



Czy bakterie jelitowe są kolejnym czynnikiem ryzyka otyłości?

Do intestinal microbiota contribute to obesity?

Izabela Korczowska^{1,A–B, D,F}, Jan Krzysztof Łącki^{2,3,E}

¹ Zakład Immunologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Polska

² Zakład Pielęgniarstwa, Akademia im. Jakuba z Paradyża, Polska

³ Klinika Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Zielonogórski, Zielona Góra, Polska

A – Koncepcja i projekt badania, B – Gromadzenie i/lub zestawianie danych, C – Analiza i interpretacja danych, D – Napisanie artykułu, E – Krytyczne zrecenzowanie artykułu, F – Zatwierdzenie ostatecznej wersji artykułu

Korczowska I, Łącki JK. Czy bakterie jelitowe są kolejnym czynnikiem ryzyka otyłości? Med Srod. doi: 10.26444/ms/149858

■ Streszczenie

Wprowadzenie i cel pracy. Otyłość stała się chorobą cywilizacyjną o złożonej etiologii. W Polsce na nadwagę i otyłość choruje już ok. 70% społeczeństwa, a zastosowanie diety niskokalorycznej nie zawsze przyczynia się do redukcji masy ciała. W pracy przedstawiono postęp wiedzy na temat roli mikroflory jelitowej w patogenezie otyłości.

Opis stanu wiedzy. Badania z ostatnich lat pokazują, że to mikroflora jelitowa może mieć potencjalny wpływ na rozwój otyłości. Badanie składu mikrobioty to jeden z najczęściej podejmowanych zadań badawczych na świecie. Dzięki zastosowaniu badań molekularnych możliwe jest lepsze zrozumienie jej wpływu na zaburzenia odżywiania, a w szczególności pandemię otyłości. Bakterie bytujące w jelicie odgrywają bardzo ważną rolę w syntezie oraz metabolizmie wielu składników odżywczych i metabolitów, m.in. krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFA), lipidów i kwasów żółciowych, aminokwasów oraz witamin. Wiemy również, że bakterie jelitowe są źródłem lipopolisacharydu (LPS), który indukuje przewlekły stan zapalny oraz że u osób otyłych obserwuje się zwiększone stężenie LPS. Ostatnie badania sugerują, że stan zapalny u osób z nadwagą czy otyłością może wpływać na barierę jelitową, zaburzając ją, i modyfikować skład mikrobiomu.

Podsumowanie. Mikrobiota naszego przewodu pokarmowego ma olbrzymi wpływ na funkcjonowanie organizmu. Być może już w niedalekiej przyszłości na podstawie badania mikrobioty pacjenta będzie można stopniowo modyfikować skład jego mikroflory jelitowej, a stosowanie celowanej probiotykoterapii będzie wykorzystane w leczeniu otyłości.

■ Słowa kluczowe

dieta, otyłość, mikroflora jelitowa, SCFA

■ Abstract

Introduction and Objective. Obesity is a complex, multifactorial, and largely preventable civilization disease. Almost 70% of the Polish population are overweight or obese, and the use low-calorie diet does not always contribute to weight loss. This review presents recent advances concerning the role of intestinal microbiota in the pathogenesis of obesity.

Brief description of the state of knowledge. An increasing number of recent studies indicate that gut microbiota may exert a potential effect on the development of obesity. They play an important role in our health, and mediate host physiology and metabolism. The use of modern molecular biology techniques made it possible to study microorganisms inhabiting the intestines and better understand their impact on human health, especially in obesity. Gut microbiota play a significant role in the synthesis and metabolism of many nutrients and metabolites, including short-chain fatty acids (SCFA), lipids, bile acids, amino acids, and vitamins. Intestinal microbiota are the source of lipopolysaccharide (LPS) responsible for the development of systemic inflammation. Recent studies suggest that inflammatory state in overweight or obesity may damage the intestinal barrier and modify the composition of intestinal microbiota.

Summary. Understanding of the role of the gut microbiome in the management of weight and health may lead to future revolutionary changes in the treatment of obesity. Based on the result of the examination of patient's microbiota it will be possible to gradually modify their composition, and use targeted probiotic therapy in the treatment of obesity.

■ Key words

obesity, diet, gut microbiota, SCFA

WPROWADZENIE I CEL PRACY

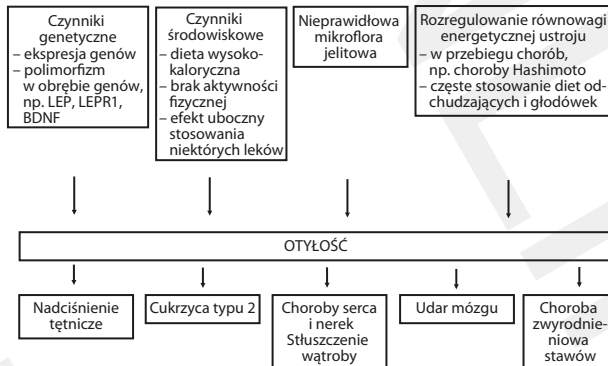
Otyłość to nieprawidłowe i nadmierne nagromadzenie tkanki tłuszczowej w organizmie człowieka. Wiemy, że nadwaga oraz otyłość są głównymi czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, nadciśnienia tętniczego, cukrzycy,

a przyjmowanie pokarmu w zbyt dużych ilościach jest w dzisiejszych czasach częstszą przyczyną zgonów niż niedożywienie. Według danych Światowej Organizacji Zdrowia (World Health Organization, WHO) prawie 2 mld dorosłych osób ma nadwagę, a ponad 650 mln jest otyłych. W Polsce na otyłość choruje ok. 8 mln osób dorosłych; 53% kobiet i 68% mężczyzn ma nadwagę, a 23% kobiet i 25% mężczyzn jest otyłych. Niestety otyłość to nie tylko problem dorosłych. U dzieci nadwagę stwierdzono u 20% dziewcząt i 31% chłopców, a 5% dziewcząt i 13% chłopców jest otyłych. Szacuje się,

