

Received: 2012.07.24  
Accepted: 2013.10.28  
Published: 2014.01.24

## Rola flory jelitowej w patogenezie otyłości

### The role of gut microbiota in the pathogenesis of obesity

Agnieszka Żak-Gołąb<sup>1</sup>, Magdalena Olszanecka-Glinianowicz<sup>2</sup>, Piotr Kocetał<sup>2</sup>,  
Jerzy Chudek<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Zakład Patofizjologii, Katedra Patofizjologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

<sup>2</sup>Zakład Promocji Zdrowia i Leczenia Otyłości Katedry Patofizjologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

#### Streszczenie

Otyłość jest chorobą rozwijającą się w następstwie długotrwałego dodatniego bilansu energetycznego. W ostatnich latach zwrócono uwagę, że skład bakteryjny flory jelitowej, może być czynnikiem wpływającym na bilans energetyczny ustroju i sprzyjającym gromadzeniu tłuszczu. Wydaje się, że bakterie jelitowe mogą wpływać na bilans energetyczny gospodarza poprzez kilka mechanizmów, takich jak: nasilenie procesów fermentacyjnych niestrawionych polisacharydów i pozyskiwanie dodatkowej energii z porcji pokarmowej, zmniejszanie ekspresji w nabłonku jelitowym czynnika Fiaf (fasting-induced adipocyte factor) hamującego aktywność jelitowej lipazy lipoproteinowej oraz stymulowanie wydzielania peptydu YY zwalniającego pasaż jelitowy.

Uważa się również, że zmieniony skład flory jelitowej może być jednym z czynników indukujących układową reakcję zapalną u otyłych, która jest ważnym ogniwem patogenetycznym powikłań otyłości, m.in. zaburzeń lipidowych, nadciśnienia tętniczego i cukrzycy typu 2.

Jednak wyniki dotychczasowych badań są niejednoznaczne. Wiele z nich przeprowadzonych na modelu zwierzęcym nie znalazło potwierdzenia w badaniach z udziałem ludzi. Rozbieżności te mogą być wynikiem różnego składu diety, składu fizjologicznej bakteryjnej flory jelitowej oraz metodyki zastosowanej w poszczególnych badaniach.

W artykule dokonano przeglądu aktualnej literatury dotyczącej potencjalnej roli bakteryjnej flory jelitowej w patogenezie otyłości.

**Słowa kluczowe:** otyłość • flora jelitowa • stan zapalny

#### Summary

Obesity is a disease that develops as a result of long-term positive energy balance. In recent years, the influence of gut microflora composition, as a potential factor affecting the energy balance and contributing to fat accumulation, has been studied. It seems that bacteria can affect host energy balance through several mechanisms, such as increased fermentation of undigested polysaccharides and obtaining extra energy from the portion of food, reduced expression of FIAF (fasting-induced adipocyte factor) in the enterocytes with inhibitory activity towards intestinal lipoprotein lipase, and the increased release of peptide YY that slows the intestinal motility.

It is also believed that changes in the composition of gut microflora may be one of the factors that induce systemic microinflammation in the obese, an important link in the pathogenesis of obesity related complications, including dyslipidaemia, hypertension and type 2 diabetes.

|                       |   |
|-----------------------|---|
|                       | <p>However, the results of previous studies are inconclusive. Many of them have been carried out in an animal model and were not confirmed in studies involving humans. These discrepancies may be due to different composition of the diet, distinct physiological gut microflora and the methodology used in these studies.</p> <p>The present article reviews the current literature on the potential role of gut microflora in the pathogenesis of obesity.</p> |
| <b>Key words:</b>     | <b>obesity • gut microbiota • inflammation</b>  |
| <b>Full-text PDF:</b> | <a href="http://www.phmd.pl/fulltxt.php?CID=1086419">http://www.phmd.pl/fulltxt.php?CID=1086419</a>   |
| <b>Word count:</b>    | 2523  |
| <b>Tables:</b>        | –   |
| <b>Figures:</b>       | –   |
| <b>References:</b>    | 58  |

**Adres autorki:** dr n. med. Agnieszka Żak-Gołąb, Zakład Patofizjologii, Katedra Patofizjologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, ul. Medyków 16, 40-752 Katowice; e-meil: agzak@poczta.onet.pl

**Wykaz skrótów:** **Fiaf** – czynnik tkankowy indukowany głodem (fasting-induced adipocyte factor), **GLP-1** – glukagonopodobny peptyd 1 (glucagon like peptide 1), **GLP-2** – glukagonopodobny peptyd typu 2 (glucagon like peptide 2), **Gpr41 i Gpr43** – receptory 41 i 43 wiążące białko G (G-protein-coupled receptors 41 and 43), **IL-6** – interleukina 6 (interleukin 6), **LPS** – lipopolisacharyd (Lipopolysaccharide), **NLR** – nucleotide oligomerization domain-like receptor, **SCFA** – krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (short chain fatty acids), **NF-κB** – kompleks stymulujący czynnik jądrowy – κB, **NOD** – like receptors, **PRRs** – receptory wrażliwe na różne fragmenty patogenów (pattern recognition receptors), **PYY** – peptyd jelitowy (peptide YY), **TNF-α** – czynnik martwicy nowotworów-α (tumor necrosis factor alpha), **TLR** – receptor Toll – podobny (Toll-like receptor).

