nie bez znaczenia w przyroście masy ciała w późniejszym wieku pozostaje też sposób, w jaki dziecko przychodzi na świat. W świetle najnowszych badań uważa się, że cięcie cesarskie, w przeciwieństwie do porodu drogami natury, jest związane z 2-krotnie wyższym ryzykiem wystąpienia otyłości w wieku przedшкоlnym [3]. Podobne ryzyko wiąże się ze stosowaniem antybiotyków w okresie okołoporodowym [4]. W okresie pourodzeniowym istotną rolę w powstawaniu otyłości odgrywają: sposób karmienia niemowlęcia, nawyki żywieniowe rodziny, niekorzystne czynniki psychospołeczne, zmniejszona aktywność lub długotrwałe unieruchomienie dziecka. Sposób odżywiania się matki w czasie ciąży odgrywa istotną rolę w rozwoju tkanki tłuszczowej u płodu. W pierwszych 6 miesiącach życia pozapłodowego powiększa się jedynie objętość adipocytów, później również ich liczba [5]. Uważa się, że kolejnym czynnikiem środowiskowym wpływającym na występowanie nadwagi, a następnie otyłości u osób dorosłych jest stres. Wynika on ze współczesnego modelu życia i często skutkuje spożywaniem żywności w nadmiarze. Dotyczy to przede wszystkim spożywania tłuszczu, cukrów prostych, a także alkoholu. Ponadto stres wpływa na aktywność osi podwzgórze–przysadka–kora nadnerczy, przyczyniając się do wzmożonego

uwalniania kortykosteroidów. Kortyzol powoduje wzrost stężenia wolnych kwasów tłuszczowych w osoczu (jako rezultat nasilonej lipolizy w wewnątrzbrzuszej tkance tłuszczowej) [6]. Opisane wyżej czynniki wpływają także na stan mikroflory jelitowej, której znaczenie w powstawaniu zaburzeń metabolicznych budzi coraz większe zainteresowanie i jest przedmiotem licznych opracowań i doniesień naukowych.

Mikroflora jelitowa

Mikroflora jelitowa ma podstawowe znaczenie w procesie trawienia, czyli pozyskiwania energii z pożywienia. Odpowiada za fermentację niestrawionych składników pokarmu oraz śluzu wytworzonego przez nabłonek jelitowy. Ze względu na pełnienie licznych i bardzo złożonych funkcji, znacznej masy (1–1,5 kg) oraz połączeń funkcjonalnych z innymi organami często określa się ją mianem narządu bakteryjnego [7]. Genom bakteryjny (tzw. mikrobiom), który 100-krotnie przekracza liczbę genów gospodarza, udostępnia liczne enzymy, szlaki metaboliczne oraz odgrywa ważną rolę w regulacji układu immunologicznego [8]. Przewód pokarmowy osób dorosłych jest zasiedlony głównie przez bakterie beztlenowe, takie jak: *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Clostridium*, *Lactobacterium* i różne ziarniaki gram-dodatnie. Bakterie tlenowe, głównie *Enterococcus* i *Enterobacteriaceae*, stanowią mniejszość mikroflory jelitowej. Skład flory przewodu pokarmowego jest inny u każdego człowieka (tak jak linie papilarne) i można go określić, wykonując badania molekularne. Typowe badania mikrobiologiczne, polegające na hodowlach *in vitro*, nie mają w tym przypadku praktycznie żadnego zastosowania. W kontekście zaburzeń metabolicznych należy rozważyć następujące funkcje mikroflory jelitowej: jej udział w trawieniu pokarmów i przyswajaniu energii, rolę w utrzymaniu „szczelności” błony śluzowej i bariery jelitowej, wpływ na uogólnioną reakcję zapalną oraz wpływ na metabolizm ksenobiotyków, czyli przyjmowanych leków. Wymienione funkcje odgrywają istotną rolę w powstawaniu otyłości i zaburzeń metabolicznych oraz ich konsekwencji zdrowotnych.

Trawienie pokarmów i przyswajanie energii

Udział mikroflory jelitowej w trawieniu wydaje się oczywisty. Jednak cały czas bez odpowiedzi pozostaje pytanie o to, jaki skład bakterii w przewodzie pokarmowym chroni, a jaki sprzyja powstawaniu zaburzeń

metabolicznych. Badania doświadczalne służące ocenie troficznej funkcji mikroflory prowadzi się na gnotobiotycznych myszach *germ free*, które są wolne od wszystkich wykrywalnych mikroorganizmów i pasożytów. Przeszczep mikroflory jelitowej takim myszom powoduje otyłość i insulinooporność [9]. Obserwacje te potwierdzają rolę mikroflory w pozyskiwaniu energii z pożywienia. Transplantacja mikroflory myszom *germ free* od myszy otyłych powoduje większy przyrost masy ciała niż w przypadku przeszczepienia mikroflory od myszy szczupłych. Obserwowano także efektywniejsze przyswajanie energii z diety oraz większą zawartość bogatoenergetycznych krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFA, *short chain fatty acids*) w przewodzie pokarmowym myszy otyłych [10]. Ponadto skład mikroflory jelitowej jest odmienny u otyłych gryzoni w porównaniu ze szczupłymi (mniejsza ilość *Bacteroidetes* i większa *Firmicutes*) [11]. Reasumując, flora jelitowa bierze udział w rozkładaniu wielkocząsteczkowych składników diety, wchłanianiu mikroelementów, fermentacji substancji niepodlegających trawieniu, wchłanianiu elektrolitów oraz wzroście i różnicowaniu nabłonka przewodu pokarmowego, co gwarantuje prawidłowe zużycie energii w mięśniach, przemianę glukozy w wątrobie oraz formowanie tkanki tłuszczowej [12–14]. Ponadto mikroorganizmy jelitowe dostarczają enzymy zaangażowane w utylizację niestrawionych węglowodanów, rozkład cholesterolu i syntezę witamin z grup B i K oraz aminokwasów, na przykład lizyny i treoniny [12–14]. Mikroflora bierze także udział w metabolizmie kwasów żółciowych [15].

