

# Transplantacja mikroflory jelitowej w leczeniu otyłości i zaburzeń metabolicznych — metoda nadal ryzykowna i niepotwierdzona wynikami badań klinicznych

**Fecal transplantation in the treatment of obesity and metabolic complications — still risky method not supported by clinical trials**

## STRESZCZENIE

Otyłość trzewna jest główną przyczyną rozwijającego się w jej następstwie zespołu metabolicznego. Stanowi obecnie jeden z najważniejszych problemów zdrowotnych współczesnego świata. Do niedawna uważano, że to czynniki genetyczne w połączeniu z warunkami środowiskowymi stanowią jedyną przyczynę tego narastającego zjawiska. Obecnie rozwój nutrigenomiki i nutrigenetyki pokazał, jak żywienie (to co spożywamy) może wpływać na modulację naszych genów oraz to, że polimorfizmy genetyczne decydują o tym, co służy naszemu organizmowi celem utrzymania zdrowia, a co spożyte nawet w prawidłowych ilościach może powodować choroby, w tym otyłość czy zaburzenia metaboliczne. W ostatnich latach dużą uwagę poświęca się znaczeniu mikroflory jelitowej, która może uczestniczyć w patogenezie otyłości, insulinooporności, cukrzycy typu 2 czy zaburzeń lipidowych. Dotychczasowe badania z udziałem leków przeciwbakteryjnych, pro- i prebiotyków stosowanych w celu modyfikacji mikrobiomu i oceny ich wpływu na organizm gospodarza przyniosły bardzo interesujące wyniki, co skłoniło część badaczy do próby zastosowania „nowej metody leczenia” — transplantacji mikroflory jelitowej od osób szczupłych i zdrowych osobom otyłym. Poniższy przegląd literatury ma pokazać, na ile jest to metoda poznana, skuteczna i bezpieczna do ewentualnego zastosowania w leczeniu otyłości i zaburzeń metabolicznych.

(*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2013, tom 4, nr 4, 161–169)

**Słowa kluczowe:** otyłość, zaburzenia metaboliczne, mikrobom jelitowy, transplantacja mikroflory jelitowej, probiotyki, prebiotyki

Lucyna Ostrowska<sup>1</sup>,  
Wojciech Marlicz<sup>2</sup>,  
Igor Łoniewski<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Zakład Dietetyki i Żywności Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

<sup>2</sup>Klinika Gastroenterologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

<sup>3</sup>International Pharmaceutical Consulting Sp. z o.o. Sp.k.

## Adres do korespondencji:

Dr hab. Lucyna Ostrowska  
Zakład Dietetyki i Żywności Klinicznej  
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku  
ul. Mieszka I-go 4B15-054 Białystok  
tel./faks: 85 732 82 44/85 732 82 25  
e-mail: zdiet@umb.edu.pl

### ABSTRACT

Visceral obesity is still a major causes leading to metabolic syndrome, being considered as most emerging and important health problem worldwide. Not long ago, genetic factors combined with enviromental triggers were considered as the only causes to blame. Recently with the advent of nutrigenomics and nutrigenetics our attention was born to the importance of diet in the modulation of human genes. Moreover human health depends more on genetic polymorphisms maintaining the health balance with capabilities of shifting changes toward obesity and metabolic disorders. In recent years there has been a sharp focus on the role of microbiota in the pathogenesis of obesity, insulin resistance, type 2 diabetes mellitus and lipid disorders. Latest research on antibacterial drugs, pro and prebiotics capable of modifying gut microbiome has brought very promising results in regard to health benefits. Based on these results some groups of reserchers launched new initiatives based on lean donor stool microbiota transplantation in the treatment of obese individuals. In this review, based on available literature authors present their view on the potential application of this "novel" therapy employed for the treatment of obesity and metabolic disorders.