## WSTĘP

Otyłość jest chorobą o złożonej etiologii obejmującej czynniki genetyczne, środowiskowe oraz psychospołeczne. W większości przypadków za przyrost masy ciała odpowiada nieadekwatna do wydatku energetycznego ilość energii pobranej z pokarmem. Obserwowano jednak, że część osób w populacji jest mniej podatna na przyrost masy ciała i rozwój zaburzeń metabolicznych mimo spożywania podobnej diety [34,50]. Dlatego powstała hipoteza, że w rozwoju otyłości i jej powikłań uczestniczą dodatkowe mechanizmy.

Wyniki badań przeprowadzonych w ostatnich latach sugerują, że jednym z takich mechanizmów może być zmieniony skład fizjologicznej mikroflory jelitowej [11], który mógłby być ogniwem łączącym wpływ czynników genetycznych, środowiskowych i reakcji układu immunologicznego.

## SKŁAD I ROLA FIZJOLOGICZNEJ MIKROFLORY JELITOWEJ

Przewód pokarmowy człowieka zasiedla około 1000 gatunków bakterii, a ich liczba jest znacznie zróżnicowana w poszczególnych odcinkach jelita (od 10<sup>4</sup> CFU/ml w jelicie cienkim do 10<sup>12</sup> CFU/ml w jelicie grubym) [41,58]. Zróżnicowany jest również jej skład: w jeli-

cie cienkim dominują Gram-ujemne bakterie tlenowe, natomiast jelito grube zasiedlone jest głównie przez Gram-dodatnie i Gram-ujemne bakterie beztlenowe [7]. Techniki biologii molekularnej pozwoliły również na wykazanie, że w różnych częściach jelita występują różne podtypy tego samego gatunku bakterii [23]. Łączny genom bakterii (mikrobiom) zasiedlających jelita jest sto razy większy od genomu człowieka [11].

Z wszystkich bakterii jelitowych 98% stanowią rodzaje *Bacteroides* (23%) i *Firmicutes* (64%) (*Ruminococcus*, *Clostridium*, *Peptostreptococcus*, *Lactobacillus*, *Enterococcus*), *Proteobacteria* (8%) i *Actinobacteria* (3%) [8,9]. Mikroflora jelitowa zawiera również niewielki odsetek jednokomórkowych *Methanobrevibacter smithii*, wytwarzających metan, należących do archeowców (prokariotycznych organizmów o budowie odmiennej od bakterii) [26].

Rola bakterii komensalnych zasiedlających przewód pokarmowy nie została dotychczas w pełni poznana. Wykazano, że uczestniczą one we wzroście i dojrzewaniu enterocytów oraz komórek nabłonka jelita grubego, wpływają na funkcję układu immunologicznego i motorykę przewodu pokarmowego, biorą udział w rozkładzie toksyn i karcynogenów oraz syntezie witamin [5,39]. Uczestniczą również w procesie fermentacji niestrawionych składników pokarmowych i wchłanianiu elektro-

litów i soli mineralnych. Proces fermentacji (rozkładu) niestrawionych resztek pokarmowych zachodzi głównie z udziałem bakterii z rodzaju *Bacteroides* i *Firmicutes* i jest źródłem krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFA – short chain fatty acids) – propionowego i octowego, które po wchłonięciu, są dodatkowym źródłem energii pokarmowej. Kwas propionowy jest substratem w procesie glukoneogenezy wątrobowej oraz lipogenezy w tkance tłuszczowej, natomiast kwas octowy jest substratem w syntezie cholesterolu [56].

W pionierskich badaniach przeprowadzanych zarówno na zwierzętach, jak i z udziałem ludzi wykazano, że u otyłych zaburzony jest stosunek *Bacteroides* do *Firmicutes*, na korzyść tego drugiego rodzaju. Natomiast redukcja masy ciała powoduje wzrost udziału bakterii *Bacteroides* w fizjologicznej mikroflorze jelitowej proporcjonalny do liczby utraconych kilogramów [24,35,37,45]. Jednak wyniki badań Fureta i wsp. wskazują, że nie jest to efekt redukcji masy ciała *per se*, ale zmian składu diety i ograniczenia poboru kalorii [24]. Częściowym zaprzeczeniem hipotezy dotyczącej wpływu diety na skład jelitowej flory bakteryjnej i potwierdzeniem jego związku z masą ciała mogą być prospektywne obserwacje Kalliomakiego i wsp. [32], którzy analizowali skład mikroflory jelitowej u sześciu- i dwunastomiesięcznych niemowląt. U tych, u których w wieku 7 lat stwierdzono nadwagę i otyłość mikroflora jelitowa w okresie niemowlęcym zawierała mniej bakterii z rodziny *Bacteroides* oraz więcej bakterii *Staphylococcus aureus*. Jednak nie pozwalają one na wykluczenie wpływu składników pokarmowych na mikroflorę jelitową kolonizującą jelita już we wczesnym dzieciństwie, ponieważ ten aspekt nie był analizowany.

Należy podkreślić, że wyniki dotychczasowych badań nie pozwalają na jednoznaczne określenie przyczyny zwiększenia udziału *Firmicutes* w fizjologicznej mikroflorze jelitowej u osób otyłych. Choćby wyniki badań przedstawionych wyżej, a także innych sugerują, że obniżenie udziału *Bacteroides* w florze jelitowej jest wynikiem składu diety i nadmiernej podaży energii [24,37]. Obserwowano również, że zastosowanie zarówno diety niskotłuszczowej, jak i niskowęglowodanowej powodowało wzrost liczby kolonii *Bacteroides* w kale [37].

