

Dieta i zdrowie

ROLA MIKROBIOTY JELITOWEJ W ROZWOJU
CHORÓB METABOLICZNYCH



BIOCODEX 
Microbiota Institute

Spis treści

1. SZEROKA GAMA CHORÓB

- s. 3 Jakie są związki między mikrobiotą jelitową a chorobami metabolicznymi?
- s. 4 Cukrzyca pod lupą

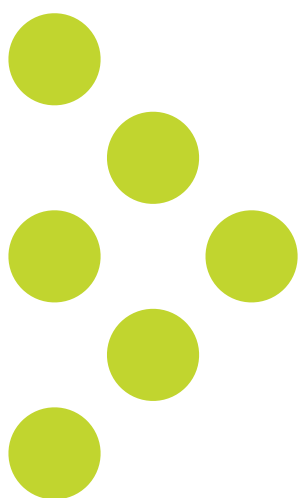
2. DIETA: NAJWAŻNIEJSZY CZYNNIK

- s. 6 Zbyt duża ilość spożywanego tłuszczu zaburza równowagę flory jelitowej
- s. 8 Dieta i leczenie: historia nierówności między drobnoustrojami

3. JAKIE SĄ PERSPEKTYWY TERAPEUTYCZNE?

- s. 9 Probiotyki jako wsparcie przy stłuszczeniu wątroby
- s. 10 Przeszczep flory jelitowej: obiecująca metoda leczenia?
- s. 11 Wywiad z ekspertem: Prof. Rémy Burcelin

1 • SZEROKA GAMA CHORÓB



Każdego dnia w naszym organizmie zachodzi wiele reakcji chemicznych, które utrzymują nas przy życiu – reakcje te noszą nazwę metabolizmu. Zaburzenia metabolizmu spowodowane stylem życia, do którego metabolizm nie jest przyzwyczajony (nadmiar spożywanej soli, cukru i tłuszczu, siedzący tryb życia), nadwaga, cukrzyca i choroby układu sercowo-naczyniowego wywierają dramatycznie niekorzystny wpływ na ludzi na całym świecie. Okazuje się, że udział bakterii naszej flory jelitowej, niepodjęzawanych o to jeszcze 10 lat temu, jest kluczowy dla tego procesu.

Jakie są związki między mikrobiotą jelitową a chorobami metabolicznymi^{1, 2}?

Tak jak nasze komórki potrzebują odpowiedniego paliwa, aby wykonywać swoje różne funkcje, tak samo dzieje się w przypadku bakterii jelitowych: dopiero niedawno odkryto jak wiele niezbędnych ról odgrywają w procesach metabolicznych.

Zaburzenia tych procesów mogą powodować niekorzystne skutki. Nasze jelita są miejscem, gdzie znajdują się powszechnie występujące bakterie, które podzielić można na dwie duże grupy: *Bacteroidetes* i *Firmicutes*; liczba tych pierwszych jest większa w przypadku zdrowych osób. Natomiast w przypadku osób otyłych występuje więcej *Firmicutes*. Uważa się, że ten gatunek bakterii pobiera więcej kalorii z pożywienia, które trawimy – szczególnie cukrów złożonych – niż *Bacteroidetes*, co prowadzi do nadwagi.

Błędne koło stanu zapalnego

Dieta zbyt obfita w tłuszcze, które zaburzają równowagę mikrobioty jelitowej, wywołuje całą kaskadę niekorzystnych reakcji organizmu. Bariera jelitowa przestaje być skuteczna; jelita wykazują mniejszą odporność i przepuszczają cząsteczki wytworzone przez bakterie. Wywołuje to nieprawidłową, przewlekłą i bezobjawową odpowiedź układu odpornościowego. Przewlekły stan zapalny wpływa na trzustkę, która wytwarza mniej insuliny; insulina jest również mniej skutecznie wykorzystywana przez komórki, co prowadzi do insulinooporności charakterystycznej dla cukrzycy typu 2.