(*Forum Zaburzen Metabolicznych* 2013, vol. 4, no. 4, 161–169)

**Key words:** obesity, metabolic disturbances, intestinal microbiome, fecal transplantation, probiotics, prebiotics

### WSTĘP

Epidemia otyłości i zaburzeń metabolicznych, która atakuje obecnie cały zachodni świat, jest trudna do wyjaśnienia tylko za pomocą analizy bilansu kalorycznego populacji. Czynniki środowiskowe, genetyczne oraz epigenetyczne, które mają wpływ na metabolizm, także nie tłumaczą skali występowania tych zaburzeń. W ostatnich latach uwaga naukowców, zajmujących się problematyką zaburzeń przemiany materii, została skierowana na mikroflorę przewodu pokarmowego. Obecnie nie ma wątpliwości, że bakterie jelitowe odgrywają bardzo ważną rolę w patogenezie zaburzeń metabolicznych. Cały czas czekamy jednak na praktyczne zastosowanie tej wiedzy u chorych. Zmiana diety oraz stosowanie pre- i probiotyków prowadzi do modulacji mikroflory jelitowej, która dobroczynnie wpływa na metabolizm. Ostatnio dużo mówi się o transplantacji mikroflory jelitowej

(TMJ), jako bardzo skutecznej metodzie korzystnie modyfikującej skład i funkcję bakterii w przewodzie pokarmowym. Rozbudzana jest także nadzieja pacjentów na szybkie i pozornie bezproblemowe leczenie. W niniejszej pracy zdecydowano się przedstawić współczesny stan wiedzy na temat tej procedury terapeutycznej oraz przestrzec przed pochopnym entuzjazmem w jej propagowaniu.

### MIKROFLORA JELITOWA

Współczesna diagnostyka mikroflory jelitowej polega na zastosowaniu trzech metod badawczych: tradycyjnej hodowli, metodzie pirosekwencjonowania 16S rRNA oraz sekwencjonowaniu całego genomu (*whole genome shotgun sequencing*) [1]. Dzięki stosowaniu metod biologii molekularnej mamy wgląd nie tylko w skład, ale i funkcję bakterii jelitowych. Często obserwujemy jednak w medycynie, że nie zawsze liczba zgromadzonych informacji przekłada się

▶▶ Czynniki środowiskowe, genetyczne oraz epigenetyczne, które mają wpływ na metabolizm, nie tłumaczą skali występowania otyłości oraz zaburzeń metabolicznych ◀◀

na działania praktyczne, które mogą przynieść ulgę chorym. Mikroflora jelitowa składa się z ponad 1000 filotypów, które stanowią różne jednostki taksonomiczne: szczepy, gatunki, rodzaje [2]. Ze względu na pełnienie licznych, bardzo złożonych funkcji, znacznej masy (1–1,5 kg) oraz połączeń czynnościowych z innymi organami określa się ją często jako „narząd bakteryjny”. Genom bakteryjny (tzw. mikrobiom), który stokrotnie przekracza liczbę genów gospodarza, udostępnia liczne enzymy, szlaki metaboliczne oraz odgrywa ważną rolę w regulacji układu immunologicznego. Skład bakterii przewodu pokarmowego jest inny u każdego człowieka (tak jak linie papilarne) i tylko około 1% z nich można zaliczyć do tak zwanego rdzenia mikrobiomu (core microbiome) [3]. Co ciekawe, mimo tak dużej różnorodności, mikrobiom pełni podobne funkcje metaboliczne u zdrowych osób, co sugeruje doskonałe właściwości adaptacyjne bakterii [4]. Aby lepiej opisać związek pomiędzy różnorodnymi elementami mikroflory jelitowej i ich właściwościami czynnościowymi, wprowadzono pojęcie enterotypów, czyli grup dominujących bakterii, które mają wpływać na skład mikroorganizmów w jelicie gospodarza [5]. Późniejsze wyniki badań nie potwierdziły jednak w pełni tej koncepcji, sugerując wymianę bakterii pomiędzy poszczególnymi enterotypami [6]. Wydaje się również, że czynniki geograficzne, płeć, wiek, BMI (*body mass index*) oraz dieta mogą w istotny sposób modyfikować skład mikroflory jelitowej [5, 6].

Można więc podsumować, że pomimo udoskonalenia technik badawczych, nasza wiedza na temat składu oraz funkcji mikroflory jelitowej jest wciąż bardzo mała. Mając na uwadze różnorodność bakterii zasiedlających jelita oraz ich zależność od czynników środowiskowych, należy rozważyć następujące funkcje mikroflory jelitowej: 1 — jej udział w trawieniu pokarmów i przyswajaniu

energii, 2 — rolę w utrzymaniu „szczelności” błony śluzowej i bariery jelitowej, 3 — wpływ na uogólnioną reakcję zapalną oraz 4 — oddziaływanie na metabolizm ksenobiotyków (leków i innych związków chemicznych). Wymienione funkcje odgrywają istotną rolę w powstawaniu otyłości i zaburzeń metabolicznych oraz ich konsekwencji zdrowotnych.