Jaki zatem skład bakteryjnej flory jelitowej jest najodpowiedniejszy, by zachować równowagę przemian metabolicznych? Wydaje się, że podstawowym kryterium jest jej różnorodność. Różnorodna i pozbawiona bakterii patogennych flora jelitowa sprzyja prawidłowym przemianom metabolicznym, a dysbioza, czyli zaburzenie jakościowe, ilościowe i funkcjonalne dotyczące mikroorganizmów jelitowych, sprzyja zaburzeniom metabolicznym i przyczynia się do powstawania otyłości oraz zespołu metabolicznego [16–18].

Dysbioza

Wiele czynników żywieniowych może prowadzić do zaburzenia składu mikroflory jelitowej i wywoływać dysbiozę. Najważniejsze to dieta bogatotłuszczowa, wysokobiałkowa oraz uboga w błonnik pokarmowy [19]. Typowa tak zwana dieta zachodnia, bogata w tłuszcz i cukier, bardzo szybko prowadzi do zaburzenia składu mikroflory jelitowej. Inne przyczyny dysbiozy to przyjmowanie leków — antybiotyków, niesteroidowych

leków przeciwzapalnych oraz inhibitorów pompy protonowej [20–22]. Przewlekły stres oraz zakażenia przewodu pokarmowego także są przyczyną dysbiozy [23]. U osób z nadwagą występuje zaburzenie stosunku *Bacteroidetes/Firmicutes* [24]. Dieta bogatobiałkowa i ubogowęglowodanowa prowadzi do niedoboru bifidobakterii [25]. U osób otyłych w przewodzie pokarmowym zaczyna dominować rodzaj bakterii gram-dodatnich — *Mollicutes*, które bardzo wydajnie pozyskują energię z pożywienia.

Dysbioza i zaburzenia metaboliczne

Dysbioza wpływa na układy immunologiczny i hormonalny, homeostazę energetyczną organizmu oraz metabolizm lipidów. Ponadto prowadzi do zaburzenia prawidłowej struktury i funkcji bariery jelitowej [26], której uszkodzenie może spowodować przenikanie mikroorganizmów do organizmu i wywołać przewlekły stan zapalny. Wykazano nawet obecność bakterii z rodzaju *Mollicutes* w różnych tkankach i narządach organizmu myszy poddanych diecie indukującej otyłość [27]. W stolcu osób otyłych stwierdza się większą ilość SCFA [25]. Połączenia ściste (*tight junctions*), szczelinowe (*gap junctions*) oraz desmosomy zapewniają integralność enterocytów. Dysbioza upośledza syntezę białek zonuliny 1 i okludyny — ważnych elementów strukturalnych połączeń ścistych (*tight junctions*). Powoduje to funkcjonalne uszkodzenie integralności błony śluzowej przewodu pokarmowego i „przesiákanie” przez nią wielu antygenów oraz innych szkodliwych substancji. Spośród toksyn dostających się do organizmu bardzo toksyczny jest lipopolisacharyd (LPS, *lipopolysaccharide*) — endotoksyna będąca składnikiem zewnętrznej błony komórkowej osłony bakterii gram-ujemnych i cyjanobakterii bytujących w przewodzie pokarmowym.

Lipopolisacharyd oraz SCFA uczestniczą w wielu niekorzystnych dla organizmu procesach metabolicznych [28]:

- aktywują receptor wiążący białko G (GPR, *G protein-coupled receptor*) 41, co indukuje wydzielanie peptydu YY (PYY, *peptide YY*) i spowalnia pasaż jelitowy, zwiększając pozyskiwanie energii;
- zwiększają magazynowanie tłuszczu poprzez zmniejszenie ekspresji inhibitora lipazy lipoproteinowej (FIAF, *fasting-induced adipose factor*) [19];
- stymulują GPR 43 w adipocytach, co zwiększa różnicowanie receptorów aktywowanych przez proliferatory peroksysomów gamma (PPAR γ , *peroxisome proliferator-activated receptor gamma*), aktywują układ endokannabinoidów oraz białko ostrej fazy — SAA3 (*serum amyloid A3 protein*), a także zmniejszają lipolizę; procesy te prowadzą do rozwoju tkanki tłuszczowej;

- przywrócenie flory jelitowej myszom gnotobiotycznym powoduje wzrost aktywności białka wiążącego sekwencję odpowiedzi na węglowodany (ChREBP, *carbohydrate responsive element binding protein*) i SREBP-1 (*sterol responsive element binding protein 1*), które kontrolują karboksylazę koenzymu A (ACC, *acetyl-CoA carboxylase*) oraz syntetazę kwasów tłuszczowych (FAS, *fatty acid synthase*), nasilających wątrobową lipogenezę *de novo* [29];
- hamują aktywność kinazy proteinowej aktywowanej przez AMP (AMPK, *AMP-activated protein kinase*), co prowadzi do zmniejszenia oksydacji kwasów tłuszczowych w wątrobie i mięśniach oraz ich odkładania w tkance tłuszczowej [30];
- aktywują prozapalny układ endokannabinoidów [28];
- LPS prowadzi do przewlekłego uogólnionego zapalenia, które oddziałuje niekorzystnie na metabolizm; w wątrobie LPS nasila stłuszczenie oraz indukuje insulinooporność; tkanka tłuszczowa jest infiltrowana przez makrofagi, a mięśnie są pozbawione możliwości utylizacji glukozy.