ZABURZENIA METABOLICZNE W SKRÓCIE

- ❖ Zaburzają metabolizm, tj. reakcje biochemiczne, które umożliwiają komórkom pozyskiwanie składników odżywczych i wytwarzanie energii oraz pozwalają organizmowi pozbyć się produktów przemiany materii
- ❖ Mogą występować od urodzenia albo rozwinąć się w późniejszym czasie z powodu określonych czynników (niezdrowa dieta)
- ❖ Najczęstsze z nich to otyłość, cukrzyca i nadciśnienie

1 Pascale A, Marchesi N, Marelli C, Coppola A, Luzi L, Govoni S, Giustina A, Gazzaruso C. *Microbiota and metabolic diseases*. Endocrine. 2018 May 2. doi: 10.1007/s12020-018-1605-5

2 Li X, Watanabe K, Kimura I. *Gut Microbiota Dysbiosis Drives and Implies Novel Therapeutic Strategies for Diabetes Mellitus and Related Metabolic Diseases*. Front Immunol. 2017 Dec 20;8:1882. doi: 10.3389/fimmu.2017.01882

1 • SZEROKA GAMA CHORÓB

Zaburzenia obejmują również magazynowanie tłuszczów w tkankach i ich transport we krwi. Tłuszcz nie tylko powoduje zatykanie naczyń krwionośnych, lecz również ich mniej skuteczne rozkurczanie. Co więcej, niekorzystne dla układu sercowo-naczyniowego czynniki, takie jak otyłość brzuszna, podwyższone stężenie lipidów we krwi, wysokie ciśnienie krwi i hiperlikemia prowadzą do wystąpienia zespołu metabolicznego.



Strażnicy naszego metabolizmu

Jeżeli jednak nasza dieta jest korzystna dla naszej flory jelitowej, tak jak w przypadku diety śródziemnomorskiej (bogatej w owoce, warzywa i oliwę z oliwek oraz ubogiej w mięso), uruchamia się korzystny dla naszego organizmu mechanizm: bakterie wytwarzają krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (*short chain fatty acids*, SCFA), źródło energii dla naszych komórek. SCFA biorą udział w procesie regulowania łaknienia, wypróżniania i powstawania tłuszczów. Mogą wpływać na wytwarzanie insuliny i na ciśnienie krwi. Niektóre, tak jak kwas masłowy, chronią komórki naszych jelit przed stanem zapalnym i pomagają im zwalczać szkodliwe drobnoustroje. Uważa się nawet, że mają one właściwości przeciwnowotworowe. Co więcej, bakterie wytwarzają witaminy (K, H i B) oraz pomagają organizmowi wchłaniać wapń, magnez, witaminę D i żelazo. Niektórzy badacze stwierdzają, że mikrobiota jelitowa stanowi wręcz oddzielny narząd.

W LICZBACH

MIKROBIOTA JELITOWA W LICZBACH¹

70%
całej mikrobioty
Średnia masa: **1,5 kg**

100 bilionów
mikroorganizmów (bakterii,
grzybów, wirusów, pasożytów)

500 do 1 000
gatunków

250 do 800
razy więcej genów niż
ludzkie DNA

Cukrzyca pod lupą³

Według Światowej Organizacji Zdrowia cukrzyca może stać się siódmą najczęstszą przyczyną zgonów na świecie przed 2030 rokiem, powodując udary mózgu, amputacje, ślepotę i konieczność dializowania. Z plagą tą można po części walczyć prowadząc zdrowszy tryb życia... i może także dbając o florę jelitową, pod warunkiem, że będziemy w stanie rozszyfrować jej różnorodny wpływ na nasz metabolizm.

Od dawna wiadomo, że cukrzyca związana jest ze spożyciem cukrów. Związana jest ona również jednak z bakteriami jelitowymi, które umożliwiają nam trawienie wolno przyswajalnych cukrów (skrobi i innych błonników pokarmowych) poprzez rozkładanie ich do cukrów prostych, które ulegają fermentacji do krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (*short chain fatty acids*, SCFA), a następnie gazów. Uważa się jednak, że mikrobiota osób z cukrzycą typu 2 składa się z mniejszej liczby bakterii wytwarzających sła-

wetne SCFA. Inne bakterie charakteryzują się mniej korzystnym wpływem – wywołują przewlekły stan zapalny wątroby poprzez nagromadzenie tłuszczów (niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby). Niektóre również w momencie śmierci uwalniają toksyczne substancje, których obecność we krwi związana jest ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na cukrzycę.

³ Harsch IA, Konturek PC. *The Role of Gut Microbiota in Obesity and Type 2 and Type 1 Diabetes Mellitus: New Insights into "Old" Diseases*. Med Sci (Basel). 2018 Apr 17;6(2): pii: E32. doi: 10.3390/medsci6020032





Co więcej 90-95% osób z cukrzycą ma również nadwagę i cierpi na przewlekły stan zapalny występujący przy otyłości, po części wywołany przez mikrobiotę jelitową.