Jednak nie we wszystkich badaniach, w tym własnych, obserwowano powyższe zaburzenia składu mikroflory jelitowej u osób otyłych [21,33], a niektórzy badacze stwierdzili wręcz zwiększony udział *Bacteroides* w mikroflorze jelitowej osób otyłych [21,48]. Ponadto Collado i wsp. wykazali przewagę *Bacteroides* w jelitowej florze bakteryjnej kobiet ciężarnych, u których obserwowano szybki przyrost masy ciała [16]. Wydaje się, że zgodnie z wynikami badań Schwierza i wsp. może to być spowodowane zwiększonym wytwarzaniem krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych przez *Bacteroides*, co nasuwa wniosek, że wpływ na rozwój otyłości ma raczej wytwarzanie krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych z udziałem bakterii jelitowych niż sam stosunek *Bacteroides* do *Firmicutes* [48].

## POTENCJALNE MECHANIZMY WPŁYWU JELITOWEJ FLORY BAKTERYJNEJ NA ROZWÓJ OTYŁOŚCI

Jak już wspomniano wyżej, część niedawo opublikowanych badań potwierdza hipotezę, że mikroflora jelitowa oprócz genotypu gospodarza i stylu życia może stanowić jedno z ogniw patogenezy otyłości. Jednak ich wyniki nie zawsze są spójne i dlatego konieczna jest ich krytyczna ocena.

### Wpływ jelitowej flory bakteryjnej na bilans energetyczny

W badaniach doświadczalnych obserwowano, że zawartość tkanki tłuszczowej w organizmach myszy hodowanych w prawidłowych warunkach jest większa niż u tych, które hodowano w środowisku sterylnym. Natomiast kolonizacja jelit myszy hodowanych w warunkach sterylnych drobnoustrojami jelitowymi myszy żyjących w prawidłowym środowisku powodowało przyrost masy tłuszczu mimo przyjmowania pokarmu o takiej samej energetyczności jak poprzednio i porównywalnego wydatku energetycznego. Obserwowany przyrost masy tłuszczu nie powodował zwiększenia masy ciała, ponieważ towarzyszyła mu redukcja masy beztłuszczowej [4].

Turnbaugh i wsp. u genetycznie otyłych myszy pozbawionych genu leptyny (*ob/ob*) obserwowali natomiast znacznie wyższy odsetek bakterii *Firmicutes* w bakteryjnej florze jelitowej niż u myszy z prawidłową masą ciała [53]. Ponadto w tych badaniach kolonizacja jelit myszy hodowanych w warunkach sterylnych mikroflorą bakteryjną myszy *ob/ob* powodowała większe pozyskiwanie energii z pożywienia i przyrost masy tłuszczu w organizmie niż u osobników, których jelita kolonizowano mikroflorą bakteryjną myszy o prawidłowej masie ciała hodowanych w warunkach prawidłowych. Badacze podkreślają, że ilość dodatkowej energii pozyskiwanej w wyniku procesów zależnych od bakterii jelitowych jest niewielka, jednak już po roku może spowodować istotny przyrost masy ciała.

Jak już wspomniano sugeruje się, że stosunek *Firmicutes* do *Bacteroides* w mikroflorze jelitowej ma mniejsze znaczenie niż ilość wytwarzanych z ich udziałem krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych. Obserwowano związek między zwiększonym poborem energii a wzrostem stężenia w próbkach kału SCFA, a zwiększone wchłanianie SCFA powodowało stymulację lipogenezy w tkance tłuszczowej i glukoneogenezy w wątrobie [36,48,53]. Ponadto Schwierz i wsp. w próbkach kału osób otyłych wykazali wyższe stężenie SCFA [48].

Bakterie jelitowe hamują również jelitową ekspresję czynnika tkankowego indukowanego głodem (Fiaf – fasting-induced adipocyte factor), białka o strukturze podobnej do angiopoetyny 4, które jest inhibitorem lipazy lipoproteinowej. Większa aktywność lipazy lipoproteinowej (np. u myszy pozbawionych genu Fiaf) nasila uwalnianie kwasów tłuszczowych z krążących w krwiobiegu

triacylgliceroli związanych z lipoproteinami, które są wykorzystywane do syntezy triglicerydów gromadzonych w adipocytach [4,6] lub zużywane w procesie oksydacji kwasów tłuszczowych w miocytach [38].

Należy podkreślić, że wyniki badań przeprowadzonych na modelach zwierzęcych z powodu różnic genetycznych, składu diety i środowiska życia nie mogą być w sposób prosty wykorzystane w wyjaśnieniu patogeny otyłości u ludzi. Przeprowadzenie analogicznych badań u ludzi nie jest możliwe chociażby ze względów etycznych. Jak już wspomniano wyżej nie wiemy, czy zmiany w składzie bakteryjnej flory jelitowej u osób otyłych są skutkiem spożywania diety o nieprawidłowym składzie i ewentualnie przyczyniają się do dalszego przyrostu masy ciała u osób, u których dodatni bilans energetyczny spowodował rozwój otyłości, czy też kolonizacja jelit przez inne rodzaje bakterii jest pierwotną przyczyną zwiększonej predyspozycji do rozwoju otyłości. W ostatnich latach przeprowadzono wiele badań nad wpływem stosowania pro- i prebiotyków na skład flory jelitowej, ale ich wyniki nie są jednoznaczne.

