

Mikrobiom – wieloaspektowy wpływ na zdrowie.

Microbiom - the multi-faceted impact on health.

Beata Feldmann

Streszczenie

Wieloaspektowy wpływ mikrobiomu na zdrowie jest przedmiotem wielu badań naukowych. Dysbioza skorelowana jest z otyłością i wieloma schorzeniami. W niniejszej pracy przedstawione zostaną wyniki badań, które wykazują związek między florą jelitową a otyłością i innymi problemami zdrowotnymi.

Słowa kluczowe: mikrobiom, mikrobiota , mikroflora jelitowa, otyłość, insulinooporność.

Słownik używanych pojęć:

Mikrobiom, mikrobiota – ogół mikroorganizmów występujących w danym siedlisku. Termin mikrobiom zaproponował Joshua Lederberg na przełomie XX i XXI w.

Dysbioza - niefizjologiczny skład mikroflory (mikrobioty) jelitowej.

Abstrakt

The multifaceted impact of microbiota on health is a subject of much research. Dysbiosis correlated with obesity and illnesses. In this study will be presented the results of studies that show a correlation between intestinal flora and obesity and other health problems.

Key words: mikrobiom, mikrobiota , intestinal microflora , obesity, insulin resistance.

Mikrobiota jelit–skład i funkcje.

Fizjologiczna flora człowieka stanowi około 10^{14} bakterii w większości beztlenowych. Jej skład jest zróżnicowany, a ze względu na złożoność funkcji, które pełni i sposób oddziaływania na inne narządy często nazywana jest „narządem bakteryjnym”(1). W stanie homeostazy czyli równowagi w układzie pokarmowym przeważają bakterie beztlenowe tj. Bifidobacterium, Clostridium, Lactobacillus, Bacteroides czy Eubacterium oraz ziarniaki gram-dodatnie. Natomiast bakterie tlenowe tj. Enterococcus i Enterobacteriaceae, znajdują się w mniejszości mikroflory jelitowej (2).

Skład mikrobioty nie jest do końca poznany , obecnie można wyróżnić pięć gromad: Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria oraz Verrucomicrobia. W gromadzie Firmicutes występują: Ruminococcus, Clostridium, Lactobacillus, Eubacterium, Faecalibacterium i Roseburia, a w Bacteroidetes: Bacteroides, Prevotella i Xylanibacter. Do Actinobacteria zaliczamy: Collinsella i Bifidobacterium. Natomiast przedstawicielami Proteobacteria jest, należąca do rodziny Enterobacteriaceae, Escherichia (3).

Do scharakteryzowania wszystkich drobnoustrojów kolonizujących człowieka został powołany Human Microbiome Project –HMP. Zadaniem HMP jest nie tylko charakterystyka mikroorganizmów ludzkiego ciała , ale także znalezienie korelacji między zaburzoną florą i zdrowiem człowieka.

W warunkach naturalnych flora komensalna uczestniczy w wielu przemianach metabolicznych tj. trawienie pokarmów i przyswajanie energii, wzmacnia barierę ochronną przez stymulację odpowiedzi immunologicznej oraz dostarcza czynniki wzrostowe. Wpływa również na metabolizm ksenobiotyków (przyjmowanych leków) (2). Mikrobiota odpowiedzialna jest za wchłanianie mikroelementów i elektrolitów , syntezę witamin z grupy B , K, i aminokwasów

(np. lizyny i treoniny) oraz metabolizm kwasów żółciowych, rozkład cholesterolu, wzrost i różnicowanie nabłonka (2). Mikroflora jelitowa bierze również udział w rozkładzie toksyn i karcynogenów obecnych w treści jelitowej(3).