Bakterie, które przechylają szalę

W cukrzycy typu 1, w przebiegu której układ odpornościowy zwalcza komórki trzustki odpowiedzialne za wytwarzanie insuliny (komórki beta), zmienia się skład mikrobioty: uważa się, że jednym z czynników ryzyka jest flora z mniejszą liczbą bakterii *Proteobacteria* i nadmierną liczbą bakterii *Firmicutes* w porównaniu z bakteriami *Bacteroidetes*. Z kolei niektóre bakterie (lactobacilli, bifidobacteria, bakterie wytwarzające kwas masłowy) mogą zapewniać ochronę przed zaburzeniami autoimmunologicznymi, które powodują, że organizm zwraca się przeciwko swoim własnym mechanizmom obronnym. Istnieją również inne elementy mikrobioty tj. wirusy, takie jak wirusy Coxsackie⁴, które mogą wywołać zakażenie komó-

rek trzustki wytwarzających insulinę.

Na tropie do wyjaśnienia mechanizmów leczenia

Uważa się również, że bakterie wpływają na działanie metforminy, co jeszcze bardziej komplikuje sprawę. Uważa się, że lek ten, jako lek pierwszego rzutu w cukrzycy typu 2, ogranicza stan zapalny wywołany przez toksyczne substancje wytwarzane przez bakterie oraz zmniejsza wchłanianie tłuszczów przez florę jelitową. Mogłoby to pomóc wyjaśnić mechanizm działania leku, który wciąż jest niejasny, ale mogłoby to również zaburzyć bezstronność wyników badań przeprowadzanych z udziałem tych pacjentów. Są to jedne spośród wielu mechanizmów łączących cukrzycę i mikrobiotę jelitową, której szerokie i złożone pole działania dopiero zaczynamy poznawać.

⁴ Exclusively human viruses belonging to the enterovirus family (which reproduce in the intestines)

Rodzaje cukrzycy

Cukrzyca to choroba charakteryzująca się nadmiernie wysokim stężeniem glukozy we krwi (hiperglikemią).

CUKRZYCA TYPU 1

Choroba autoimmunologiczna, która prowadzi do uszkodzenia komórek trzustki wytwarzających insulinę. Występuje u około 10% osób chorujących na cukrzycę

Wzmoczone pragnienie, wyraźne zmęczenie, częste oddawanie moczu

Wstrzyknięcia



Definicja



Objawy



Leczenie



CUKRZYCA TYPU 2

Choroba metaboliczna charakteryzująca się zmniejszoną wrażliwością komórek na insulinę spowodowana stylem życia (nadwagą, siedzącym trybem życia). Występuje u około 90% osób chorujących na cukrzycę

Często brak objawów, szczególnie w pierwszych latach

Poprawa stylu życia (aktywność fizyczna, zbilansowana dieta); wstrzyknięcia insuliny

Źródło: Inserm

2 • DIETA: NAJWAŻNIEJSZY CZYNNIK

Tłuszcz? Nasze kubki smakowe go kochają, dlatego regularnie się nim zajadamy – na niekorzyść naszej flory jelitowej, która następnie przechodzi na „ciemną stronę mocy”, wywołując stan zapalny i zwiększenie masy ciała. Chyba że wybieramy dobre tłuszcze i spożywamy dużo błonnika. Bardziej zbilansowana dieta, którą można by dopasować indywidualnie dla każdego; gdyby tylko nasze flory tak bardzo się nie różniły...

Zbyt duża ilość spożywanego tłuszczu zaburza równowagę flory jelitowej^{5,6}

Hiperglikemia, hiperlipidemia i nadciśnienie to skutki diety bogatej w tłuszcze, stanowiące zaledwie wierzchołek góry lodowej. Badacze dokładnie określili główną rolę mikrobioty jelitowej w tych zaburzeniach metabolicznych. Podzielili również tłuszcze na dobre i złe.

To samo obserwuje się w laboratorium u myszy, którym podaje się pokarm bogaty w tłuszcze, tak jak w przypadku pacjentów z zespołem metabolicznym: ich flora jelitowa nie przypomina flory występującej u zdrowych osobników. Zbyt dużo tłuszczu w codziennej diecie zmniejsza liczbę *Akkermansia muciniphila*, korzystnych bakterii, które poprawiają glikemię i wrażliwość na insulinę oraz chronią przed odkładaniem się blaszek tłuszczowych w naczyniach (miażdżycą). Tak jak wskazuje nazwa,



bakteria ta wytwarza również substancję zwaną mucyną, która wzmacnia ochronną wydzielinę bariery jelitowej. Innym skutkiem ubocznym nadmiaru tłuszczu w diecie jest zmniejszona liczba „dobrych” bakterii *Lactobacilli* i *Bifidobacteria*, które ograniczają stan zapalny i tworzenie się tkanki tłuszczowej.