#### **MIKROFLORA JELITOWA A WYDZIELANIE HORMONÓW PRZEWODU POKARMOWEGO**

*Bacteroides* i *Furmicutes* mogą uczestniczyć w regulacji wytwarzania hormonów przewodu pokarmowego przez wpływ na wytwarzanie SCFA. SCFA są ligandami receptorów Gpr41 i Gpr43 komórek błony śluzowej jelit. W badaniach doświadczalnych obserwowano, że SCFA łącząc się z receptorem Gpr41 stymulują wytwarzanie peptydu jelitowego (PYY). Peptyd PYY hamuje pasaż jelitowy, co sprzyja zwiększonemu wchłanianiu składników pokarmowych i nasileniu lipogenezy wątrobowej [47]. Wyniki tych badań znalazły potwierdzenie w doświadczeniach przeprowadzonych na myszach pozbawionych genu *Gpr41* hodowanych w warunkach sterylnych i niesterylnych, u których po kolonizacji jelit przez *Bacteroidetes thetaiotaomicron* i *Methanobrevibacter smithii* stwierdzono niższą ekspresję genu PYY i wytwarzanie tego hormonu, szybszy pasaż jelitowy i gorsze wchłanianie składników pokarmowych oraz niższą masę ciała niż u myszy szczepu dzikiego (bez tej mutacji) [47]. Jednak zwiększone wytwarzanie PYY może być również korzystne ponieważ działając ośrodkowo hormon ten zwiększa odczucie sytości i może zmniejszać pobór pokarmu [19,30].

Zwiększone wytwarzanie SCFA z udziałem bakterii jelitowych poprzez aktywację receptora Gpr41 może również stymulować adipogenezę w tkance tłuszczowej [29].

Fizjologiczna flora jelitowa uczestniczy także w metabolizmie kwasów żółciowych w świetle jelita, ważnych ligandów receptora TGR5 na komórkach L jelit stymulując wydzielanie glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1). Peptyd GLP-1 w mechanizmie inkretynowym zwiększa poposiłkowe uwalnianie insuliny, a działając ośrodkowo zwiększa odczuwanie sytości, ponadto przyspiesza

opróżnianie żołądka [51]. Obserwowano również, że fermentacja prebiotyków przez bakterie jelitowe promuje różnicowanie komórek L w jelitach szczurów [3] oraz zwiększa poposiłkowe uwalnianie GLP-1 u ludzi [12].

#### **ROLA MIKROFLORY JELITOWEJ W ROZWOJU PRZEWLEKŁEJ UKŁADOWEJ REAKCJI ZAPALNEJ**

Rozwojowi otyłości towarzyszy powstawanie układowej reakcji zapalnej, która stanowi jedno z ogniw patogeny składowych zespołu metabolicznego [42,43,57]. Zwiększenie objętości adipocytów powoduje uwalnianie czynnika chemotaktycznego dla makrofagów i naciekanie przez nie białej tkanki tłuszczowej. Rozwijający się w niej stan zapalny wiąże się z uwalnianiem zarówno przez makrofagi, jak i adipocyty czynnika martwicy nowotworów- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) oraz IL-6. Wzrost wydzielania czynników prozapalnych w tkance tłuszczowej powoduje zmiany wydzielania hormonów tkanki tłuszczowej (adipokiny), takie jak obniżenie syntezy adiponektyny, a zwiększenie leptyny, rezystyny i wisfatyny, które również są ważnym ogniwem rozwoju insulinooporności [28,52,55].

W ostatnim czasie sugeruje się również, że w inicjowaniu układowej reakcji zapalnej towarzyszącej otyłości uczestniczy mikroflora jelitowa [9]. W badaniach doświadczalnych wykazano mniejsze nasilenie stanu zapalnego w białej tkance tłuszczowej i insulinooporności u myszy hodowanych w warunkach sterylnych niż u osobników, którym przeszczepiono florę jelitową od myszy hodowanych w warunkach niesterylnych [6,20].

Nie do końca wyjaśniono, który ze składników komórki bakteryjnej jest odpowiedzialny za indukowanie stanu zapalnego, uważa się jednak, że najistotniejszą rolę odgrywa tu lipopolisacharyd (LPS) występujący w błonie komórkowej bakterii Gram-ujemnych [13]. Ta endotoksyna uwalniana w przewodzie pokarmowym jest antygenem indukującym reakcję zapalną o nieznacznym nasileniu. U osób otyłych z cukrzycą typu 2 oraz spożywających dietę wysokotłuszczową obserwowano zwiększone stężenie LPS w świetle jelita i w krążeniu [1,17]. Wykazano również, że LPS stymuluje wydzielanie cytokin prozapalnych (TNF- $\alpha$  i IL-6) przez adipocyty tkanki tłuszczowej trzewnej [17].

Aktywacja receptorów wrażliwych na różne fragmenty patogenów (PRRs – pattern recognition receptors) umiejscowionych na makrofagach i neutrofilach jest elementem nieswoistej reakcji immunologicznej. Do PRS należą między innymi receptory z rodziny TLR (Toll-like receptors) oraz NLR (nucleotide oligomerization domain-like receptor; NOD-like receptors), które uczestniczą również w regulacji procesów metabolicznych [27,49].