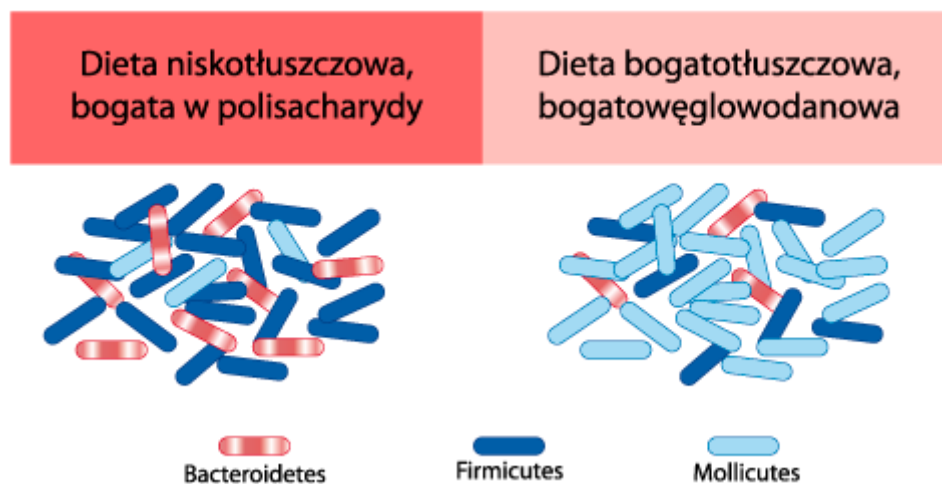
Powyższe funkcje mikroflory jelitowej mają bazowy wpływ na zdrowie człowieka, a zaburzenie równowagi w składzie mikrobiomu często wiąże się z konsekwencjami zdrowotnymi takimi jak np.: otyłość, nieswoiste choroby zapalne jelit, choroby z autoagresji czy depresje (4) (5) (6)(7).

Dysbioza

Naruszenie homeostazy w składzie mikrobioty prowadzi do dysbiozy .**Głównymi czynnikami są dieta wysokotłuszczowa, bogata w białko i uboga w błonnik, niski poziom aktywności fizycznej, stres, zakażenia układu pokarmowego oraz leki tj. antybiotyki, niesteroidowe leki przeciwzapalne, inhibitory pompy protonowej(2).**

Flora bakteryjna podlega ciągłym zmianom, na które wpływają również dieta, wiek, stan hormonalny, zdrowie i higiena osobista. Nie bez znaczenia jest sposób rozwiązania ciąży – czy noworodek w pierwszej kolejności będzie miał kontakt z florą z pochwy matki czy z drobnoustrojami pochodzącymi ze środowiska. Poród drogą cięcia cesarskiego zaburza prawidłową kolonizację przewodu pokarmowego. Kolonizacja bakteriami z rodzaju *Lactobacillus* i *Bifidobacterium* następuje później i obserwuje się obniżoną ich liczbę. Odmiennosc flory bakteryjnej przewodu pokarmowego noworodków urodzonych przez cięcie cesarskie wiąże się z częstszym występowaniem u tych dzieci biegunki, chorób alergicznych, a w późniejszych okresach życia celiakii, cukrzycy typu 1, oraz stanów zapalnych w obrębie układu pokarmowego(8). Badania naukowe donoszą o wyższym ryzyku wystąpienia otyłości w wieku przedszkolnym u dzieci , które przyszły na świat drogą cięcia cesarskiego w stosunku do rówieśników urodzonych siłami natury(2).

W dysbiozie ilość, różnorodność i funkcje występujących w układzie pokarmowym szczepów bakteryjnych ulega zmianie.(9). Zmniejszeniu ulega ilość bifidobakterii –pałeczek kwasu mlekowego, a także Clostridium leptum, które odpowiadają za wytwarzanie substancji ochronnych i przeciwzapalnych. **Do niedoboru bifidobakterii prowadzi między innymi dieta bogatobiałkowa i niskowęglowodanowa (2).**



Rycina. Wpływ diety na mikroflorę jelitową człowieka

Dysbioza a otyłość.