Nie wszystkie tłuszcze są takie same

O których tłuszczach jednak mowa? Jak zalecają kierowane do społeczeństwa komunikaty dotyczące zdrowia, należy unikać nasyconych kwasów tłuszczowych, takich jak w oleju palmowym, które wiążą się ze zmniejszoną różnorodnością bakterii i zwiększaniem masy ciała. Z kolei uważa się, że kwas oleinowy zawarty w oliwie z oliwek, jednonienasycony kwas tłuszczowy z rodziny omega-9, pomaga przywra-

cać różnorodność flory bakteryjnej i zmniejszać masę ciała, przynajmniej u myszy. Należy również spożywać wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3, takie jak oleje z ryb, które stwarzają korzystne warunki dla bakterii *Akkermansia muciniphila*, *Lactobacilli* i *Bifidobacteria*. Co więcej, należy częściej spożywać pokarmy zawierające kwasy omega-3, niż te zawierające omega-6, które są również niezbędne dla funkcjonowania organizmu, choć należy spożywać je z umiarem, gdyż powodują stan zapalny i ograniczają liczbę bifidobakterii.

⁵Yang BG, Yeon Hur KY, Lee MS. *Alterations in Gut Microbiota and Immunity by Dietary Fat*. *Yonsei Med J* 2017 Nov;58(6):1083-1091. doi : 10.3349/ymj.2017.58.6.108

⁶Cândido FG, Valente FX, Grześkowiak ŁM, Moreira APB, Rocha DMUP, Alfenas RCG. *Impact of dietary fat on gut microbiota and low-grade systemic inflammation: mechanisms and clinical implications on obesity*. *Int J FoodSci Nutr*. 2018 Mar;69(2):125-143. doi: 10.1080/09637486.2017.1343286

2• DIETA: NAJWAŻNIEJSZY CZYNNIK

“Po pierwsze – włącz do diety błonnik”

Ani dobry, ani zły tłuszcz nie załatwi wszystkiego – kolejną ważną dla metabolizmu kategorią to błonnik. Ten nieulegający strawieniu cukier znajduje się w zbożach, bulwach, orzechach, nasionach, owocach i warzywach. Gdy nie spożywamy błonnika, który fermentując powoduje wytwarzanie energii w postaci SCFA, bakterie zaczynają żywić się ochronną błoną śluzową wyściełającą komórki jelita, narażając je na inwazję bakterii. Błonnik umożliwia również lepszą kontrolę glikemii, prawdopodobnie poprzez obecność *Prevotella* w naszych jelitach. Wniosek: dla dobra swojej mikrobioty nie przesadzaj z ilością tłuszczów w diecie, spożywaj dobre tłuszcze i nie zapomnij o błonniku.



Źródła kwasów tłuszczowych w pożywieniu

Kwasy tłuszczowe to tłuszcze.
Klasyfikacja zależy od struktury chemicznej.

NASYCONE



❖ Źródła roślinne: dania gotowe, olej palmowy, ciasta, ciastka, sosy...



❖ Źródła zwierzęce: masło, sery, śmietana, tłuste mięso...

Ich nadmierne spożycie prowadzi do zwiększenia masy ciała i chorób układu sercowo-naczyniowego.

NIENASYCONE



❖ **Jednonasycone**
Omega-9: oliwa z oliwek, olej z orzechów laskowych



❖ **Wielonasycone**
Omega-3: tłuste ryby (łosoś, tuńczyk), olej z ryb, olej rzepakowy
Omega-6: olej arachidowy, olej...



❖ **Tłuszcze trans**
Kwasy tłuszczowe różnego pochodzenia (naturalnego, uzyskiwane w procesie technologicznym albo powstające podczas gotowania): produkty przetworzone, margaryny, pizza, quiche...

Spożywane z umiarem jedno- i wielonasycone kwasy tłuszczowe przyczyniają się do prawidłowego funkcjonowania układu sercowo-naczyniowego.

Ich nadmierne spożycie prowadzi do chorób układu sercowo-naczyniowego i podniesieniu stężenia „złego” cholesterolu.