Obserwowano, że stan zapalny w błonie śluzowej jelita powoduje utratę integralności bariery jelitowej. Zwiększona przepuszczalność ściany jelitowej pozwala na przemieszczanie do krążenia całych bakterii, LPS, a także

innych fragmentów bakteryjnych. Konsekwencją zmniejszonego transportu LPS do krwi przez chylomikrony jest endotoksemia oraz zwiększone wytwarzanie cytokin prozapalnych (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6) przez komórki układu immunologicznego w wyniku wiązania LPS z kompleksem CD14/TLR4 na ich powierzchni [13]. Aktywacja tego kompleksu stymuluje czynnik jądrowy –  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), co nasila transkrypcję licznych genów czynników odpowiedzi zapalnej.

Wydaje się jednak, że o udziale mikroflory jelitowej w rozwoju układowej reakcji zapalnej decyduje przede wszystkim skład spożywanej diety, zwłaszcza zawartość w niej tłuszczów nasyconych. Tę hipotezę potwierdzają wyniki badań Deopurkara i wsp. [18], którzy po przyjęciu posiłku wysokotłuszczowego z dużą zawartością tłuszczów nasyconych obserwowali istotny wzrost stężenia w osoczu LPS i zwiększenie ekspresji receptora TLR4.

Warto również wspomnieć, że wyniki niedawno opublikowanych badań wykazały, że wprowadzenie LPS zwiększa naciekanie tkanki tłuszczowej przez makrofagi, ale nie jest niezbędnym czynnikiem indukującym insulinooporność, także w mięśniach i wątrobie [8]. Ponadto LPS może upośledzać funkcje komórki  $\beta$  w trzustce (w tym wydzielanie insuliny), hamując za pośrednictwem TLR-4 i NF- $\kappa$ B ekspresję genów [2].

Mimo wielu badań, wpływ fizjologicznych bakterii jelitowych na integralność ściany jelitowej pozostaje niewyjaśniony. Wiadomo, że zwiększone stężenie endogennej GLP-2 wiąże się z poprawą funkcji bariery jelitowej przez zmianę rozmieszczenia połączeń ścisłych w ścianie jelitowej [15]. Wydaje się również, że zwiększona przepuszczalność ściany jelitowej i związany z nią stan zapalny przyczynia się do stymulacji receptorów endokannabinoidowych w ścianie jelita i tkance tłuszczowej, co zwiększa pobór pokarmu i nasila stan zapalny w tkance tłuszczowej oraz rozwija insulinooporność [25,40]. Obserwowano, że stosowanie probiotyków zawierających *Lactobacillus acidophilus* i *Bifidobacterium lactis* u myszy otyłych z mutacją genetyczną lub z otyłością indukowaną dietą modyfikowało skład mikroflory jelitowej, co skutkowało obniżeniem aktywności układu endokannabinoidowego w jelicie oraz tkance tłuszczowej [40].

#### **MIKROFLORA JELITOWA JAKO CEL TERAPEUTYCZNY**

Cytowane wyżej wyniki badań wskazują, że ingerencja w skład fizjologicznej mikroflory jelitowej za pomocą pre- i probiotyków może być wykorzystana w otyłości zarówno jako cel profilaktyczny, jak i terapeutyczny.

Prebiotyki (nieulegające trawieniu oligosacharydy) sprzyjają wzrostowi bakterii komensalnych np. *Bifidobacterium* i *Lactobacillus sp.* Badania przeprowadzone na szczurach wykazały, że pożywienie wzbogacone w oligofruktozę zapobiegało przyrostowi masy ciała przez zmniejszenie przyjmowanej z pożywieniem energii, w wyniku zwiększenia wytwarzania GLP-1 w jeli-

cie i wzrost jego stężenia w krążeniu [10,14]. Również u myszy ob/ob, u których stosowano oligofruktozę obserwowano wzrost stężenia w krążeniu GLP-1 i GLP-2, a stosowanie prebiotyków w połączeniu z dietą bogatą w węglowodanową zwiększało liczbę bakterii komensalnych z rodziny *Lactobacillus* i *Bifidobacteria*, przyczyniając się tym samym do poprawy funkcji i integralności bariery jelitowej, zmniejszenia endotoksenu, wytwarzania cytokin prozapalnych oraz stresu oksydacyjnego. Zwiększenie integralności bariery jelitowej i zmniejszenie nasilenia stanu zapalnego było spowodowane nasileniem wytwarzania przez komórki L jelita GLP-2 [15].

Wyniki pierwszego randomizowanego badania oceniającego długotrwałe efekty suplementacji oligofruktozy u ludzi potwierdziły obserwacje poczynione na modelach zwierzęcych. Stosowanie tego prebiotyku przez 12 tygodni spowodowało ubytek masy ciała o  $1,0 \pm 0,4$  kg, podczas gdy w grupie stosującej placebo doszło w tym czasie do jej przyrostu o  $0,4 \pm 0,3$  kg. Obserwowano również zmniejszenie poposiłkowego pola pod krzywą (AUC) stężeń greliny i zwiększenie AUC stężeń PYY w grupie stosującej oligofruktozę, czemu towarzyszyło zmniejszenie poboru pokarmu. Jednak stosowanie oligofruktozy nie wpłynęło na zmiany stężenia w krążeniu GLP-1, co autorzy tłumaczą zbyt małą dawką prebiotyku w porównaniu do badań przeprowadzanych na zwierzętach [44]. To założenie potwierdziły wyniki badania Verhoeffa i wsp., które wykazały, że działania oligofruktozy na zmiany masy ciała i wydzielanie PYY i GLP-1 zależą od dawki [54].