U osób z nadwagą i otyłością stwierdza się dysbiozę oraz stan zapalny. W badaniach obserwuje się zaburzenie stosunku Bacteroidetes i Firmicutes, na korzyść tych drugich, a także wzrost bakterii gram-dodatnich Mollicutes, które bardzo wydajnie pozyskują energię z pożywienia (10). Mollicutes — z łac. mollis — miękki, cutis — skóra, należą do rodziny Firmicutes, ich rozmiar mieści się w granicach 0,2–0,3 mm. Ze względu na brak ściany komórkowej, bakterie te mogą „ukrywać się” w komórkach odpornościowych wywołując reakcje alergiczne gospodarza(3).

Mollicutes mają również zdolność przenikania przez uszkodzoną barierę jelitową, co w konsekwencji prowadzi do przewlekłego stanu zapalnego. Badania naukowe potwierdzają obecność Mollicutes w wielu tkankach i narządach(11) .

Od lat naukowcy badają mechanizmy związane z otyłością i zwiększonym pozyskiwaniem energii z pożywienia przez osoby z nadmierną masą ciała. Jedną z teorii , ostatnio szeroko omawianą jest wpływ dysbiozy na wiele jednostek chorobowych w tym otyłość.

Bakterie jelitowe spełniają wiele funkcji, między innymi odpowiadają za rozkład błonnika do krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych, co dostarcza ok. 80-200 kcal na dobę. Badania wykazują, że wartość kaloryczna ludzkiego stolca jest wprost proporcjonalna do liczby Bacteroidetes , a odwrotnie proporcjonalna do zawartości Firmicutes w próbce kału. Wzrost liczby Firmicutes o 20 % przy odpowiednim spadku Bacteroidetes skutkuje zwiększonym poborem energii z pożywienia o 150 kcal.(3).

Z kolei zwiększony pobór energii przy zmniejszonej utylizacji – to kolejny skutek dysbiozy prowadzi do paradoksalnej sytuacji w przypadku osób otyłych – niedożywienia pomimo przejedzenia.

Bariera jelitowa , która w prawidłowych warunkach zapobiega przenikaniu toksyn z jelit do organizmu w dysbiozie zostaje naruszona . Taki stan rzeczy sprzyja endotoksemii – inaczej zatruciu ustroju antygenami i substancjami pochodzenia bakteryjnego (12).

Jedną z toksyn , która „przesiaka” przez barierę jelitową jest lipopolisacharyd (LPS, lipopolysacchride). LPS to endotoksyna, która jest składnikiem zewnętrznej błony komórkowej osłony bakterii gram-ujemnych oraz cyjanobakterii występujących w jelitach. Jej niekorzystne działanie polega na wywoływaniu przewlekłego zapalenia , które ma negatywny wpływ na metabolizm przez zwiększenie stopnia stłuszczenia wątroby i indukowanie

insulinooporności , a także uniemożliwienie mięśniom utylizacji glukozy i infiltrowanie przez makrofagi tkanki tłuszczowej(2).

Wiele prac naukowych potwierdza związek endotoksemii z większą masą ciała (jest to związek wprost proporcjonalny), zaburzoną tolerancją glukozy, cukrzycą i wyższym poziomem cholesterolu we krwi(9)(13) (14).

Prebiotyki i probiotyki –wpływ na mikroflorę jelitową .

W ostatnim czasie coraz więcej uwagi poświęca się prebiotykom i probiotykom oraz ich roli w modulacji mikrobioty.(15)(7).