Źródła: National Health Nutrition Program, ANSES

Dieta i leczenie: historia nierówności między drobnoustrojami⁷

Diety cud nie istnieją – dotyczy to również bakterii w naszej florze jelitowej. Duże zróżnicowanie naszej mikrobioty, kształtowane przez dietę, może wyjaśniać, dlaczego niektóre osoby wykazują lepszą odpowiedź niż inne na poprawę nawyków żywieniowych.

Pokaż mi, co jesz codziennie, a powiem Ci, jak wygląda Twoja mikrobiota – nasza dieta ma ogromny wpływ na naszą florę jelitową, a badacze określili standardowe profile mikrobiot jelitowych. Lubisz słodkości? Jest duża szansa, że Twoja flora zawiera dużą liczbę bakterii *Prevotella*, które poprawiają kontrolę glikemii. Lubisz białka zwierzęce i tłuszcze nasycone? Prawdopodobnie przeważają u Ciebie bakterie *Bacteroides*, co wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na nowotwór okrężnicy. Wolisz ryż brązowy od białego? W Twojej mikrobiocie występuje zapewne mniejsza liczba enterobakterii prozapalnych. Czy nasz metabolizm będzie więc prawidłowy, jeżeli zacniemy kontrolować swoją florę jelitową poprzez to, co jemy?

Nieprzewidywalność diet

Niestety nie, ponieważ nie reagujemy tak samo na korzystny wpływ zbilansowanej diety. Jest to wina naszych mikrobiot jelitowych – nigdy nie są takie same we wszystkich aspektach, nawet u bliźniąt. Dlatego też nie można precyzyjnie przewidzieć wpływu zmian wprowadzanych do naszej diety na bakterie jelitowe. Flora naturalnie zawierająca dużą liczbę bakterii *Lactobacillus* wchłonie więcej probiotyków po dwóch tygodniach spożywania sfermentowanego mleka. Analogicznie mikrobiota bogata w bakterie *Prevotella* po trzech dniach włączenia do diety chleba z mąki jęczmiennej (bogatego w błonnik) pomaga lepiej kontrolować glikemię w porównaniu z mikrobiotami o mniejszej liczbie bakterii tego gatunku. Biorąc pod uwagę te indywidualne różnice, dieta uboga



w FODMAP⁸ może być bardziej albo mniej skuteczna w redukowaniu wzdęć i bólu brzucha w zależności od początkowego składu flory jelitowej.

Niektóre rodzaje flory są bardziej odporne niż inne

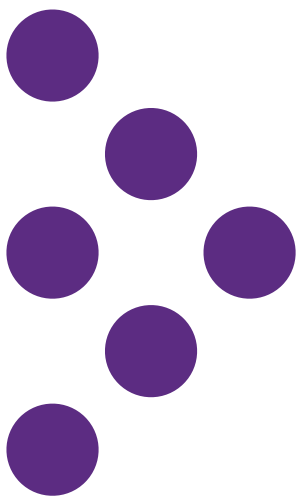
Spożywanie większej ilości błonnika wpłynie korzystnie na liczbę bifidobakterii, jeżeli już wcześniej spożywałeś go regularnie. Niektóre mikrobioty mogą być bardziej odporne na zmianę diety; oporność taka może okazać się niekorzystna w kontekście regulacji mikrobioty poprzez sposób odżywiania. Korzystanie z algorytmów integrujących wszystkie te powiązane dane stanowi jeden z kierunków badań dotyczących modelowania naszej flory

diety. Obecnie, zanim badaczom uda się zintegrować wszystkie te parametry na poziomie pojedynczych osób (nawyki żywieniowe, skład i oporność flory jelitowej), spersonalizowane modelowanie mikrobioty dietą wciąż pozostaje wyzwaniem.

⁷ Healey GR, Murphy R, Brough L, Butts CA, Coad J. Interindividual variability in gut microbiota and host response to dietary interventions. *Nutr Rev.* 2017 Dec 1;75(12):1059-1080. doi: 10.1093/nutrit/nux062

⁸ Oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and fermentable polyols: non digested sugars but fermented by our intestinal bacteria

3. JAKIE SĄ PERSPEKTYWY TERAPEUTYCZNE?



Aby zmniejszyć liczbę występujących na całym świecie przypadków chorób metabolicznych, konieczne jest wprowadzenie zdrowszych nawyków żywieniowych przez większą liczbę osób. Konieczne, choć trudne zadanie. W tym samym czasie prowadzone są badania zależności dotyczących bakterii jelitowych: czy probiotyki i przeszczep mikrobioty jelitowej będą nową, przyszłościową metodą leczenia zaburzeń metabolicznych?