Muccioli i wsp. wykazali, że poprawa struktury i funkcji bariery jelitowej po zastosowaniu prebiotyków związana jest ze zmniejszeniem aktywności układu endokannabinoidowego w jelicie oraz zwiększeniem stężenia GLP-2 wpływającego na wzrost syntezy białek tworzących połączenia ścisłe, takich jak zonula occludens 1 i 2 oraz okludyna [40]. Obserwowano również, że stosowanie klasycznych probiotyków może wpływać na skład oraz funkcję mikroflory jelitowej [46].

Andreasen i wsp. obserwowali, że podanie *Lactobacillus acidophilus* pacjentom z cukrzycą typu 2 powodowało poprawę insulinooporności, nie wpływało jednak na zmiany układowej reakcji zapalnej (TNF- $\alpha$ , IL-6 i białka C-reaktywnego) [3].

Wyniki randomizowanego badania z zastosowaniem placebo, wykazały że podawanie przez 12 tygodni pacjentom otyłym szczepu bakterii *Lactobacillus gasseri* SBT2055 powodowało istotny ubytek masy ciała, któremu towarzyszyło zmniejszenie zawartości w organizmie zarówno tkanki tłuszczowej podskórnej i trzewnej w porównaniu z osobami, którym podawano placebo [31].

Wyniki powyższych badań wskazują, iż odpowiednia modyfikacja składu mikroflory jelitowej może być metodą nie tylko zapobiegania, ale także leczenia oty-

łości. Należy jednak podkreślić, że wszystkie te badania były przeprowadzone na małych grupach i ich wyniki wymagają potwierdzenia w badaniach wieloośrodkowych obejmujących duże populacje.

## PODSUMOWANIE

Udział mikroflory jelitowej w patogenezie otyłości u ludzi nie został dotychczas udowodniony. Najważniejszym i najtrudniejszym aspektem wymagającym

potwierdzenia w prospektywnych, wieloośrodkowych badaniach z udziałem dużej liczby osób jest to, czy różnice w składzie mikroflory jelitowej pierwotnie predysponują do rozwoju otyłości, czy są raczej skutkiem wieloletniego spożywania diety o zaburzonych proporcjach makroskładników. Potwierdzenia w dużych wieloośrodkowych badaniach wymaga również znaczenie modyfikacji składu mikroflory jelitowej przez stosowanie pre- i probiotyków w profilaktyce i leczeniu otyłości.

## PIŚMIENICTWO

- [1] Amar J., Burcelin R., Ruidavets J.B., Cani P.D., Fauvel J., Alessi M.C., Chamontin B., Ferrières J.: Energy intake is associated with endotoxemia in apparently healthy men. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2008; 87: 1219-1223
- [2] Amyot J., Semache M., Ferdaoussi M., Fontes G., Poitout V.: Lipopolisaccharides impair insulin gene expression in isolated islets of Langerhans via Toll-like receptor-4 and NF- $\kappa$ B signalling. *PLoS One*, 2012; 7: e36200
- [3] Andreasen A.S., Larsen N., Pedersen-Skowsqaard T., Berg R.M., Moller K., Svendsen K.D., Jakobsen M., Pedersen B.K.: Effects of Lactobacillus acidophilus NCFM on insulin sensitivity and the systemic inflammatory response in human subjects. *Br. J. Nutr.*, 2010; 104: 1831-1838
- [4] Backhed F., Ding H., Wang T., Hooper LV., Koh G.Y., Nagy A., Semenkovich C.F., Gordon J.I.: The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2004; 101: 15718-15723
- [5] Backhed F., Ley R.E., Sonnenburg J.L., Peterson D.A., Gordon J.I.: Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science*, 2005; 307: 1915-1920
- [6] Backhed F., Manchester J.K., Semenkovich C.F., Gordon J.I.: Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2007; 104: 979-984
- [7] Berg R.D.: The indigenous gastrointestinal microflora. *Trends Microbiol.*, 1996; 4: 430-435
- [8] Caesar R., Reigstad C.S., Bäckhed H.K., Reinhardt C., Ketonen M., Lunden G.Ö., Cani P.D., Bäckhed F.: Gut-derived lipopolisaccharide augments adipose macrophage accumulation but is not essential for impaired glucose or insulin tolerance in mice. *Gut*, 2012; 61: 1701-1707