Z powyższych danych wynika, że endotoksemia upośledza zużycie energii w organizmie i stymuluje rozwój tkanki tłuszczowej. Dysbioza wywołuje więc dwa niekorzystne zjawiska: z jednej strony następuje zwiększenie pozyskiwania energii z pożywienia (np. niektóre myszy z otyłością uwarunkowaną genetycznie mają geny kodujące enzymy, które niezwykle sprawnie trawią polisacharydy) [31], a z drugiej zmniejszona jest utylizacja. Sytuacja ta prowadzi do paradoksalnego „niedożywienia”, które zmusza chorego do dostarczania organizmowi coraz większej ilości energii wykorzystywanej jednak głównie do budowy tkanki tłuszczowej.

Dysbioza i przewlekły stan zapalny

Otyłość, insulinooporność oraz rozwój cukrzycy typu 2 są związane z procesem zapalnym (ogólnoustrojowym oraz dotyczącym tkanki tłuszczowej) [32, 33]. Bakterie jelitowe gram-ujemne zawierają LPS oraz peptydoglikany o właściwościach prozapalnych. Kolonizacja myszy *germ-free* bakteriami *Escherichia coli* powoduje zwiększoną infiltrację tkanki tłuszczowej makrofagami oraz nasilone wydzielanie cytokin [34]. Wyniki badań doświadczalnych oraz klinicznych wykazują bezpośredni związek LPS z insulinoopornością, cukrzycą oraz prozapalnymi zmianami w tkance tłuszczowej [33]. Dieta bogatotłuszczowa powoduje wzrost stężenia LPS w surowicy krwi u myszy [35] i ludzi [36, 37]. Dwie hipotezy stanowią próbę wytłumaczenia tego zjawiska: według pierwszej LPS przedostaje się do krwi w chylomikronach [38], a według drugiej

w wyniku zwiększonej przepuszczalności jelit [39], która ma ścisły związek z takimi zaburzeniami metabolicznymi, jak cukrzyca typu 2, otyłość trzewna oraz stłuszczenie wątroby [40, 41]. Częsteczki LPS wykazują powinowactwo do receptora Toll-podobnego 4 (TLR4, *Toll-like receptor 4*), a bakteryjne peptydoglikany — do receptora NOD (*nucleotide-binding oligomerization domain*). Oba receptory należą do grupy receptorów rozpoznających wzorce molekularne (PRR, *pattern recognition receptors*), które wiążą się z cząsteczkami mikroorganizmów (MAMP, *microbe-associated molecular patterns*). Budowa tych cząsteczek tylko nieznacznie się zmieniła w drodze ewolucji, dlatego określa się je jako cząsteczki o konserwowanej ewolucyjnie budowie. Są to elementy układu odporności wrodzonej, nieswoistej (*innate immunity*), których pobudzenie aktywuje kaskadę sygnałów prozapalnych [42–44]. Aktywacja receptora TLR4 w makrofagach myszy karmionych dietą bogatotłuszczową odpowiada za hiperinsulinemię oraz insulinooporność [44]. Układ odporności nieswoistej może też wpływać na skład flory jelitowej. Myszy pozbawione TLR5 mają zmienioną florę bakteryjną i cechy zespołu metabolicznego [46], a transplantacja ich mikroflory powoduje podobne zmiany u myszy gnotobiotycznych. Lipopolisacharyd oraz peptydoglikany mogą być także rozpoznawane przez kompleksy białkowe określane jako inflamosomy [47], których aktywacja prowadzi do wydzielania cytokin zapalnych (np. interleukiny 1β i interleukiny 18) oraz może uczestniczyć w powstawaniu chorób metabolicznych, takich jak otyłość, cukrzyca typu 2 i miażdżyca [33]. Aktywowane przez ligandy pochodzenia bakteryjnego (głównie LPS i DNA) TLR4 i TLR9 biorą także udział w powstawaniu zaburzeń metabolicznych oraz niealkoholowego stłuszczenia wątroby (NAFLD, *non-alcoholic fatty liver disease*) i niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby (NASH, *non-alcohol-induced steatohepatitis*). Endotoksemia związana z dysbiozą wywołuje też inne niekorzystne następstwa. W tkance tłuszczowej gromadzą się makrofagi przeładowane LPS. W wyniku tego dochodzi do nadmiernej produkcji cytokin prozapalnych przez adipocyty i komórki żerne, zmniejszonej syntezy adiponektyny oraz zwiększonego wydzielania prozapalnej leptyny i rezystyny [46, 48]. Insulinooporność wiąże się ze zwiększoną produkcją insuliny i nieprawidłowym przekazywaniem sygnału, któremu towarzyszy zwiększone (nasilone) wydzielanie somatomedyn oraz insulinopodobnych czynników wzrostu (*insulin-like growth factor*) — IGF-1 i IGF-2, stymulujących proliferację komórkową poprzez wpływ na procesy apoptozy i ekspresję białek regulujących cykl komórkowy. Z kolei osoby z mutacją receptora

dla czynnika wzrostu w wątrobie i brakiem krążącego, czynnego białka IGF-1, tak zwane karły Larona, nie chorują na cukrzycę ani nowotwory [49].