Probiotyki jako wsparcie przy stłuszczeniu wątroby⁹

Stłuszczenie wątroby, niebędące bynajmniej specjalnością kuchni francuskiej (foie gras w języku francuskim), zwiększa liczbę przypadków zapalenia wątroby na świecie. Badania naukowe coraz częściej skupiają się na probiotykach w kontekście tych nowych epidemii. Wyniki tych badań wydają się być obiecujące.

Liczba przypadków wirusowego, alkoholowego, a obecnie coraz częściej stłuszczeniowego zapalenia wątroby rośnie z powodu otyłości i cukrzycy typu 2. Nadmiar tłuszczu gromadzi się w tkankach wątroby, najpierw powodując niealkoholowe stłuszczenie wątroby (NAFLD¹⁰), które następnie może przerodzić się w niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (NASH¹¹), zwiastujące nieodwracalną marskość wątroby. Tak jak w przypadku otyłości i cukrzycy typu 2, główną rolę odgrywa tu mikrobiota jelitowa. Jest więc nadzieja na niwelowanie niekorzystnego wpływu nadmiaru tłuszczu poprzez stosowanie probiotyków; od około 10 lat prowadzone są nad tym badania naukowe.

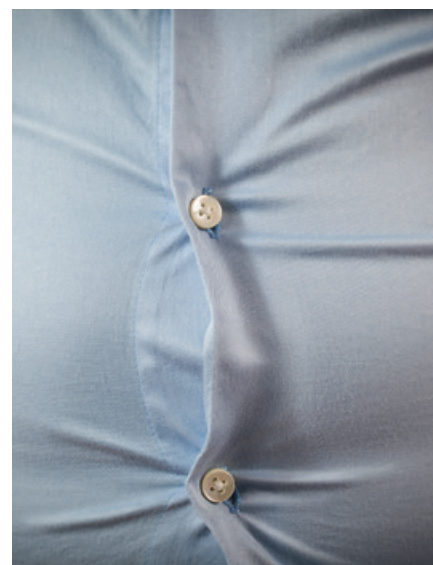
Od zwierząt do ludzi

Pierwsze badania na modelach zwierzęcych potwierdziły korzystny wpływ stosowania probiotyków i prebioty-

ków, a nawet synbiotyków (połączenia obydwu). Na przykład dodanie fruktooligosacharydów do probiotyków prowadzi do redukcji stanu zapalnego i zmniejszenia liczby cząsteczek tłuszczu w wątrobie, jak również do zmniejszenia masy ciała i ilości tłuszczu oraz poprawienia wrażliwości na insulinę u niektórych pacjentów. Te korzystne wyniki zostały poparte wynikami badań pacjentów z Hongkongu, przyjmujących przez sześć miesięcy bakterie lactobacilli i bifidobacteria, u których doszło do zmniejszenia zawartości tłuszczu w wątrobie. U pacjentów w Irlandii zaobserwowano zmniejszenie sztywności wątroby – oznakę poprawy stanu wątroby – po przyjmowaniu synbiotyków przez 28 tygodni.

Przekonujące badanie

Wykonano kolejny krok naprzód, jeśli chodzi o zastosowanie probiotyków jako metody leczenia – przeprowadzono badanie kliniczne z udziałem kilkudziesięciu ukraińskich pacjentów z niealkoholowym stłuszczeniem wątroby. Codzienne podawanie probiotyku zawierającego 14 żywych szczepów przez siedem tygodni spowodowało wyraźne zmniejszenie ilości tłuszczu w wątrobie, obniżenie stężenia markerów zapalnych i enzymów wskazujących na chorobę wątroby.



Efekty te trzeba jeszcze potwierdzić w badaniach z udziałem większej liczby pacjentów w perspektywie długoterminowej. Stosowanie probiotyków wydaje się być jednak bardzo obiecująca metodą walki z nadmiarem tłuszczu, który niekorzystnie wpływa na wątrobę.