- [9] Cani P.D., Delzenne N.M.: Involvement of the gut microbiota in the development of low grade inflammation associated with obesity: focus on this neglected partner. *Acta Gastroenterol. Belg.*, 2010; 73: 267-269
- [10] Cani P.D., Dewever C., Delzenne N.M.: Inulin-type fructans modulate gastrointestinal peptides in appetite regulation (glucagon-like peptide and ghrelin) in rats. *Br. J. Nutr.*, 2004; 92: 521-525
- [11] Cani P.D., Hoste S., Guiot Y., Delzenne N.M.: Dietary non-digestible carbohydrates promote L-cell differentiation in the proximal colon of rats. *Br. J. Nutr.*, 2007; 98: 32-37
- [12] Cani P.D., Lecourt E., Dewulf E.M., Sohet F.M., Pachikian B.D., Naslain D., De Backer F., Neyrinck A.M., Delzenne N.M.: Gut microbiota fermentation of prebiotics increases satietogenic and incretin gut peptide production with consequences for appetite sensation and glucose response after a meal. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2009; 90: 1236-1243
- [13] Cani P.D., Neyrinck A.M., Fava F., Knauf C., Burcelin R.G., Tuohy K.M., Gibson G.R., Delzenne N.M.: Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxemia. *Diabetologia*, 2007; 50: 2374-2383
- [14] Cani P.D., Neyrinck A.M., Maton N., Delzenne N.M.: Oligofructose promotes satiety in rats fed a high-fat diet involvement of glucagon-like-peptide 1. *Obes. Res.*, 2005; 13: 1000-1007
- [15] Cani P.D., Possemiers S., Van de W.T., Guiot Y., Everard A., Rottier O., Geurts L., Naslain D., Neyrinck A., Lambert D.M., Muccioli G.G., Delzenne N.M.: 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
- [16] Collado M.C., Isolauri E., Laitinen K., Salminen S.: Distinct composition of gut microbiota during pregnancy in overweight and normal-weight women. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2008; 88: 894-899
- [17] Creely S.J., McTernan P.G., Kusminska C.M., Fisher M., Da Silva N.F., Khanolkar M., Evans M., Harte A.L., Kumar S.: Lipopolisaccharide activates an innate immune system response in human adipose tissue in obesity and type 2 diabetes. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2007; 292: E740-E747
- [18] Deopurkar R., Ghanim H., Friedman J., Abuaysheh S., Sia CL., Mohanty P., Viswanathan P., Chaudhuri A., Dandona P.: Differential effects of cream, glucose and orange juice on inflammation, endotoxin, and the expression of toll-like receptor-4 and suppressor of cytokine signaling-3. *Diabetes Care*, 2010; 33: 991-997
- [19] De Silva A., Salem V., Long C.J., Makwana A., Newbould R.D., Rabiner E.A., Ghatei M.A., Bloom S.R., Matthews P.M., Beaver J.D., Dhillo W.S.: The gut hormones PYY 3-36 and GLP-12-36 amide reduce food intake and modulate brain activity in appetite centers in humans. *Cell Metab.*, 2011; 14: 700-706
- [20] Ding S., Chi M.M., Scull B.P., Rigby R., Schwerbrock N.M., Magness S., Jobin C., Lund P.K.: High-fat diet. Bacteria interactions promote intestinal inflammation which precedes and correlates with obesity and insulin resistance in mouse. *PLoS One*, 2010; 5: e12191
- [21] Duncan S.H., Lopley G.E., Holtrop G., Ince J., Johnstone A.M., Louis P., Flint H.J.: Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss. *Int. J. Obes.*, 2008; 32: 1720-1724
- [22] Eckburg P.B., Bik E.M., Bernstein C.N., Purdom E., Dethlefsen L., Sargent M.: Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*, 2005; 308: 1635-1638
- [23] Frank D.N., St Amand A.L., Feldman R.A., Boedeker E.C., Harpaz N., Pace N.R.: Molecular-phylogenetic analyses of human gastrointestinal microbiota. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2007; 104: 13780-13785
- [24] Furet J.P., Kong L.C., Tap J., Poitou C., Basdevant A., Bouillot J.L., Mariat D., Corthier G., Doré J., Henegar C., Rizkalla S., Clément K.: Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: links with metabolic and low grade inflammation markers. *Diabetes*, 2010; 59: 3049-3057