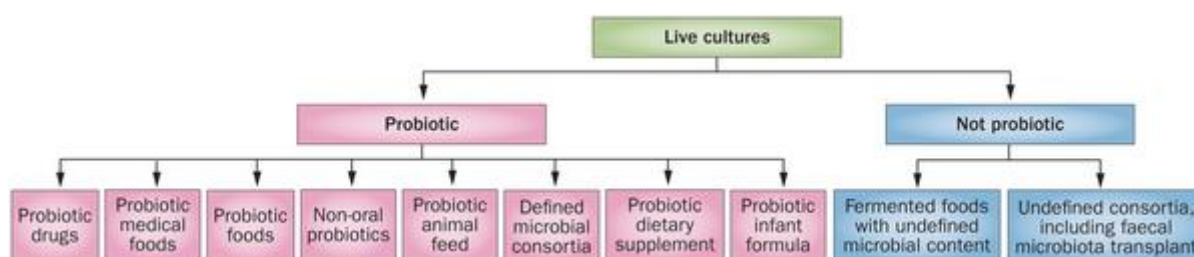
Prebiotyki to substancje, które nie podlegają trawieniu przez enzymy trawienne w przewodzie pokarmowym i w niezmienionej formie docierają do światła jelita, jednak stanowią pożywkę dla bakterii bytujących w jelicie grubym, przyspieszając tym samym wzrost korzystnej flory, takiej jak np. Bifidobacterium i Lactobacillus. Dieta wysokobłonnikowa, bogata w prebiotyki stymuluje wzrost bifidobakterii przyczyniając się do redukcji endotoksemii (16) (17)(18).

Do prebiotyków zalicza się m.in. inulinę i oligofruktozę.

W jednym z badań, w którym wzięło udział pięciu mężczyzn i pięć kobiet w wieku 21-39 lat , BMI 18,5-27,4kg/m² , określano wpływ oligofruktozy na poziom sytości po posiłku. Podczas dwutygodniowego eksperymentu ochotnicy podzieleni losowo przyjmowali oligofruktozę lub placebo w dawce 8g dwa razy dziennie. Prebiotyk znacznie zwiększył uczucie sytości po śniadaniu i kolacji oraz zmniejszył uczucie głodu i potencjalne spożycie pokarmu po kolacji. Spożycie energii na śniadanie i obiad było znacznie niższe. Całkowity pobór energii dziennie zmniejszył się w grupie zażywającej prebiotyk o 5% w stosunku do badanej grupy kontrolnej. Oligofruktoza znalazła swoje miejsce w suplementacji pacjentów z nadwagą i otyłością (19).

Produkty bogate w prebiotyki to: korzeń cykorii, produkty pełnoziarniste, czosnek, cebula, por i banany.

W definicji FAO/WHO probiotyki to żywe mikroorganizmy, które po podaniu w odpowiednich ilościach przynoszą korzyści zdrowotne gospodarzowi. Poniżej przedstawiono ogólne ramy dla produktów probiotycznych (20).



Zaburzona mikroflora jelitowa może brać udział w patogenezie wielu chorób tj. rak jelita grubego lub nieswoiste choroby jelit. Liczne badania przytaczają wiarygodne argumenty do stosowania probiotyków w profilaktyce i leczeniu zaburzeń przewodu pokarmowego oraz zespołu metabolicznego(21). Wzrost liczby bakterii z rodzaju bifidobakterii i pałeczek kwasu mlekowego pozytywnie wpływa na szczelność bariery jelitowej oraz zmniejsza reakcje zapalną co przekłada się na poprawę gospodarki węglowodanowej , lipidowej i zmniejszenie insulinooporności.(2)

Wielu autorów opisuje wpływ poszczególnych szczepów bakterii na zmniejszenie lub zwiększenie masy ciała(2)(7). Badania nie są jednoznaczne, ponieważ w przypadku podawania *Lactobacillus acidophilus* zaobserwowano zwiększenie masy ciała u zwierząt, a także ludzi. Podobnie jak stosowanie *Lactobacillus fermentum* i *Lactobacillus ingluviei* również skutkowało przyrostem masy ciała zwierząt. Z kolei zastosowanie *Lactobacillus plantarum* wpływało na spadek masy ciała u zwierząt, a *Lactobacillus gasseri* - u zwierząt, a także ludzi.