⁹ Kobyliak N, Abenavoli L, Mykhalchyshyn G, Kononenko L, Boccutto L, Kyriienko D, Dynnyk O. A Multi-strain Probiotic Reduces the Fatty Liver Index, Cytokines and Aminotransferase levels in NAFLD Patients: Evidence from a Randomized Clinical Trial. J Gastrointest Liver Dis. 2018 Mar;27(1):41-49. doi:10.15403/jgld.2014.1121.271.kby

¹⁰ Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

¹¹ Non-Alcoholic Steato-Hepatitis

Przeszczep flory jelitowej: obiecująca metoda leczenia?¹²

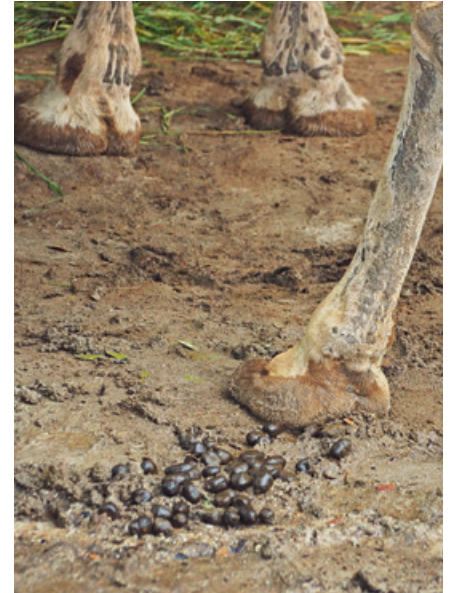
To pewnie zaskoczy wiele osób, ale stosowanie kału na potrzeby leczenia nie jest nową metodą. Niedawne odkrycia w obszarze wpływu bakterii jelitowych na choroby metaboliczne otworzyły nowe możliwości badań naukowych mających na celu opracowanie bardziej ukierunkowanych oraz łatwiejszych do stosowania z klinicznego i psychologicznego punktu widzenia metod przeszczepów flory jelitowej.

Przeszczep mikrobioty jelitowej brzmi jak innowacyjne rozwiązanie w świecie biotechnologii. Było ono jednak wykorzystywane 1700 lat temu w Chinach, kiedy to biegunkę leczono pijąc roztwór ze sfermentowanego kału zwany „żółtą zupą”. W średniowieczu Beduini chronili się przed dyzenterią (zakażeniem bakteryjnym powodującym ciężką biegunkę) poprzez spożywanie kału swoich wielbłądów. Pierwsze nowożytnie przeszczepy flory jelitowej przeprowadzano w latach 50-tych XX wieku, aby zwalczać zakażenie bakteriami *Clostridium difficile*, które namnażają się we florze jelitowej w przypadku

zaburzeń równowagi mikrobioty. Dopiero po roku 2000 przeszczep mikrobioty jelitowej został wzięty pod uwagę w leczeniu chorób metabolicznych i testowany u gryzoni.

Pierwsze kroki zakończone sukcesem

Badania z udziałem ludzi jednak dopiero się rozpoczęły. Pierwsze badanie przeprowadzono w 2012 r. z udziałem duńskich pacjentów: połowie z nich przeszczepiono kał od zdrowych dawców, a pozostałym ich własny (grupa przyjmująca placebo). Kał dawców został dokładnie przebadany, aby wykluczyć jakiegokolwiek ryzyko zakażenia wirusami, pasożytami albo szkodliwymi bakteriami. Następnie przez 30 minut przeprowadzano przeszczep przez rurkę wprowadzoną przez nos pacjenta do jelita cienkiego. Sześć tygodni później u osób, którym przeszczepiono kał od zdrowych dawców, wykazano zwiększoną wrażliwość na insulinę i większą liczbę bakterii wytwarzających kwas masłowy korzystny dla metabolizmu. Pierwszą próbę można więc uznać za zakończoną sukcesem.



Wymagający udoskonalenia *modus operandi*

Wciąż wiele trzeba zrobić w dziedzinie przeszczepów mikrobioty jelitowej; istnieje również wiele wyzwań: wywiad medyczny oraz mikrobioty dawców muszą być bez zarzutu, aby uniknąć przekazania chorób, a szczepy muszą zostać wybrane w odpowiedni sposób i we właściwej ilości. Inne kwestie: w jaki sposób flora dawcy zostanie przyjęta przez florę osoby przyjmującej przeszczep? Czy jedno podanie będzie wystarczające, aby zapewnić długoterminową kolonizację? Istnieje również znaczne ograniczenie psychologiczne: silna niechęć części pacjentów pacjentów do tej wciąż mało znanej metody leczenia. Chyba że przeszczep mikrobioty jelitowej stanie się powszechną praktyką, biorąc pod uwagę spektrum jej potencjalnych zastosowań: stwardnienie rozsiane, chorobę Parkinsona czy zespół chronicznego zmęczenia.