Modulacja mikroflory jelitowej — znaczenie w profilaktyce i leczeniu

Mając na uwadze przedstawione wyżej informacje, oczywista jest konieczność przeprowadzenia badań interwencyjnych, które powinny dać odpowiedź na pytanie, czy modulacja flory bakteryjnej przewodu pokarmowego może przynieść korzyści chorym z zespołem metabolicznym, cukrzycą i otyłością. W badaniach na zwierzętach z dysbiozą połączoną z defektami wrodzonej odpowiedzi immunologicznej wykazano, że modulacja mikroflory jelitowej chroni je przed wystąpieniem zaburzeń metabolicznych, takich jak otyłość, stłuszczenie wątroby i cukrzyca typu 2, lub powoduje ich ustąpienie [46]. W trwającym 6 tygodni badaniu oceniano, jaki wpływ na gospodarkę metaboliczną ma transplantacja mikroflory od osób szczupłych osobom otyłym. Interwencja taka w krótkim czasie nie wpływała na masę ciała, ale skutkowała obniżeniem stężenia triglicerydów w surowicy krwi oraz zmniejszeniem insulinooporności. Dodatkowo, posługując się technikami biologii molekularnej, oceniano ilościowy i jakościowy skład stolca pacjentów poddawanych transplantacji. Na podstawie wyników tego pilotażowego badania zainicjowano program, w którym obserwacje potrwały dłużej — co najmniej kilka miesięcy [50]. Mimo zachęcających wyników należy zwrócić uwagę, że omawiana metoda nie jest w pełni przebadana pod względem bezpieczeństwa stosowania, jest skomplikowana, droga oraz nieakceptowana przez wielu chorych z powodów „estetycznych”. Z tego powodu duże nadzieje wiąże się z modyfikacją mikroflory jelitowej za pomocą nowoczesnych preparatów pre- i probiotycznych, będących łatwym uzupełnieniem codziennej diety.

Prebiotyki

Prebiotyki, takie jak fruktooligosacharydy i inulina, są to niepodlegające trawieniu związki, które stymulują wzrost i aktywność szczepów bakterii w jelitach i stanowią źródło energii dla komórek nabłonka jelitowego oraz bakterii probiotycznych przewodu pokarmowego. Ich obecność w przewodzie pokarmowym reguluje wydzielanie SCFA, stymuluje wydzielanie cytokin przeciwzapalnych w kępkach Peyera oraz peptydów

glukagonopodobnych (*glucagon-like peptides*) — GLP-1 i GLP-2 [51]. Białka te biorą udział w regulacji gospodarki tłuszczowej i cukrowej organizmu oraz uwrażliwiają tkanki na działanie insuliny. Ponadto GLP-2 pobudza produkcję białek (zonuliny 1 i okludyny) uszczelniających barierę jelitową [52]. Dodatkowo prebiotyki zwiększają wytwarzanie ochronnej mucyny, która zapewnia prawidłową utylizację oraz usuwanie z organizmu toksyn pochodzenia komórkowego i bakteryjnego. Poza tym wpływają one na wydzielanie hormonów sytości i zapobiegają nadmiernemu łaknieniu [53]. Dotychczas przeprowadzono zaledwie kilka badań klinicznych, w których oceniano skuteczność stosowania prebiotyków (arabinoksylanu i inuliny) w profilaktyce i leczeniu otyłości oraz zaburzeń metabolicznych, takich jak cukrzyca typu 2, zaburzona tolerancja glukozy i NASH [53–57]. Lu i wsp. [54] badali działanie arabinoksylanu w randomizowanym badaniu klinicznym przeprowadzonym metodą krzyżową (*cross-over*) u 15 chorych na cukrzycę typu 2, którzy przez 5 tygodni spożywali chleb i ciastka zawierające 14% arabinoksylanu lub placebo. Obserwowano korzystny wpływ prebiotyku na gospodarkę węglowodanową. Interwencja nie wpływała na tłuszczową masę ciała, ciśnienie tętnicze ani na stężenie lipidów w surowicy krwi. W kolejnym badaniu Garcia i wsp. [55] oceniali efektywność suplementacji arabinoksylanu w dawce 15 g/dobę u 11 pacjentów z zaburzoną tolerancją glukozy. Badanie typu *cross-over*, przeprowadzone metodą pojedynczo ślepej próby i kontrolowane placebo, trwało 6 tygodni. Obserwowano zmniejszenie glikemii na czczo oraz po posiłku, obniżenie stężenia triglicerydów we krwi, a także poposiłkowego stężenia greliny. Nie stwierdzono wpływu arabinoksylanu na stężenia leptyny, adiponektyny, insuliny, rezystyny oraz wolnych kwasów tłuszczowych. Parnell i Reimer [56] badali wpływ przyjmowania oligofruktozy (21 g/d. przez 12 tygodni) na różne parametry metaboliczne u chorych ze wskaźnikiem masy ciała (BMI, *body mass index*) ponad 25 kg/m². To randomizowane badanie przeprowadzono metodą podwójnie ślepej próby kontrolowanej placebo. Wykazano, że suplementacja diety oligofruktozą powodowała zmniejszenie masy ciała oraz poprawiała gospodarkę węglowodanową. Jednocześnie w przypadku stosowania oligofruktozy obserwowano obniżone stężenie greliny oraz podwyższone stężenie PYY, co może wyjaśniać zmniejszone łaknienie (pod wpływem oligofruktozy). Luo i wsp. [57] w badaniu przeprowadzonym z udziałem 10 chorych na cukrzycę typu 2 nie stwierdzili wpływu podawania krótkołańcuchowych fruktanów na masę ciała oraz różne parametry metaboliczne. Randomizowane

badanie typu *cross-over*, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby kontrolowanej placebo, trwało 4 tygodnie. Daubioul i wsp. [58] oceniali skuteczność terapii oligofruktozą w dawce 16 g/dobę u chorych z nadwagą i NAFLD. To randomizowane badanie typu *cross-over*, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby kontrolowanej placebo, trwało 8 tygodni i obejmowało 7 chorych. Oligofruktoza powodowała zmniejszenie aktywności aminotranferazy asparaginianowej oraz obniżenie insulinemii na czczo. Interwencja nie wpłynęła na stężenie glukozy ani lipidów. Chociaż uzyskane wyniki są obiecujące, to jednak — ze względu na krótkotrwałe obserwacje (12 tygodni) oraz małą liczebność badanych grup (7–48 pacjentów) — trudno się wypowiedzieć o przydatności stosowania prebiotyków w leczeniu zaburzeń metabolicznych i otyłości, aczkolwiek mechanizm działania oraz ogólne właściwości prozdrowotne prebiotyków sugerują, że mogą być one wartościowym uzupełnieniem leczenia dietetycznego i behawioralnego u osób z takimi zaburzeniami.