- [25] Geurts L., Lazarevic V., Derrien M., Everard A., Van Roye M., Knauf C., Valet P., Girard M., Muccioli G.G., François P., de Vos W.M., Schrenzel J., Delzenne N.M., Cani P.D.: Altered gut microbiota and endocannabinoid system tone in obese and diabetic leptin-resistant mice: impact on apelin regulation in adipose tissue. *Front. Microbiol.*, 2011; 2: 149
- [26] Gill S.R., Pop M., Deboy R.T., Eckburg P.B., Turnbaugh P.J., Samuel B.S., Gordon J.I., Relman D.A., Fraser-Liggett C.M., Nelson K.E.: Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science*, 2006; 6: 4246-4258
- [27] Girardin S.E., Boneca I.G., Carneiro L.A., Antignac A., Jéhanno M., Viala J., Tedin K., Taha M.K., Labigne A., Zähringer U., Coyle A.J., DiStefano P.S., Bertin J., Sansonetti P.J., Philpott D.J.: Nod1 detects a unique muropeptide from gram-negative bacterial peptidoglycan. *Science*, 2003; 300: 1584-1587
- [28] Hajer G.R., van Haefen T.W., Visseren F.L.: Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. *Eur. Heart J.*, 2008; 29: 2959-2971
- [29] Hong Y.H., Nishimura Y., Hishikawa D., Tsuzuki H., Miyahara H., Gotoh C., Choi K.C., Feng D.D., Chen C., Lee H.G., Katoh K., Roh S.G., Sasaki S.: Acetate and propionate short chain fatty acids stimulate adipogenesis via GPCR43. *Endocrinology*, 2005; 146: 5092-5099
- [30] Huang X.F., Yu Y., Beck E.J., South T., Li Y., Batterham M.J., Tapsell L.C., Chen J.: Diet high in oat  $\beta$ -glucan activates the gut-hypothalamic (PYY 3-36 - NPY) axis and increases satiety in diet-induced obesity in mice. *Mol. Nutr. Food Res.*, 2011; 55: 1118-1121
- [31] Kadooka Y., Sato M., Imaizumi K., Ogawa A., Ikuyama K., Akai Y., Okano M., Kagoshima M., Tsuchida T.: 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
- [32] Kalliomaki M., Collado C.M., Salminen S., Isolauri E.: Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2008; 87: 534-538
- [33] Kocelak P., Żak-Gołąb A., Zahorska-Markiewicz B., Aptekorz M., Zientara M., Martirosian G., Chudek J., Olszanecka-Glinianowicz M.: Resting energy expenditure and intestinal microbiota in obese and normal weight subjects. *Obes. Facts*, 2012; 5 (supl. 1): 128
- [34] Levin B.E., Keeseey R.E.: Defense of differing body weight set points in diet-induced obese and resistant rats. *Am. J. Physiol.*, 1998; 274: R412-R419
- [35] Ley R.E., Backhed F., Turnbaugh P., Lozupone C.A., Knight R.D., Gordon J.I.: Obesity alters gut microbial ecology. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2005; 102: 11070-11075
- [36] Ley R.E., Hamady M., Lozupone C., Turnbaugh P.J., Ramey R.R., Bircher J.S., Schlegel M.L., Tucker T.A., Schrenzel M.D., Knight R., Gordon J.I.: Evolution of mammals and their gut microbes. *Science*, 2008; 320: 1647-1651
- [37] Ley R.E., Turnbaugh P.J., Klein S., Gordon J.I.: Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature*, 2006; 444: 1022-1023
- [38] Mandard S., Zandbergen F., van Straten E., Wahli W., Kuipers F., Muller M., Kersten S.: The fasting-induced adipose factor/angiopoietin-like protein 4 is physically associated with lipoproteins and governs plasma lipid levels and adiposity. *J. Biol. Chem.*, 2006; 281: 934-944
- [39] Mathan V.I., Wiederman J., Dobkin J.F., Lindenbaum J.: Geographic differences in digoxin inactivation, a metabolic activity of the human anaerobic gut flora. *Gut*, 1989; 30: 971-977
- [40] Muccioli G.G., Naslain D., Backhed F., Reigstad C.S., Lambert D.M., Delzenne N.M., Cani P.D.: The endocannabinoid system links gut microbiota to adipogenesis. *Mol. Syst. Biol.*, 2010; 6: 392
- [41] Neish A.S.: Microbes in gastrointestinal health and disease. *Gastroenterology*, 2009; 136: 65-80
- [42] Olszanecka-Glinianowicz M., Chudek J., Kocelak P., Szromek A., Zahorska-Markiewicz B.: Body fat changes and activity of tumor necrosis factor  $\alpha$  system - a 5-year follow-up study. *Metabolism*, 2011; 60: 531-536
- [43] Olszanecka-Glinianowicz M., Zahorska-Markiewicz B., Janowska J., Żurakowski A.: Serum concentrations of nitric oxide, tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  and TNF soluble receptors in women with overweight and obesity. *Metabolism*, 2004; 53: 1268-1273
- [44] Parnell J.A., Reimer R.A.: 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
- [45] Qin J., Li R., Raes J., Arumugam M., Burgdorf K.S., Manichanh C., Nielsen T., Pons N., Levenez F., Yamada T., Mende D.R., Li J., Xu J., Li S., Li D. i wsp.: A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*, 2010; 464: 59-65
- [46] Raoult D.: Probiotics and obesity: a link? *Nat. Rev. Microbiol.*, 2009; 7: 616
- [47] Samuel B.S., Shaito A., Motoike T., Rey F.E., Backhed F., Manchester J.K., Hammer R.E., Williams S.C., Crowley J., Yanagisawa M., Gordon J.I.: 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; 105: 16767-16772
- [48] Schwirtz A., Taras D., Schafer K., Beijer S., Bos N.A., Donus C., Hardt P.D.: Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity*, 2010; 18: 190-195
- [49] Takeda K., Kaisho T., Akira S.: Toll-like receptors. *Annu. Rev. Immunol.*, 2003; 21: 335-376
- [50] Tappy L.: Metabolic consequences of overfeeding in humans. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, 2004; 7: 623-628
- [51] Thomas C., Gioiello A., Noriega L., Strehle A., Oury J., Rizzo G., Macchiarulo A., Yamamoto H., Matakic C., Pruzanski M., Pellicciari R., Auwerx J., Schoonjans K.: TGR5-mediated bile acid sensing controls glucose homeostasis. *Cell Metab.*, 2009; 10: 167-177
- [52] Trayhurn P., Beattie J.H.: Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ. *Proc. Nutr. Soc.*, 2001; 60: 329-339
- [53] Turnbaugh P.J., Ley R.E., Mahowald M.A., Magrini V., Mardis E.R., Gordon J.I.: An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*, 2006; 444: 1027-1031
- [54] Verhoef S.P., Meyers D., Westertrapp K.R.: Effects of oligofructose on appetite profile, glucagon-like peptide 1 and peptide YY 3-36 concentrations and energy intake. *Br. J. Nutr.*, 2011; 106: 1757-1762
- [55] Weisberg S.P., McCann D., Desai M., Rosenbaum M., Leibel R.L., Ferrante A.W. Jr.: Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J. Clin. Invest.*, 2003; 112: 1796-1808
- [56] Wolever T.M., Spadafora P., Eshuis H.: Interactions between colonic acetate and propionate in humans. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1991; 53: 681-687
- [57] Zahorska-Markiewicz B., Janowska J., Olszanecka-Glinianowicz M., Żurakowski A.: Serum concentrations of TNF- $\alpha$  and soluble TNF- $\alpha$  receptors in obesity. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 2000; 24: 1392-1395
- [58] Zoetendal E.G., Rajilic-Stojanovic M., de Vos W.M.: High-throughput diversity and functionality analysis of the gastrointestinal tract microbiota. *Gut*, 2008; 57: 1605-1615

Autorzy deklaruja brak potencjalnych konfliktow interesow.