Adres do korespondencji: Izabela Korczowska, Zakład Immunologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Aleksandra Fredry 10, 61-701 Poznań, Polska

E-mail: ikorcz@post.pl

że do 2030 roku jedna na trzy osoby dorosłe w Polsce będzie otyła [1]. Jednocześnie często można zaobserwować, że nawet stosowanie niskoenergetycznej diety niewiele pomaga w obniżeniu masy ciała [2]. Dobrze znanym czynnikiem wpływającym na masę ciała jest modyfikacja stylu życia. Natomiast obecnie jednym z najczęściej podejmowanych tematów badawczych na świecie jest problematyka mikrobioty jelitowej (ryc. 1). Przeprowadzone ostatnio badania wykazują, że jednym z czynników otyłości mających wpływ na pobór energii z pożywienia jest uczestnicząca w regulacji gospodarki energetycznej mikroflora jelitowa. Celem pracy jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy na temat roli mikrofory jelitowej w patogenezie otyłości.



Rycina 1. Czynniki wpływające na otyłość oraz jej konsekwencje

OPIS STANU WIEDZY

Podział mikrofory jelitowej

Ogólną masę bakterii jelitowych określa się na ok. 1,5–2 kg, a co więcej – genom mikrobioty stanowi nawet 100 razy większą liczbę genów niż genom człowieka [3, 4]. W przewodzie pokarmowym dorosłego człowieka znajduje się ponad 10^{12} mikroorganizmów/ml zawartości jelita. Mikroflora jelitowa jest zdominowana przez bakterie należące do 5 gromad oraz niewielkiej ilości grzybów z rodzaju *Candida* spp. (10^2 – 10^4 komórek w 1 g kału). Badacze z projektu METAHIT (METAGENOMICS OF THE HUMAN INTESTINAL TRACT, Metagenomika Układu Trawiennego Człowieka) wykazali istnienie u ludzi 3 różnych grup bakterii jelitowych, zwanych enterotypami. Jedną z hipotez badawczych zakłada, że enterotypy są zależne od składu przyjmowanego pokarmu. Enterotyp 1 z przewagą bakterii *Bacteroides* powiązany jest z dietą bogatą w białka zwierzęce, podczas gdy przewaga *Prevotella* (enterotyp 2) łączona jest z dietą z dużą ilością węglowodanów. Natomiast enterotyp 3 to bakterie *Ruminococcus*, specjalizujące się w rozkładaniu mucyny, które występują u osób spożywających głównie produkty roślinne. Stwierdzono również, że enterotyp 1 wytwarza witaminę B7 (biotynę), B2 (ryboflawinę) i C (kwas askorbinowy), natomiast enterotyp 2 wytwarza witaminę B1 (tiaminę) i kwas foliowy [5]. W skład mikrobiomu przewodu pokarmowego mogą wchodzić także archeony. Mikroorganizmy te występują licznie u osób, których dieta jest bogata w węglowodany, natomiast nie ma ich u osób stosujących dietę bogatą w aminokwasy, białka i nasycone kwasy tłuszczowe, w tym krótkołańcuchowe. Badania wykazały, że dieta bogata w polifenole, szczególnie taniny, może prowadzić do obniżenia ich liczebności nawet o 25% [6, 7]. Skład mikrofory jelitowej warunkują wiek, płeć,

genotyp oraz chyba najważniejszy czynnik – warunki społeczno-ekonomiczne. Między osobami zamieszkującymi Europę północną i południową wykazano znaczne różnice w ilości bakterii z rodzaju *Bifidobacterium* (zwiększona liczba tych bakterii w Europejczyków zamieszkujących południe). Zauważono również znaczące różnice w składzie mikrobiomu osób zamieszkujących poszczególne kontynenty; u Europejczyków występuje znacznie mniej *Actinobacteria* i *Bacteroidetes* oraz więcej *Firmicutes* i *Proteobacteria* w porównaniu do ludności Afryki [8]. Zwiększoną ilość bakterii gromady *Firmicutes* w stosunku do *Bacteroidetes* oraz zwiększenie ilości bakterii z rodzaju *Weissella* stwierdzono u Koreańczyków odżywiających się w sposób tradycyjny, czyli spożywających dużo produktów fermentowanych; dodatkowo w kale osób stosujących typową dietę koreańską wykryto duże ilości bakterii *Coprococcus* odpowiedzialnej z produkcję korzystnych dla zdrowia SCFA. Jednocześnie u Koreańczyków stosujących tzw. dietę zachodnią stwierdzono obniżenie wartości *Lachnospira* [9]. C. De Filippo i wsp. porównali skład bakterii jelitowych dzieci europejskich i dzieci z Burkina Faso, karmionymi pożywieniem zawierającym ograniczoną ilość lipidów i białek zwierzęcych, ale bogatą w proso, sorgo i inne lokalne produkty roślinne. Okazało się, że mikroflora dzieci afrykańskich jest bogata w rodzaje *Prevotella* i *Xylanibacter*, czyli w bakterie zdolne do rozkładu celulozy i ksylanów. Natomiast bakterie te nie były wykrywane u dzieci europejskich, u których stwierdzono wyższy odsetek rodzaju *Escherichia* [10]. Wiemy również, że mikroflora jelitowa zmienia się wraz z wiekiem, u noworodków najczęściej występują bakterie rodzaju *Bifidobacterium*, u dzieci w wieku 3–12 lat obserwuje się wzrost liczebności populacji *Bacteroides fragilis* [11]. Badania holenderskie opublikowane w 2020 roku pokazały, że u dzieci w wieku od 9 do 12 lat przeważa typ *Firmicutes*, który stanowi 57% mikrofory jelitowej, i kolejno 30% stanowią *Bacteroidetes*, 6% – *Proteobacteria*, 4% – *Actinobacteria*, 2% – *Verrucomicrobia* oraz 1% inne bakterie. Natomiast stwierdzono, że u osób dorosłych aż 75% gatunków należało do typu *Firmicutes*, tylko 13% do *Bacteroidetes*, 5% do *Proteobacteria*, 4% do *Actinobacteria*, 1% do *Verrucomicrobia* i 2% do innych [12, 13].