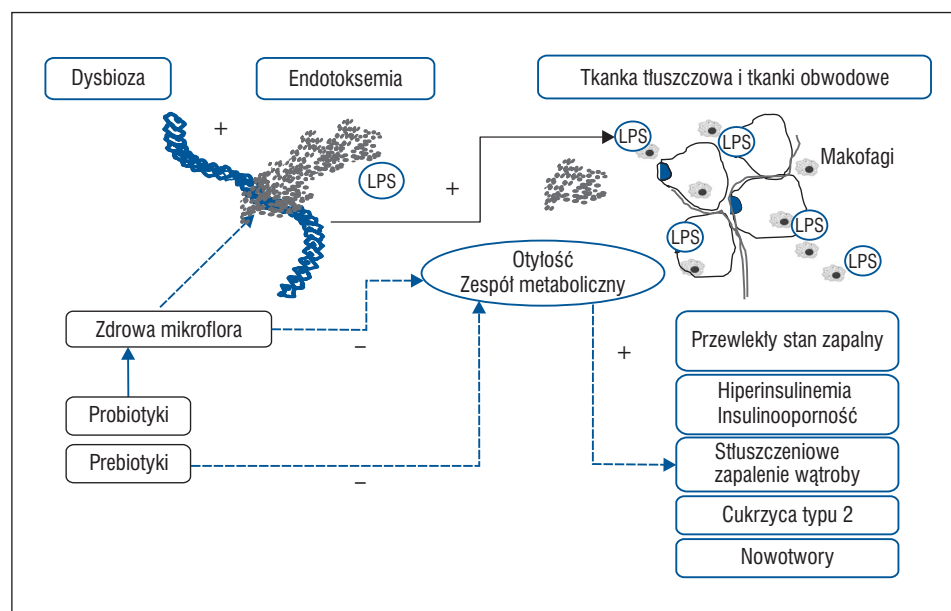
Probiotyki

Probiotyki, czyli żywe bakterie wywierające **korzystny** wpływ na zdrowie człowieka, zapewniają zróżnicowaną, dobrze funkcjonującą mikroflorę jelitową, która gwarantuje optymalne odzyskiwanie energii z pożywienia i jej magazynowanie w organizmie. Przyjmowanie probiotyków moduluje mikroflorę jelitową poprzez zwiększenie liczby bakterii z rodzaju bifidobakterii i pałeczek kwasu mlekowego. Dzięki temu poprawie ulegają działanie i szczelność bariery jelitowej, co prowadzi do ograniczenia wewnętrznej toksemii oraz reakcji zapalnej w organizmie, a w konsekwencji — insulinowrażliwość oraz gospodarka węglowodanowa i lipidowa. Zastosowanie probiotyków w celu redukcji masy ciała może wydawać się jednak kontrowersyjne. Probiotyki są wykorzystywane od ponad 30 lat w hodowli zwierząt w celu zwiększenia ich masy ciała [59], a ich stosowanie w żywieniu niemowląt wpływa korzystnie na rozwój i przyrost masy ciała dzieci [60]. Million i wsp. [60] przeprowadzili metaanalizę badań doświadczalnych i klinicznych, w których oceniano wpływ różnych pałeczek kwasu mlekowego na masę ciała. Zaobserwowano, że podawanie *Lactobacillus acidophilus* powoduje zwiększenie masy ciała zarówno u zwierząt, jak i u ludzi. Stosowanie *Lactobacillus fermentum* i *Lactobacillus ingluviei* wiązało się z przyrostem masy ciała zwierząt. Natomiast podawanie *Lactobacillus plantarum* powodowało zmniejszenie masy ciała u zwierząt,

a *Lactobacillus gasseri* — zarówno u zwierząt, jak i u ludzi. Na podstawie tych obserwacji należy stwierdzić, że — tak jak w innych przypadkach — działanie probiotyków jest swoiste dla danego szczepu i ich zastosowanie powinno być poprzedzone specyficznymi dla szczepu badaniami klinicznymi. Dotychczas opublikowano wyniki tylko dwóch randomizowanych badań klinicznych, w których oceniano skuteczność stosowania probiotyków w leczeniu nietolerancji glukozy i/lub cukrzycy [61] oraz nadwagi i otyłości trzewnej [62]. W pierwszym badaniu oceniano wpływ podawania szczepu *Lactobacillus acidophilus* NCFM na insulinowrażliwość oraz na odpowiedź na obciążenie endotoksyną LPS u 45 osób bez zaburzeń oraz z zaburzeniami tolerancji glukozy lub chorych na cukrzycę typu 2 [61]. Przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, randomizowane, kontrolowane placebo badanie trwało 4 tygodnie. Dziennie podawano 10^{10} CFU bakterii probiotycznych, które poprawiły wrażliwość na insulinę i nie wpłynęły na ogólnoustrojową odpowiedź zapalną. W drugim badaniu [62] oceniano wpływ *Lactobacillus gasseri* SBT2055 (10^{10} CFU/d.) na parametry antropometryczne 87 pacjentów z BMI 24,2–37,0 kg/m² i otyłością trzewną. Badanie to trwało 12 tygodni i spełniało wymogi medycyny opartej na faktach (EBM, *evidence-based medicine*). Stwierdzono, że podawanie probiotyku powoduje zmniejszenie masy ciała, BMI, obwodu talii i bioder oraz obniżenie zawartości tłuszczu trzewnego i w tkance podskórnej.