Należy zwrócić uwagę na swoistość działania danego szczepu , tak więc stosowanie poszczególnych szczepów w leczeniu otyłości powinno być poparte badaniami klinicznymi. (2)

W przypadku *L.rhamnosus* odnotowano pozytywny wpływ wytwarzanego przez te bakterie kwasu linolowego na redukcję tkanki tłuszczowej. W badaniu na zwierzętach po ośmiu tygodniach stosowania probiotyku zawierającego *L. rhamnosus* zanotowano zmniejszenie masy ciała, które wiązało się z apoptozą tkanki tłuszczowej.(7)(22)

W ostatnim czasie dużym zainteresowaniem cieszy się transplantacja mikroflory jelitowej (TMJ) jako jedna z metod leczenia otyłości i zaburzeń metabolicznych. Pomimo ograniczonej ilości randomizowanych badań metoda rodzi nadzieję w przypadku osób z insulinoopornością (jedno badanie pilotowe, w którym wykazano poprawę wrażliwości na insulinę u osób otyłych po 6 tygodniach od przeszczepu kału od szczupłych dawców) oraz w przypadku zakażeń wywołanych przez *Clostridium difficile* (CDI). TMJ miała miejsce w przypadku 500 pacjentów z CDI na świecie.(1)

Podsumowanie

Skład mikroflory jelitowej osób szczupłych i otyłych jest odmienny. W ciągu całego życia mikrobiota ulega znacznym modyfikacjom pod wpływem różnych czynników. Nasuwa się pytanie o pierwotne źródło problemu - czy wysokotłuszczowa dieta z niską zawartością błonnika, która prowadzi do nadwagi i otyłości generuje zmianę mikrobiomu w kierunku niekorzystnych bakterii, czy jednak w pierwszej kolejności dysbioza u szczupłych osób doprowadza do nadmiaru kilogramów.

Wiele uwagi poświęca się kolejnej metodzie leczenia otyłości -TMJ, jednak czy kiedykolwiek będzie skutecznym rozwiązaniem? Podobnie jak przyjmowanie probiotyków –czy bez zmiany sposobu odżywiania w dłuższej perspektywie odniesie zamierzony efekt? Czy TMJ lub codziennie przyjmowanie probiotyków bez korzystnych zmian w codziennej diecie może na

stałe poprawić skład flory jelitowej? Wydaje się, że nic nie zastąpi zbilansowanej diety , w której ograniczeniu ulegają cukry proste i tłuszcze nasycone, natomiast bogatej w warzywa i owoce a tym samym w błonnik .

Oczywiście w przypadku osób z nadmiarem kilogramów zmiana nawyków w kierunku zdrowej, zbilansowanej diety jest dużym wyzwaniem jednak ciągle pozostaje jedynym , bezpiecznym i skutecznym rozwiązaniem . Pod warunkiem, że zmiana będzie trwała. Drugim znanym złotym środkiem jest aktywność fizyczna , która zmniejsza dodatni bilans energetyczny.

Piśmiennictwo:

1. Ostrowska Lucyna, Marlicz Wojciech ŁI. Transplantacja mikroflory jelitowej w leczeniu otyłości i zaburzeń metabolicznych - metoda nadal ryzykowna i niepotwierdzona wynikami badań klinicznych. Forum Zaburzeń Metab. 2013;4(4).
2. Marlicz W, Ostrowska L, Łoniewski I. Flora bakteryjna jelit i jej potencjalny związek z otyłością. Endokrynol Otyłość i Zaburzenia Przemiany Mater. 2013;9(1):20–8.
3. Dziewiatowska Joanna, Janczy Agata, Steinka Izabela, Pieszko Magdalena MS. Związek pomiędzy mikroflorą jelitową i otyłością. Forum Zaburzeń Metab. 2014;5(1):20–5.
4. Wołkowicz, Anna, Hozyasz KK. Rola szczepu *Lactobacillus plantarum* 299v w zapobieganiu i leczeniu zaburzeń układu pokarmowego. *Pediatr Pol* [Internet]. 2013; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pepo.2013.04.002>