Uwarunkowania genetyczne

Jednym z czynników genetycznych modyfikujących skład mikrofloty jest polimorfizm rs4988235 w regionie promotorowym genu *LCT*, znajdujący się w obrębie intronu genu (*MCM6*) w chromosomie 2. U osób z genotypem CC (C13910C) wykazano zwiększoną ilość bakterii z rodzaju *Bifidobacterium* w porównaniu z osobami o genotypie CT i TT [14, 15]. Gen *LCT* jest genem kodującym hydrolazę laktazy-floryzyny, która rozkłada cukier mleczny laktozę do glukozy i galaktozy. Osoby z genotypem CC charakteryzują się nietolerancją laktozy u dorosłych; niestrawiona laktoza przedostaje się do jelita grubego, gdzie jest wykorzystywana m.in. przez *Bifidobacteria* jako źródło energii. Badacze potwierdzili, że obecność polimorfizmu CC (rs4988235) w regionie promotorowym genu *LCT* zależy od ilości występujących bakterii z rodzaju *Bifidobacterium* [14]. Innym genem związanym z florą bakteryjną jest gen *FUT2*, kodujący fukozylotransferazę 2. Jest to enzym, który przyłącza resztę fukozy do N-acetylolaktozoaminy, tworząc antygen H w płynach ustrojowych i błonie śluzowej jelit. Ze względu na polimorfizm genu G428A (W143X) – rs601338u ludzie dzielą się na osoby mające tzw. typ sekrecyjny FUT, cechujący się

obecnością formy heterozygotycznej lub homozygotycznej nukleotydu G-guaniny w miejscu rs601338 (genotypy SeSe (GG) lub Sese (GA)), oraz osoby mające tzw. typ niesekrecyjny FUT. Niesekrecyjny FUT charakteryzuje się obecnością adeniny w miejscu rs601338 w postaci homozygotycznej (genotyp sese (AA)), czyli posiada on nieaktywny enzym FUT2. Typ niesekrecyjny występuje u prawie 25% populacji europejskiej [16]. W Europie i Azji najczęściej spotykana jest mutacja G428T, która powoduje powstanie kodonu stop (Trp143ter), natomiast wśród osób zamieszkujących Afrykę dominuje mutacja A385T. Wiadomo, że osoby z niekorzystnym wariantem genu FUT2 nie mają końcowych reszt fukozy na glikanach mucyny, a ich brak prowadzi do niedoboru bakterii ochronnych z rodzaju *Bifidobacterium*, a co więcej – u tych osób zauważono spadek liczebności *Faecalibacterium*, bakterii wytwarzających maślan, których aktywność przypisuje się właściwościom przeciwzapalnym, oraz wzrost rodzaju *Proteobacteria* [17, 18].

Wpływ mikrobioty na organizm

Wiadomo, że drobnoustroje jelitowe pełnią ważne funkcje metaboliczne; rozkładają znajdujące się w pożywieniu toksyny oraz karcynogeny (heterocykliczne aminy i N-nitrozo-związki), biorą udział w syntezie aminokwasów, w tym lizyny i treoniny, w fermentowaniu niestrawialnych składników pożywienia oraz we wchłanianiu elektrolitów i soli mineralnych [19]. Mikrobiota odgrywa także ważną rolę w syntezie witaminy K oraz witamin z grupy B (B12, B1 i B6), a skład mikroflory jelitowej wpływa na hemostazę immunologiczną, regulując liczebność populacji limfocytów, a także stosunek limfocytów Th1 do Th2. Prawidłowy mikrobom jelita grubego stanowi czynnik ochronny przed kolonizacją światła jelit przez drobnoustroje patogenne, takie jak *Salmonella*, *Shigella* czy *Escherichia coli*. Dzięki produkcji krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych mają one także wpływ na wzrost i różnicowanie enterocytów oraz komórek nabłonka jelita grubego [20–22].

Flora jelitowa jest również ważnym czynnikiem wpływającym na ośrodkowy układ nerwowy. Zmiany ilościowe i jakościowe składu bakterii jelitowych wpływają na zmianę perystaltyki, przepuszczalności jelit oraz zmiany sekrecji. Bakterie mają zdolność wydzielania neurotransmiterów i neuromodulatorów, np. *Lactobacillus* i *Bifidobacterium* mogą produkować kwas gamma-masłowy, *Escherichia* i *Saccharomyces norepinefryne*, a *Candida* serotoninę. Wszystkie te czynniki, poprzez aktywację nerwu błędnego, wpływają na OUN, zmieniając odpowiedź na ból, stres, percepcję trzewną oraz powodując zaburzenia zachowania [23, 24].