Inne sytuacje, w których zastosowanie probiotyków może być korzystne u chorych z zespołem metabolicznym, cukrzycą i otyłością, to chirurgia bariatryczna oraz antybiotykoterapia. Antybiotyki są też osłonowo stosowane przy zabiegach bariatrycznych. Oba **sposoby** leczenia prowadzą do ciężkiej dysbiozy [63, 64]. Przyjmowanie probiotyków przez pacjentów poddawanych operacji z utworzeniem by-passa żołądkowego *Roux-en-Y* wzmacnia efekt odchudzający po operacji bariatrycznej [65]. Uproszczony schemat oddziaływania probiotyków i prebiotyków w zaburzeniach metabolicznych przedstawiono na rycinie 1.

Nie bez znaczenia pozostają też postać i formuła, w jakiej są przyjmowane bakterie probiotyczne. Najbardziej znanym nośnikiem bakterii probiotycznych są produkty mleczne (jogurty). Jednakże krótki termin spożycia oraz wymóg przechowywania tych produktów w lodówce nie zapewniają optymalnej liczby korzystnych dla zdrowia bakterii. Ponadto producenci nie zawsze podają liczbę kolonii zawartych w opakowaniu. Poza tym zwraca się uwagę na szkodliwy wpływ tłuszczów zawartych w mleku, które poprzez oddziaływanie na syntezę niektórych



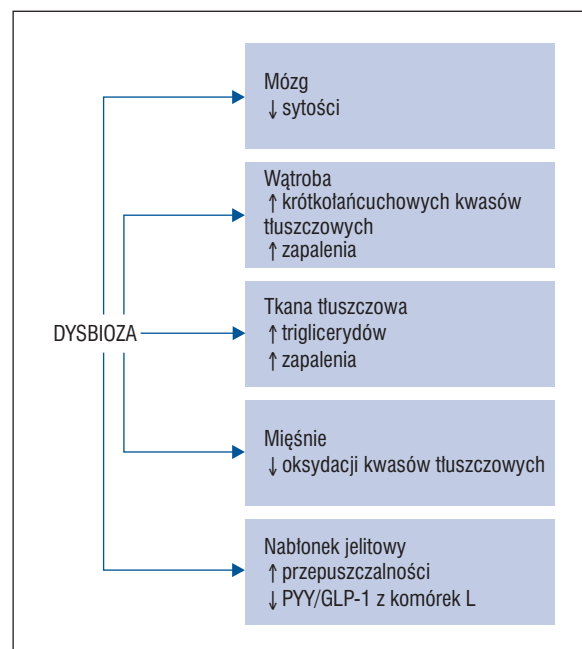
Rycina 1. Uproszczony schemat oddziaływania probiotyków i prebiotyków w zaburzeniach metabolicznych. Zaburzenia mikroflory jelitowej (dysbioza) prowadzą do upośledzenia bariery jelitowej i endotoksemii, która wywołuje przewlekły stan zapalny w tkance tłuszczowej i tkankach obwodowych, w czego wyniku dochodzi do zaburzeń gospodarki metabolicznej, otyłości i związanych z nią powikłań. Probiotyki i prebiotyki, między innymi poprzez wzmocnienie bariery jelitowej, mogą zmniejszać endotoksemię i ograniczać związaną z nią patologiczną kaskadę zdarzeń; LPS — lipopolisacharyd

enzymów wątrobowych, wywołują dysbiozę [66]. Wydaje się zatem, że optymalną i bezpieczną formą podawania probiotyków są liofilizaty dostępne w postaci kapsułek lub sasetek.

Na podstawie badań doświadczalnych i klinicznych bardzo interesująca wydaje się perspektywa podawania probiotyków wieloszczepowych, wielogatunkowych w połączeniu ze związkami prebiotycznymi. Takie wielopoziomowe działanie może przynieść najlepsze efekty u chorych z otyłością i zaburzeniami metabolicznymi. Oczywiście potwierdzenie tej hipotezy wymaga przeprowadzenia dobrze zaplanowanych badań klinicznych.

Podsumowanie

Mikroflora jelitowa odgrywa istotną rolę w powstawaniu otyłości i związanych z nią zaburzeń metabolicznych. Dieta bogatotłuszczowa i ubogobłonnikowa, a także stres i mała aktywność fizyczna są ważnymi czynnikami niekorzystnie modulującymi ekosystem bakterii jelitowych, prowadzącymi do dysbiozy i nasilonej endotoksemii. Zjawiska te są przyczyną mobilizacji układu immunologicznego, zwłaszcza w jelicie i tkance tłuszczowej trzewnej, wywołując przewlekły stan zapalny organizmu i insulinooporność. W konsekwencji dochodzi do rozwoju wielu schorzeń o podłożu metabolicznym, tj. cukrzycy typu 2, NAFLD



Rycina 2. Wpływ dysbiozy na procesy metaboliczne związane z powstawaniem otyłości (źródło [33]); PYY — peptyd YY; GLP-1 — glukagonopodobny peptyd typu 1

i otyłości (ryc. 2). Z tego względu uzupełnienie działań profilaktycznych i terapeutycznych o modulację mikroflory jelitowej za pomocą probiotyków i prebiotyków jest szczególnie istotne, zwłaszcza u osób z nieprawi-

dłową wartością BMI i towarzyszącymi zaburzeniami metabolicznymi. Współczesny świat i sposób, w jaki funkcjonuje w nim człowiek, sprawiają, że występowanie zaburzeń składu oraz funkcji bakterii jelitowych

jest powszechne. Wszelkie interwencje sprzyjające odbudowie prawidłowo funkcjonującej flory bakteryjnej z pewnością przyniosą wymierne korzyści zdrowotne i ekonomiczne.