5. Mori K, Nakagawa Y, Ozaki H. Does the gut microbiota trigger Hashimoto's thyroiditis? *Discov Med* [Internet]. 2012;14(78):321–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23200063>
6. Rudzki Leszek, Frank Monika, Szulc, Agata, Gałęcka Mirosława, Szachta, Patrycja BD. Od jelit do depresji- rola zaburzeń ciągłości bariery jelitowej i następcza aktywacja układu immunologicznego w zapalnej hipotezie depresji. *Neuropsychiatr i Neuropsychol.* 2012;7(2).
7. Stachowicz Nina KA. Rola mikroflory jelitowej w patogenezie otyłości i cukrzycy. *Postep Hig Med Dosw .* 2013;67:288–303.
8. Jańczewska Iwona D-PI. Znaczenie kolonizacji bakteryjnej przewodu pokarmowego noworodków donoszonych urodzonych drogą cięcia cesarskiego. *Ann Acad Med Gedan .* 2014;44:99–104.
9. Basseri Robert J., Basseri Benjamin, Pimentel Mark, Chong Kelly, Youdim Adrienne, Low Kimberly, Hwang Laura, Soffer Edy, Changn Christopher MR. Intestinal Methane Production in Obese Individuals Is Associated with a Higher Body Mass Index. *Gastroenterol Hepatol .* 2012;8(1).
10. Tilg H, Moschen AR, Kaser A. Obesity and the Microbiota. *Gastroenterology.* 2009;
11. Wirostko E, Johnson L, Wirostko B. Ulcerative colitis associated chronic uveitis. Parasitization of intraocular leucocytes by mollicute-like organisms. *J Submicrosc Cytol Pathol* [Internet]. 1990;22(2):231–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2337888>
12. Amar Jacques , Burcelin Remy, Ruidavets Jean Bernard, Patrice D Cani, Fauvel Josette, Alessi Marie Christine , Chamontin Bernard F' res J. Energy intake is associated with

- endotoxemia in apparently healthy man. *Am J Clin Nutr* . 2008;87:1219–23.
13. Pendyala Swaroop ,Walker Jeanne M. HPR. A High-Fat Diet Is Associated With Endotoxemia That Originates From the Gut. *Gastroenterology*. 2012;142:1100–1.
 14. Caesar R., Fak F. BF. Effects of gut microbiota on obesity and atherosclerosis via modulation of inflammation and lipid metabolism. *J Intern Med*. 2010;268:320–8.
 15. Cani Patrice D. DNM. The gut microbiome as therapeutic target. *Pharmacol Ther*. 2011;130:202–12.
 16. Macia L, Thorburn AN, Binge LC, Marino E, Rogers KE, Maslowski KM, et al. Microbial influences on epithelial integrity and immune function as a basis for inflammatory diseases. *Immunological Reviews*. 2012. p. 164–76.
 17. Microbial influences on epithelial integrity and immune function as a basis for inflammatory diseases.
 18. Parnell Jill A. RRA. Prebiotic fiber modulation of the gut microbiota improves risk factors for obesity and the metabolic syndrome. *Gut Microbes* , Landes Biosci [Internet]. 2012;3(1):29–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.4161/gmic.19246>
 19. Cani PD, Joly E, Horsmans Y, Delzenne NM. Oligofructose promotes satiety in healthy human: a pilot study. *Eur J Clin Nutr*. 2006;60(5):567–72.
 20. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11:506–14.
 21. Wallace TC, Guarner F, Madsen K, Cabana MD, Gibson G, Hentges E, et al. Human gut microbiota and its relationship to health and disease [Internet]. *Nutrition reviews*. 2011.

p. 392–403. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21729093>

22. Lee HY, Park JH, Seok SH, Baek MW, Kim DJ, Lee KE, et al. Human originated bacteria, *Lactobacillus rhamnosus* PL60, produce conjugated linoleic acid and show anti-obesity effects in diet-induced obese mice. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Biol Lipids*. 2006;1761(7):736–44.

Beata Feldmann, ul. Skarbka 38, 60-348 Poznań , e-mail: info@dietetykakliniczna.pl,

tel. 604-515-333