Związek między mikroflorą jelitową a otyłością

Dieta wysokotłuszczowa z dużą zawartością cukrów prostych powoduje znaczny rozrost bakterii Gram-dodatnich należących do rodziny *Firmicutes*. Są to bardzo małe bakterie, o rozmiarach ok. 0,2–0,3 mm, charakteryzujące się brakiem ściany komórkowej. Ze względu na brak ściany komórkowej mogą one „chowac się” w komórkach odpornościowych organizmu gospodarza i być przyczyną reakcji alergicznych [25]. Dzięki rozwojowi metod genetycznych identyfikacja i klasyfikacja bakterii stała się prosta i stosunkowo tania [26]. Po amplifikacji bakterijskiego materiału genetycznego, pochodzącego z próbek stolca i błony śluzowej jelita, obecnie bada się materiał genetyczny na drodze sekwencjonowania genów 16S rRNA. W 2005 roku przeprowadzono pierwsze

badanie różnorodności mikroflory (13 335 sekwencji 16S rRNA) pochodzącej ze śluzówki jelit 3 dorosłych osób i po jednej próbce kału od każdej z tych osób. Przy użyciu technik klonowania P.B. Eckburg i wsp. przeprowadzili szczegółowe badania ludzkiej mikroflory jelitowej i stwierdzili, że *Bacteroides* i *Firmicutes* stanowią ponad 90% wszystkich bakterii jelitowych. Najwięcej (95%) sekwencji nukleotydowych w obrębie *Firmicutes* pochodziło z materiału genetycznego bakterii klasy *Clostridium* [27].

Wśród archeonów żyjących w jelitach najliczniejszą grupę stanowią archeony metanogenne, z dominującym i najczęściej izolowanym gatunkiem *Methanobrevibacter smithii*, tlenowym mikroorganizmem wytwarzającym metan, występującym nawet u 95,7% badanych osób. Oprócz *Methanobrevibacter smithii* dość dokładnie udało się opisać i zsekwencjonować genom innego przedstawiciela *Archaea*, tj. *Methanospaera stadtmannae*, występujący u 29,4% badanych. Okazało się, że gatunek ten ma najbardziej ograniczony metabolizm ze wszystkich metanogennych archeonów. W przewodzie pokarmowym człowieka mogą się znajdować także archeony termofilne z rodzaju *Sulfolobus* oraz archeony z rodzaju *Nitrososphaera*, które posiadają zdolność utleniania amoniaku [27].

Badania przeprowadzone przez F. Bäckheda i wsp. pokazały, że mikroorganizmy jelitowe mają wpływ na ilość energii uzyskiwanej z trawionego pożywienia [28]. Odbywa się to poprzez rozkład zawartych w pożywieniu niestrawialnych polisacharydów do form prostszych, wchłaniania w jelitach monosacharydów i krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych; dodatkowo za pośrednictwem dwóch białek sygnałowych: białka ChREBP (ang. *carbohydrate response element binding protein*) i białka SREBP-1 (ang. *sterol response element-binding protein type-1*) dochodzi do indukcji lipogenezy w wątrobie gospodarza; mikrobiota ma także wpływ na nasilenie magazynowania tłuszczów w komórkach [29]. W badaniu mającym na celu wyjaśnienie mechanizmów odpowiedzialnych za brak otyłości u myszy germ-free (wolne od wszystkich wykrywalnych mikroorganizmów i pasożytów), Bäckhed i wsp. karmili je pożywieniem zawierającym duże ilości tłuszczu i cukrów. Aby wykazać, że skład mikroflory jelitowej ma wpływ na masę ciała, badacze przeprowadzili transfer mikroorganizmów z jelit homozygotycznych myszy otyłych ob/ob (myszy z genetycznie uwarunkowanym brakiem leptyny wynikającym z mutacji typu nonsense w 105 kodonie genu ob) i myszy o prawidłowej masie ciała do jelit myszy germ-free o prawidłowej masie ciała. Okazało się, że już po 2 tygodniach eksperymentu przy niezmięnionej ilości przyjmowanego pokarmu i stałej ilości traconej energii myszy, które otrzymały bakterie od myszy ob/ob, pozyskiwały więcej kalorii z pożywienia i wykazywały znacznie większy przyrost tkanki tłuszczowej niż myszy, które otrzymały bakterie od myszy szczupłych. Wyniki uwidoczniły, iż średni przyrost tkanki tłuszczowej \pm SD wynosił $47\% \pm 8,3\%$ vs $27\% \pm 3,6\%$, co odpowiadało różnicy 4 kcal (2% wszystkich spożytych kalorii przy założeniu, że 9,3 kcal przypada na 1 g tkanki tłuszczowej). Co więcej, przyrostowi masy ciała towarzyszyły: insulinooporność, hipertrofia adipocytów oraz wzrost stężenia leptyny i glukozy we krwi [30]. R.E. Ley i wsp. udowodnili, że myszy otyłe w porównaniu z myszami szczupłymi miały o 50% mniejszą zawartość *Bacteroides* i proporcjonalny wzrost *Firmicutes*. Dzięki użyciu technik metagenomiki porównawczej wykazano, że mikroorganizmy w jelitach myszy ob/ob posiadają geny kodujące

enzymy, dzięki którym możliwy jest rozkład niestrawialnych w inny sposób polisacharydów, będących częścią pożywienia. W stolcu otyłych myszy znaleźli oni więcej kwasu octowego i masłowego, czyli końcowych produktów fermentacji, a stolec zwierzał mniejszą liczbę kalorii. Prawdopodobnie mikroorganizmy bytujące w jelitach tych myszy ułatwiają uzyskiwanie dodatkowych kalorii z trawionego pożywienia, co wpływa na masę ciała [31, 32]. U osób otyłych wykazano zaburzony stosunek bakterii typu *Bacteroidetes* do *Firmicutes* na korzyść tych ostatnich. Okazało się, że wartość kaloryczna ludzkiego stolca jest proporcjonalna do ilości *Bacteroidetes*, a odwrotnie proporcjonalna do obecności *Firmicutes* w badanym kale [33, 34].