Piśmiennictwo

- Kershaw E., Flier J.: Adipose tissue as an endocrine organ. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89: 2548–2556.
- Dagenais G., Yi Q., Mann J. i wsp.: Prognostic impact of body weight and abdominal obesity in women and men with cardiovascular disease. *Am. Heart J.* 2005; 149: 54–60.
- Huh S., Rifas-Shiman S., Zera C. i wsp.: Delivery by cesarean section and risk of obesity in preschool age children: a prospective cohort study. *Arch. Dis. Child.* 2012; 97: 610–616.
- Shanahan F.: The gut microbiota — a clinical perspective on lessons learned. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2012; 9: 609–614.
- Tatoń J.: Zarys patogenezy otyłości. *Pol. Tyg. Lek.* 1995; supl. 1: 3–10.
- Szostak W.: Zaburzenia metaboliczne w nadwadze i otyłości. *Med. Dypl.* 2000; wyd. spec.: 12–16.
- O'Hara A., Shanahan F.: The gut flora as a forgotten organ. *EMBO* 2006; 7: 688–693.
- Feeney A., Sleator R.: The human gut microbiome: the guest in the machine. *Future Microbiol.* 2012; 7: 1235–1237.
- Blaut M., Klaus S.: Intestinal microbiota and obesity. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2012; 209: 251–273.
- Turnbaugh P., Ley R., Mahowald M. i wsp.: An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006; 444: 1027–1031.
- Ley R., Bäckhed F., Turnbaugh P. i wsp.: Obesity alters gut microbial ecology. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2005; 102: 11 070–11 075.
- Gill S., Pop M., Deboy R. i wsp.: Meta-genomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science* 2006; 312: 1355–1359.
- Hooper L., Midtvedt T., Gordon J.: How host-microbial interactions shape the nutrient environment of the mammalian intestine. *Ann. Rev. Nutr.* 2002; 22: 283–307.
- Tehrani A., Nezami B., Gewirtz A. i wsp.: Obesity and its associated disease: a role for microbiota? *Neurogastroenterol. Motil.* 2012; 24: 305–311.
- Ridlon J., Kang D., Hylemon P.: Bile salt biotransformations by human intestinal bacteria. *J. Lipid. Res.* 2006; 47: 241–259.
- Canı P., Delzenne N.: Gut microflora as a target for energy and metabolic homeostasis. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 2007; 10: 729–734.
- Canı P., Bibiloni R., Knäuf C. i wsp.: Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes* 2008; 57: 1470–1481.
- Canı P., Neyrinck A., 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.
- Tilg H., Moschen A., Kaser A.: Obesity and the microbiota. *Gastroenterology* 2009; 136: 1476–1483.
- Jernberg C., Löfmark S., Edlund C. i wsp.: Long-term impacts of antibiotic exposure on the human intestinal microbiota. *Microbiology* 2010; 156: 3216–3223.
- Mäkituokko H., Tiihonen K., Tynkynen S. i wsp.: The effect of age and non-steroidal anti-inflammatory drugs on human intestinal microbiota composition. *Br. J. Nutr.* 2010; 103: 227–234.
- Yoshikawa I., Nagato M., Yamasaki M. i wsp.: Long-term treatment with proton pump inhibitor is associated with undesired weight gain. *World J. Gastroenterol.* 2009; 15: 4794–4798.
- Marlicz W., Zawada I., Starzyńska T.: Irritable bowel syndrome-irritable bowel or irritable mind? *Pol. Merk. Lek.* 2012; 32: 64–69.
- Zhang H., DiBaise J., Zuccolo A. i wsp.: Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2009; 106: 2365–2370.
- Schwiertz A., Taras D., Schäfer K. i wsp.: Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity* 2010; 18: 190–195.
- 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.
- Wirostko E., Johnson L., Wirostko B.: Ulcerative colitis associated chronic uveitis. Parasitization of intraocular leukocytes by mollicute-like organisms. *J. Submicrosc. Cytol. Pathol.* 1990; 22: 231–239.
- Delzenne N., Neyrinck A., Bäckhed F. i wsp.: Targeting gut microbiota in obesity: effects of prebiotics and probiotics. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2011; 7: 639–646.
- Segawa S., Wakita Y., Hirata H. i wsp.: Oral administration of heat-killed *Lactobacillus brevis* SBC8803 ameliorates alcoholic liver disease in ethanol-containing diet-fed C57BL/6N mice. *Int. J. Food Microbiol.* 2008; 128: 371–377.
- Bäckhed F., Manchester J., Semenkovich C. i wsp.: Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2007; 104: 979–984.
- Gordon J.: A genomic view of our symbiosis with members of the gut microbiota. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2005; 40 (supl. 1): S28.
- Osborn O., Olefsky J.: The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. *Nat. Med.* 2012; 18: 363–374.
- Tremaroli V., Bäckhed F.: Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature* 2012; 489: 242–249.
- Caesar R., Reigstad C., Bäckhed H. i wsp.: Gut-derived lipopolysaccharide augments adipose macrophage accumulation but is not essential for impaired glucose or insulin tolerance in mice. *Gut* 2012; 61: 1701–1707.
- Canı P., Amar J., Iglesias M. i wsp.: Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007; 56: 1761–1772.
- Amar J., Burcelin R., Ruidavets J. i wsp.: Energy intake is associated with endotoxemia in apparently healthy men. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008; 87: 1219–1223.
- Erridge C., Attina T., Spickett C. i wsp.: A high-fat meal induces low-grade endotoxemia: evidence of a novel mechanism of postprandial inflammation. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007; 86: 1286–1292.
- Ghoshal S., Witta J., Zhong J. i wsp.: Chylomicrons promote intestinal absorption of lipopolysaccharides. *J. Lipid. Res.* 2009; 50: 90–97.
- Vijay-Kumar M., Aitken J., Carvalho F. i wsp.: Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking Toll-like receptor 5. *Science* 2010; 328: 228–231.
- Gummesson A., Carlsson L., Stortien L. i wsp.: Intestinal permeability is associated with visceral adiposity in healthy women. *Obesity* 2011; 19: 2280–2282.
- Amar J., Serino M., Lange C. i wsp.: Involvement of tissue bacteria in the onset of diabetes in humans: evidence for a concept. *Diabetologia* 2011; 54: 3055–3061.
- Amar J., Chabo C., Waget A. i wsp.: Intestinal mucosal adherence and translocation of commensal bacteria at the early onset of type 2 diabetes: molecular mechanisms and probiotic treatment. *EMBO Mol. Med.* 2011; 3: 559–572.
- Schertzer J., Tamrakar A., Magalhães J. i wsp.: NOD1 activators link innate immunity to insulin resistance. *Diabetes* 2011; 60: 2206–2215.
- Saberi M., Woods N., de Luca C. i wsp.: Hematopoietic cell-specific deletion of Toll-like receptor 4 ameliorates hepatic and adipose tissue insulin resistance