¹² de Groot PF, Frissen MN, de Clercq NC, Nieuwdorp M. Fecal microbiota transplantation in metabolic syndrome: History, present and future. Gut Microbes. 2017 May 4;8(3):253-267. doi: 10.1080/19490976.2017.1293224



Profesor Rémy Burcelin z Instytutu Chorób Metabolicznych i Sercowo-Naczyniowych (Inserm Unit/Paul-Sabatier University Toulouse III) jest dyrektorem laboratorium specjalizującego się w badaniu mechanizmów działania pomiędzy mózgiem, jelitami i pozostałymi organami. Jego zespół jest jednym z pierwszych, które odkryły wpływ mikrobioty jelitowej na przetwarzanie cukrów i tłuszczów przez nasz organizm.

Czy możemy mieć nadzieję, że kiedyś możliwe będzie leczenie chorób metabolicznych poprzez wpływ na mikrobiotę jelitową?

W XXI wieku odkryto nowy narząd: mikrobiotę jelitową. Dlatego właśnie probiotyki, które wpływają na naszą florę, dają nam dużą nadzieję. Jest jednak zbyt wcześnie, aby rozważać podawanie probiotyków w kategorii niezależnej metody leczenia – mogą one w pewnym zakresie wpływać korzystnie na choroby metaboliczne. Najpierw jednak trzeba wyodrębnić grupy pacjentów ze zdefiniowanymi cechami charakterystycznymi (biologicznymi i społeczno-ekonomicznymi). Następnie trzeba zidentyfikować określone bakterie, mogące pełnić funkcję bio-

markerów diagnostycznych. Na koniec należy przeprowadzić zakrojone na szeroką skalę badania kliniczne o sprecyzowanych celach (na przykład dotyczących obniżania glikemii). Pewne bakterie brane są pod uwagę, jednak na tę chwilę żadna nie okazała się wystarczająco skuteczna; w szczególności żadna z nich nie wykazała skuteczności w obniżaniu masy ciała. Przy obecnym stanie wiedzy możemy oczekiwać, że za jakieś 10 lat na rynku pojawią się probiotyki zapobiegające cukrzycy.

Jakie przeszkody należy pokonać, aby zarządzać mikrobiotą „à la carte”?

Dzięki postępom nauki takim jak opracowanie skutecznych algorytmów, które umożliwiają analizowanie olbrzymich ilości danych, wyeliminowa-

zidentyfikowane wymagają dalszej oceny. W każdym razie indywidualna różnorodność niekoniecznie stanowi ograniczenie: leczenie choćby 1% otyłych pacjentów byłoby już wielkim sukcesem.

Jakie obszary dotyczące mikrobioty pozostały do zbadania?

Probiotyki jako preparaty zwiększające skuteczność leczenia. W 2017 roku nasz w ramach badań na myszach wykazał, że mikrobiota zwiększa aktywność GLP-1, hormonu jelitowego, który stanowi arsenał leczenia w cukrzycy typu 2, na który niektórzy pacjenci są oporni. Inne możliwości mogą być związane z błonnikami pokarmowymi i polifenolami (znajdującymi się w winogronach i granatach), dwoma elementami, które pozytywnie modulują mikrobiotę, bądź poda-

“ MOŻEMY OCZEKIWAĆ, ŻE ZA JAKIEŚ 10 LAT NA RYNKU POJAWIĄ SIĘ PROBIOTYKI ZAPOBIEGAJĄCE CUKRZYCY. ”

no bariery technologiczne. Ograniczenia leżą gdzie indziej: z jednej strony w możliwości wyhodowania i rozmnożenia identycznych szczepów bakterii (żywego produktu o ograniczonym okresie przydatności) po zidentyfikowaniu ich jako potencjalnie skutecznych, a z drugiej strony istotną rolę odgrywają aspekty regulacyjne, ponieważ są to organizmy, które mogą potencjalnie rozprzestrzenić się i wywołać epidemię. Niektóre bakterie mogą być nieszkodliwe w perspektywie długoterminowej, inne niedawno

wanie ich wraz ze składnikami mineralnymi albo innymi substancjami czynnymi jako tak zwane kobiotyki. Ostatni obszar to próba uzyskania synergizmu działania poprzez zastosowanie synbiotyków (połączenia probiotyków i prebiotyków).

Są to interesujące strategie, które mogą poprawić tolerancję i skuteczność leczenia.



WEBSITE

biocodexmicrobiotainstitute.com