Podczas trwającego rok programu zmniejszania masy ciała u osób otyłych Ley i wsp. monitorowali skład bakterii obecnych w stolcu 12 pacjentów. Osoby te pozostawały na diecie o obniżonej zawartości tłuszczu lub obniżonej zawartości węglowodanów. Przed wdrożeniem diety w mikroflorze jelitowej osób otyłych mniej było bakterii *Bacteroides*, a więcej *Firmicutes* niż w grupie kontrolnej u osób szczupłych. Po 12-miesięcznej obserwacji zauważono, iż bakterie *Bacteroides* stanowiły ok. 15% wszystkich bakterii jelitowych (przed rozpoczęciem programu – ok. 3% wszystkich bakterii jelitowych). Udowodniono, że 20-procentowy wzrost liczby *Firmicutes* i podobny spadek liczby *Bacteroidetes* odpowiadają za zwiększenie o 150 kcal poboru energii z pożywieniem. Redukcja masy ciała wiąże się zaś z proporcjonalnym do liczby utraconych kilogramów wzrostem liczby bakterii typu *Bacteroidetes*. [25] Nieznana jest przyczyna obecności większej liczby bakterii *Firmicutes* w jelitach osób otyłych, ale najprawdopodobniej potrafią one skuteczniejsze pozyskiwać energię z różnych substancji organicznych. U osób otyłych zauważono zwiększoną ilość bakterii *Bacillus* oraz *Clostridium* oraz obniżenie *Bacteroidetes* (gromada *Firmicutes*), obniżenie *Bacteroides* i wzrost *Prevotella* (gromada *Bacteroidetes*) oraz obniżenie ilości bakterii *Bifidobacterium* i *Akkermansia* [35]. Jednocześnie niektóre publikacje wykazują brak korelacji pomiędzy bakteriami z grupy *Bacteroidetes* i *Firmicutes* a masą ciała [36]. Wzrost liczby bakterii z rodziny *Prevotellaceae* prawdopodobnie przyczynia się do wzrostu liczebności archeonów metanogennych, ponieważ bakterie *Bacteroidetes* w procesie fermentacji białek i węglowodanów uwalniają wodór, tak ważny dla rozwoju metanogenów [37, 38]. Nasuwa się pytanie, czy zmiany w składzie mikrobioty u otyłych osobników są skutkiem, czy przyczyną otyłości. Prawdopodobnie obecność archeonów metanogennych pośrednio wpływa na nadmierną wagę – u osób szczupłych jest ich zdecydowanie mniej niż u osób otyłych. Co więcej, okazało się, że po zabiegu bypassu żołądkowego dochodzi do spadku liczebności archeonów w jelicie. Natomiast duża ilość bakterii *Akkermansia muciniphila* wykazuje korelację z utrzymywaniem prawidłowej masy ciała u dzieci oraz osób dorosłych [39].

W wyniku fermentacji przeprowadzanej przez mikrobiotę możliwe jest pozyskiwanie energii ze związków, które nie są rozkładane przez enzymy trawienne. Związkami tymi są m.in. krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe SFCA (ang. *short chain fatty acids*), takie jak octan, propionian i maślan. SCFA są ligandami receptorów Gpr41 i Gpr43 komórek błony śluzowej jelit. Są to receptory nabłonkowe, należące do grupy receptorów komórkowych GPCRs. SCFA aktywują receptor wiążący białko G41 (GPR41, *G protein-coupled receptor 41*), stymulując wydzielanie peptydu YY-PYY (*peptide YY*).

Peptyd PYY hamuje pasaż jelitowy, zwiększając wchłanianie składników odżywczych, oraz nasila lipogenezę wątrobową [40]. Przeprowadzone badania sugerują, że GPR41 jest regulatorem równowagi energetycznej organizmu dzięki oddziaływaniu z metabolitami wytwarzanymi przez mikroflorę. Wykazano, że myszy pozbawione receptorów GPR41 i GPR43 są chudsze niż ich dzikie odpowiedniki. U myszy pozbawionych genu *Gpr41*, które hodowano w warunkach sterylnych i niesterylnych i których jelita poddano kolonizacji przez *Bacteroidetes thetaiotaomicron* i *Methanobrevibacter smithii*, wykazano niższą ekspresję genu PYY, szybszy pasaż jelitowy i gorsze wchłanianie składników pokarmowych oraz odnotowano, iż ich masa ciała była niższa od masy ciała myszy szczepu dzikiego (bez tej mutacji). A. Schwiercz i wsp. w próbkach kału osób otyłych wykazali wyższe stężenie SCFA. Zaobserwowano związek między zwiększonym poborem energii a wzrostem stężenia w próbkach kału SCFA, a zwiększone wchłanianie SCFA powodowało stymulację lipogenezę w tkance tłuszczowej i glukoneogenezę w wątrobie [40]. Jednym z lepiej poznanych SFCA jest mało stabilny chemicznie kwas masłowy, który szybko ulega przekształceniu w maślan. Do bakterii produkujących maślan należą: *Faecalibacterium prausnitzii* (stanowiąca od 2 do 15% całkowitej mikrobioty jelitowej) oraz przedstawiciele rodzajów *Clostridium* i *Butyrivibrio* [41]. Wiadomo, że maślan wspiera prawidłowe funkcjonowanie bariery jelitowej poprzez działanie przeciwzapalne, odżywcze oraz zdolność do regeneracji kolonocytów nabłonka jelitowego. Dodatkowo kwas masłowy poprawia wzrost kosmków jelitowych oraz motorykę jelit, ma wpływ na regulację homeostazy energetycznej organizmu poprzez stymulację wytwarzania leptyny w adipocytach i indukcję wydzielania GLP-1 przez komórki L jelita, a także nasilenie procesu termogenezy, wzrost utleniania kwasów tłuszczowych oraz aktywności mitochondriów w obrębie mięśni i brunatnej tkanki tłuszczowej. Ponieważ maślan wpływa na indukcję interleukiny (IL-10), to jego wytwarzanie przez *Faecalibacterium prausnitzii* wycisza reakcję zapalną, łagodząc objawy stanów zapalnych jelit. Dodatkowo hamuje on rozwój i indukuje apoptozę komórek nowotworowych jelita grubego [43].