- in high-fat-fed mice. *Cell Metab.* 2009; 10: 419–429.
45. Strowig T., Henao-Mejia J., Elinav E. i wsp.: Inflammasomes in health and disease. *Nature* 2012; 481: 278–286.
 46. Tilg H., Kaser A.: Adiponectin and JNK: metabolic/inflammatory pathways affecting gastrointestinal carcinogenesis. *Gut* 2009; 58: 1576–1577.
 47. GarciaA., Steiniger J., Reich S. i wsp.: Arabinoxylan fibre consumption improved glucose metabolism, but did not affect serum adipokines in subjects with impaired glucose tolerance. *Horm. Metab. Res.* 2006; 38: 761–766.
 48. Park J., Scherer P.: Leptin and cancer: from cancer stem cells to metastasis. *Endocr. Relat. Cancer* 2011; 18: C25–C29.
 49. Leslie M.: Genetics and disease. Growth defect blocks cancer and diabetes. *Science* 2011; 331: 837.
 50. Vrieze A., Van Nood E., Holleman F. i wsp.: Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology* 2012; 143: 913–916.
 51. Cani P., 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.
 52. Klinder A., Pool-Zobel B., Gleis M.: Effekte von Probiotika, Präbiotika und Synbiotika auf Dickdarntumoren. W: Bischoff S. (red.): Probiotika, Präbiotika und Synbiotika. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York 2009: 247–248.
 53. De Vrese M., Schrezenmeier J.: Probiotics, prebiotics, and synbiotics. *Adv. Biochem. Eng. Biotechnol.* 2008; 111: 1–66.
 54. Lu Z., Walker K., Muir J. i wsp.: Arabinoxylan fibre improves metabolic control in people with type II diabetes. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2004; 58: 621–628.
 55. GarciaA., Steiniger J., Reich S. i wsp.: Arabinoxylan fibre consumption improved glucose metabolism, but did not affect serum adipokines in subjects with impaired glucose tolerance. *Horm. Metab. Res.* 2006; 38: 761–766.
 56. Parnell J., Reimer R.: Weight loss during oligofructose supplementation is associated with decreased ghrelin and increased peptide YY in overweight and obese adults. *Am. J. Clin. Nutr.* 2009; 89: 1751–1759.
 57. Luo J., Van Yperselle M., Rizkalla S. i wsp.: Chronic consumption of short-chain fructooligosaccharides does not affect basal hepatic glucose production or insulin resistance in type 2 diabetics. *J. Nutr.* 2000; 130: 1572–1577.
 58. Daubioul C., Horsmans Y., Lambert P. i wsp.: Effects of oligofructose on glucose and lipid metabolism in patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2005; 59: 723–726.
 59. Fuller R.: Probiotics in man and animals. *J. Appl. Bacteriol.* 1989; 66: 365–378.
 60. Million M., Angelakis E., Paul M. i wsp.: Comparative meta-analysis of the effect of *Lactobacillus* species on weight gain in humans and animals. *Microb. Pathog.* 2012; 53: 100–108.
 61. Andreassen A., 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.
 62. 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.
 63. Kootte R., Vrieze A., Holleman F. i wsp.: The therapeutic potential of manipulating gut microbiota in obesity and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes. Metab.* 2012; 14: 112–120.
 64. Aron-Wisniewsky J., Doré J., Clement K.: The importance of the gut microbiota after bariatric surgery. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2012; 9: 590–598.
 65. Woodard G., Encarnacion B., Downey J. i wsp.: Probiotics improve outcomes after Roux-en-Y gastric bypass surgery: a prospective randomized trial. *J. Gastrointest. Surg.* 2009; 13: 1198–1204.
 66. Sartor R.: Diet promotes dysbiosis and colitis in susceptible hosts. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2012; 9: 561–562.