Oprócz SCFA do organizmu dostaje się również bardzo toksyczny lipopolisacharyd bakteryjny (LPS, składnik zewnętrznej błony komórkowej osłony bakterii Gram-ujemnych i cyanobakterii bytujących w przewodzie pokarmowym). Jest to endotoksyna biorąca udział w inicjowaniu układowej reakcji zapalnej o nieznacznym nasileniu, stymulująca wydzielanie cytokin prozapalnych (TNF- α i IL-6) przez adipocyty tkanki tłuszczowej trzewnej. U osób otyłych z cukrzycą typu 2 oraz stosujących dietę wysokotłuszczową obserwowano zwiększone stężenie LPS w świetle jelita i w krążeniu [43]. P.D. Cani i wsp. przeprowadzili doświadczenie polegające na podawaniu myszom pożywienia o dużej zawartości tłuszczu [44]. Konsekwencją wzmożonego transportu LPS do krwi przez chylomikrony była endotoksemia [45]. Oprócz stanu zapalnego badacze zaobserwowali wzrost masy ciała, wzrost masy wątroby, wzrost stężenia glukozy i triglicerydów, a także zwiększenie insulinooporności. Przewlekła endotoksemia wpływa także na skład flory jelitowej; zauważono obniżenie ilości zarówno bakterii Gram-ujemnych (grupa *Bacteroides*), jak i Gram-dodatnich (grupy *Eubacterium rectale*, *Clostridium coccoides* i *bifidobacteria*), zmienił się także stosunek bakterii Gram-ujemnych do Gram-dodatnich na korzyść tych pierwszych. Dodatkowo badając myszy ze

zmutowanym genem CD14 żywione pokarmem bogatym w tłuszcze, wykazali oni, że endotoksemia nasila ekspresję cytokin prozapalnych (TNF- α , IL-1, IL-6, inhibitora 1 aktywatora plazminogenu) w mechanizmie zależnym od CD14. Jak wiadomo, CD14 wiąże bakteryjny lipopolisacharyd na powierzchni komórek układu odpornościowego gospodarza, powodując wydzielanie cytokin prozapalnych [46, 47]. Sugeruje się, że kompleks CD14/TLR4 reguluje próg wrażliwości na insulinę i w związku z tym wpływa na występowanie otyłości i cukrzycy. Natomiast C. de la Serre i wsp. przeprowadzili badanie dotyczące wpływu diety wysokotłuszczowej na szczury rasy Sprague-Dawley. Zwierzęta te karmiono pożywieniem o dużej zawartości tłuszczu przez 8 lub 12 tygodni i zaobserwowano obniżenie aktywności jelitowej fosfatazy alkalicznej (enzymu rozkładającego LPS) oraz wystąpienie stanu zapalnego w jelicie krętym [48].

Wykorzystanie mikrobioty jelitowej w leczeniu otyłości

Magazynowaniu tłuszczu i powstawaniu otyłości sprzyja obniżenie ekspresji czynnika tkankowego indukowanego głodem (FIAF, *fasting induced adipocyte factor*). Jest to białko podobne do angiopoetyny 4, będące zarazem inhibitorem lipazy lipoproteinowej (LPL, *lipoprotein lipase*), enzymu odpowiedzialnego za magazynowanie energii w postaci tłuszczu [49]. Do funkcji FIAF należy hamowanie lipazy lipoproteinowej, ułatwia on uwalnianie kwasów tłuszczowych ze związanych z lipoproteinami triglicerydów, a konsekwencją jego obniżonej ekspresji jest zwiększenie aktywności LPL w komórkach tłuszczowych i nasilenie procesu magazynowania energii. Bäckhed i wsp., używając myszy pozbawionych genu FIAF, wykazali, że mikroorganizmy jelitowe hamują jelitowy FIAF, co prowadzi do wzrostu aktywności lipazy lipoproteinowej. Wiemy, że lipaza lipoproteinowa nasila uwalnianie kwasów tłuszczowych z krążących w krwiobiegu triacylogliceroli związanych z lipoproteinami, które są następnie wykorzystywane do syntezy triglicerydów gromadzonych w adipocytach lub zużywane w procesie oksydacji kwasów tłuszczowych w miocytach. Badacze zauważyli, że myszy germ-free chronione są przed otyłością pokarmową w wyniku działania dwóch niezależnych mechanizmów nasilających metabolizm kwasów tłuszczowych, którymi są podwyższone stężenie FIAF oraz zwiększona aktywność kinazy proteinowej zależnej od monofosforanu adenylicznego (AMPK – *adenosine monophosphate-activated protein kinase*), enzymu regulującego stan energetyczny komórki [29, 50]. Możliwe, że w niedalekiej przyszłości będziemy mogli leczyć otyłość, podając odpowiednie szczepy bakterii. C. Depommier i wsp. oceniali podawanie *Akkermansia muciniphila* u osób z zespołem metabolicznym; codziennie przez okres 12 tygodni 32 otyłych uczestników przyjmowało żywe szczepy *Akkermansia muciniphila*, pasteryzowane AM lub placebo. Pierwotnym punktem końcowym badania było bezpieczeństwo i tu nie odnotowano poważnych działań niepożądanych. Najważniejsze wyniki, jakie otrzymali badacze, to: stwierdzono poprawę wrażliwości na insulinę i obniżenie stężenia cholesterolu całkowitego i GGTP w obu grupach przyjmujących bakterie, przy czym większy efekt otrzymano w grupie otrzymującej szczepy bakterii w formie pasteryzowanej. W grupie tej zauważono niewielką utratę wagi ($-2,27 \pm 0,92$ kg, $p=0,091$), spadek masy tłuszczu średnio o 1,37 kg, a także zmniejszenie obwodu pasa średnio o 2,63 cm [51]. Coraz większą popularnością na świecie

cieszy się metoda przeszczepienia mikrobioty FMT (ang. *fecal microbiota transplantation*). FMT ma na celu odtworzenie naturalnej i zrównoważonej mikrobioty okrężnicy. Liczne doniesienia pokazują, że jest to bezpieczna i efektywna metoda, szczególnie w leczeniu zakażenia laseczką *Clostridium difficile* (CDI – *clostridioides difficile infection*) [52]. Ale metodę tę wykorzystano również w leczeniu takich chorób jak rzekomobłoniaste zapalenie jelit, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego-Crohna czy zespół jelita drażliwego [53]. Być może uda się ją również zastosować w leczeniu otyłości.

PODSUMOWANIE

Na podstawie przeglądu obecnego stanu wiedzy można stwierdzić, że zaburzenia w składzie flory bakteryjnej wpływają niekorzystnie na barierę jelitową i mogą być jedną z przyczyn rozwoju otyłości. Nadal nasuwa się wiele pytań, na których nie znamy odpowiedzi. Czy tak niewielkie różnice w uzyskiwaniu dodatkowej kalorii z pożywienia, będące wynikiem działania mikrobioty jelitowej, mogą przekładać się na klinicznie znaczące różnice masy ciała? Czy zmiany w składzie mikrobioty jelitowej u otyłych osobników są skutkiem, czy przyczyną otyłości? Możliwe, że ostrożna i stopniowa modyfikacja mikrobioty jelitowej poprzez stosowanie probiotyków, prebiotyków oraz transplantacji mikrobioty zostanie wykorzystana w leczeniu otyłości. Niewątpliwie jednak do znanych czynników otyłości, takich jak niezrównoważony bilans między nadmierną energią przyjmowaną wraz z pożywieniem a jednoczesnym zbyt niskim jej wydatkowaniem, zaburzeniami hormonalnymi, stosowaniem leków związanych z innymi schorzeniami oraz czynnikami genetycznymi, należy na stałe dopisać skład mikrobioty jelitowej mającej wpływ na zaburzenia wagi człowieka.

PIŚMIENICTWO

1. World Health Organization: Obesity and overweight. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (10.04.2019).
2. Kirkpatrick CF, Bolick JP, Kris-Etherton PM et al. Review of current evidence and clinical recommendations on the effects of low-carbohydrate and very-low-carbohydrate (including ketogenic) diets for the management of body weight and other cardiometabolic risk factors: A scientific statement from the National Lipid Association Nutrition and Lifestyle Task Force. *J Clin Lipidol*. 2019;13: 689–711.
3. Shahmanesh M, Harling G, Coltart CEM, et al. From the micro to the macro to improve health: microorganism ecology and society in teaching infectious disease epidemiology. *Lancet Infect Dis*. 2020; 20(6): 142–147.
4. Godoy-Vitorino F. Human microbial ecology and the rising new medicine. *Ann Transl Med*. 2019; 7(14):342.
5. Li J, Jia H, Cai X, et al. An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome. *MetaHIT Consortium*. *Nat Biotechnol*. 2014; 32(8): 834–41.
6. Hoffmann C, Dollive S, Grunberg S, et al. Archaea and fungi of the human gut microbiome: correlations with diet and bacterial residents. *PLoS ONE*. 2013; 8:e66019.
7. Abell GCJ, Conlon MA, Mcorist AL. Methanogenic archaea in adult human faecal samples are inversely related to butyrate concentration. *Microb Ecol Health D*. 2006; 18: 154–160.
8. Li M, Wang B, Zhang M, et al. Symbiotic gut microbes modulate human metabolic phenotypes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008; 105: 2117–2122.
9. Shin JH, Jung S, Kim SA et al. Differential Effects of Typical Korean Versus American-Style Diets on Gut Microbial Composition and Metabolic Profile in Healthy Overweight Koreans: A Randomized Crossover Trial. *Nutrients*. 2019; 11(10): 2450.

10. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010; 107: 33.
11. Yuan X, Chen R, Zhang Y, et al. Gut microbiota: effect of pubertal status. *BMC Microbiol*. 2020; 3; 20(1):334.
12. Radjabzadeh D, Boer CG, Beth SA, et al. Diversity, compositional and functional differences between gut microbiota of children and adults. *Nature research. Scientific reports*. 2020; 10: 1040.
13. Wang J, Kurilshikov A, Radjabzadeh D, et al. Meta-analysis of human genome-microbiome association studies: the MiBioGen consortium initiative. *Microbiome*. 2018; 8; 6(1): 101.
14. Goodrich JK, Davenport ER, Clark AG, et al. The Relationship Between the Human Genome and Microbiome Comes into View. *Annu Rev Genet*. 2017; 51: 413–33.
15. Hughes DA, Bacigalupe R, Wang J, et al. Genome-wide associations of human gut microbiome variation and implications for causal inference analyses. *Nat Microbiol*. 2020; 5: 1079–87.
16. Wacklin P, Tuimala J, Nikkilä J, et al. Faecal microbiota composition in adults is associated with the FUT2 gene determining the secretor status. *PLoS One*. 2014; 9(4): e94863.
17. Cheng S, Hu J, Wu X, et al. Altered gut microbiome in FUT2 loss-of-function mutants in support of personalized medicine for inflammatory bowel diseases. *Genet Genomics*. 2021; 20; 48(9): 771–780.
18. Turpin W, Bedrani L, Espin-Garcia O, et al. FUT2 genotype and secretory status are not associated with fecal microbial composition and inferred function in healthy subjects. *Gut Microbes*. 2018; 9(4): 357–368.
19. Marlicz W, Ostrowska L, Łoniewski I. Flora bakteryjna jelit i jej potencjalny związek z otyłością. *Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii*. 2013; 9: 20–28.
20. Rowland I, Gibson G, Heinken A, et al. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *Eur J Nutr*. 2018; 57(1): 1–24.
21. Yoshii K, Hosomi K, Sawane K, et al. Metabolism of Dietary and Microbial Vitamin B Family in the Regulation of Host Immunity. *Front Nutr*. 2019; 6: 48.
22. Ohnmacht C. Microbiota, regulatory T cell subsets, and allergic disorders. *Allergo J Int*. 2016; 25(5): 114–23.
23. Oziom J, Budrewicz S. Rola mikrobioty jelitowej w patogenezie i przebiegu wybranych schorzeń układu nerwowego. *Pol Przegl Neurol*. 2019; 15: 1–11.
24. Kanji S, Fonseka TM, Marshe VS, et al. The microbiome gut brain axis: implication for schizophrenia and antipsychotic induced weight gain. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2018; 268: 3–15.
25. Megrian D, Taib N, Witwinowski J, et al. One or two membranes? Diderm Firmicutes challenge the Gram-positive/Gram-negative divide. *Mol Microbiol*. 2020; 113(3): 659–671.
26. The NIH HMP Working Group, Peterson J, Garges S, Giovanni M, McInnes P, Wang L, et al. The NIH human microbiome project. *Genome Res*. 2009; 19: 2317e23.
27. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*. 2005; 308: 1635–1638.
28. Min BR, Solaiman S, Shange R, et al. Gas-trointestinal bacterial and methanogenic archaea diversity dynamics associated with condensed tannin-containing pine bark diet in goats using 16S rDNA amplicon pyrosequencing. *Int J Microbiol*. 2014; 2014: 141909.
29. Bäckhed F, Crawford PA, O'Donnell D, et al. Postnatal lymphatic partitioning from the blood vasculature in the small intestine requires fasting-induced adipose factor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2007; 104: 606–611.
30. Bäckhed F, Manchester J, Semenkovich C, et al. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2007; 104: 979–984.
31. Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, et al. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005; 102: 11070e5.
32. Wang CRJ, Zhan R, Zhang L, Wang X. Fecal metabonomics combined with 16S rRNA gene sequencing to analyze the changes of gut microbiota in rats with kidney-yang deficiency syndrome and the intervention effect of You-gui pill. *J Ehnopharmacol*. 2019; 15; 244:112139.
33. Amabebe E, Robert FO, Agbalalah T, et al. Microbial dysbiosis-induced obesity: role of gut microbiota in homeostasis of energy metabolism. *British Journal of Nutrition*. 2020; 123: 1127–1137.
34. Bolsega S, Bleich A, Basic M. Synthetic Microbiomes on the Rise – Application in Deciphering the Role of Microbes in Host Health and Disease. *Nutrients*. 2021; 13(11): 4173.
35. Gérard P. Gut microbiota and obesity. *Cell Mol Life Sci*. 2016; 73(1): 147–62.
36. Gomes AC, Hoffmann C, Mota JF. The human gut microbiota: Metabolism and perspective in obesity. *Gut Microbes*. 2018; 9(4): 308–325.
37. Cunningham AL, Stephens JW, Harris DA. Intestinal microbiota and their metabolic contribution to type 2 diabetes and obesity. *J Diabetes Metab Disord*. 2021; 20(2): 1855–1870.
38. Wu Y, Wang CZ, Wan JY, et al. Dissecting the Interplay Mechanism between Epigenetics and Gut Microbiota: Health Maintenance and Disease Prevention. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(13): 6933.
39. Campisciano G, Palmisano S, Cason C, et al. Gut microbiota characterisation in obese patients before and after bariatric surgery. *Benef Microbes*. 2018; 9(3): 367–373.
40. Schwiertz A, Taras D, Schäfer K, et al. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity*. 2010; 18: 190–195.
41. Zhao H, Xu H, Chen S, et al. Systematic review and meta-analysis of the role of *Faecalibacterium prausnitzii* alteration in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021; 36(2): 320–328.
42. Janczy A, Kochan Z, Małgorzewicz S. Endotoksemia i zaburzenia bariery jelitowej towarzyszące nadwadze i otyłości. *Advancements of microbiology – postępy mikrobiologii*. 2019; 4: 427–432.
43. Erridge C, Attina T, Spickett C, et al. A high-fat meal induces low-grade endotoxemia: evidence of a novel mechanism of postprandial inflammation. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 1286–1292.
44. Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in highfat diet induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes* 2008; 57: 1470–1481.
45. Rehues P, Rodríguez M, Álvarez J, et al. Characterization of the LPS and 3OHFA Contents in the Lipoprotein Fractions and Lipoprotein Particles of Healthy Men. *Biomolecules*. 2021; 12(1): 47.
46. Cani P, Delzenne N. Gut microflora as a target for energy and metabolic homeostasis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2007; 10: 729–734.
47. Cani P, Neyrinck A, Fava F, et al. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve highfat- diet -induced diabetes in mice through a mechanism associated with en-dotoxaemia. *Diabetologia* 2007; 50: 2374–2383.
48. La Serre CB, Ellis CL, Lee J, et al. Propensity to high-fat diet-induced obesity in rats is associated with changes in the gut microbiota and gut inflammation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2010; 299(2): G440–8.
49. Mandard S, Zandbergen F, van Straten E, et al. 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.
50. Wardak S. Mikrobiota jelitowa człowieka – jej zróżnicowanie i wpływ na nasze zdrowie. *Med Dośw Mikrobiol*, 2021; 73: 71–100.
51. Depommier C, Everard A, Druart C, et al. Supplementation with *Akkermansia muciniphila* in overweight and obese human volunteers: a proof-of-concept exploratory study. *Nature Medicine*. 2019; 25: 1096–1103.
52. Wang JW, Kuo CH, Kuo FCH et al. Fecal microbiota transplantation: Review and update. *J Formos Med Assoc*, 2019; 118: 23–31.
53. Czepiel J, Drózdź M, Pituch H, et al. *Clostridium difficile* infection: review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*; 2019; 38: 1211–1221.