#### **MIKROFLORA JELITOWA A ZABURZENIA METABOLICZNE**

W otyłości oraz cukrzycy typu drugiego obserwuje się zmiany składu mikroflory jelitowej [7, 8]. Zmiany te polegają na zwiększeniu ilości typu bakterii *Firmicutes* i zmniejszeniu ilości typu *Bacteroidetes*. Obserwacji tych dokonano głównie w badaniach doświadczalnych, a u ludzi nie zostały one jednoznacznie potwierdzone [9]. Nie można więc powiedzieć, że stosunek *Firmicutes/Bacteroidetes* może być uważany za marker otyłości lub zaburzeń metabolicznych. Ta interesująca problematyka przekracza ramy tego opracowania i została bardzo szczegółowo przeanalizowana w pracy Shena i wsp. opublikowanej na początku tego roku [2]. Kolejną konsekwencją zaburzeń składu i funkcji mikroflory jelitowej może być zwiększona przepuszczalność jelit, która prowadzi do przedostania się bakterii, ich fragmentów oraz toksyn do krążenia ogólnego. Uogólniona endotoksemia wywołuje przewlekły stan zapalny, zaburzenia metaboliczne i może być powodem otyłości [10]. Mikroflora jelitowa metabolizuje oraz fermentuje błonnik, co stanowi źródło krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (KKT) (octan, propionian i maślan). Kwasy te są doskonałym źródłem energii dla nabłonka jelitowego oraz wątroby. Ponadto działają przeciwzapalnie oraz zmniejszają przepuszczalność jelit [10]. Mikroorganizmy w różny sposób wpływają na syntezę poszczególnych KKT, co może być wykorzystane w terapii zaburzeń metabolicznych.

▶▶ Mikroflora jelitowa odgrywa istotną rolę w powstawaniu otyłości i zaburzeń metabolicznych oraz ich konsekwencji zdrowotnych ◀◀

▶▶ Uogólniona endotoksemia wywołuje przewlekły stan zapalny, zaburzenia metaboliczne i może być powodem otyłości ◀◀

►► Oczywista wydaje się koncepcja, aby poprzez modulację mikroflory wpłynąć korzystnie na przemianę materii ◀◀

►► TMJ poprawia insulinowrażliwość ◀◀

Bardzo ważnym organem zaangażowanym w procesy przemiany materii jest wątroba. Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (NAFLD, *non-alcoholic fatty liver disease*) oraz niealkoholowe zapalenie wątroby (NASH, *non-alcoholic steatohepatitis*) mają ścisły związek z otyłością i insulinooopornością [11]. U chorych z NAFLD znacznie częściej w porównaniu ze zdrowymi obserwuje się zwiększoną przepuszczalność jelit, endotoksemię oraz zmniejszony stosunek *Bacterioidetes/Gammproteobacteria*. Endotoksemia, podobnie jak NAFLD, jest *per se* czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. DNA bakterii jelitowych wykryto w płytkach miażdżycowych, a skład mikroflory różni się pomiędzy chorymi na miażdżycę a zdrowymi [12]. Ponadto mikroflora jelitowa bierze udział w wytwarzaniu czynników aterogennych (N-tlenek-trimetyloaminy) współuczestniczących w naczyniowych procesach zapalnych. Mając na uwadze opisaną powyżej rolę bakterii przewodu pokarmowego w patogenezie szeroko rozumianych zaburzeń metabolicznych, oczywista wydaje się koncepcja, aby poprzez modulację mikroflory wpłynąć korzystnie na przemianę materii pacjentów. Ostatnio dużo mówi się o eksperymentalnej metodzie transplantacji mikroflory jelitowej, jako potencjalnym rozwiązaniu skutecznie modyfikującym skład mikroorganizmów jelitowych.

#### TRASPLANTACJA MIKROFLORY JELITOWEJ

Badania doświadczalne wykorzystywane do oceny troficznej funkcji mikroflory prowadzi się na gnobiotycznych myszach *germ free*, które są wolne od wszystkich wykrywalnych mikroorganizmów i pasożytów. Przeszczepienie mikroflory jelitowej takim myszom powoduje otyłość i insulinoooporność [13], co jest związane z rolą bakterii w pozyskiwaniu energii z pożywienia. Transplantacja mikroflory myszom *germ free* od myszy otyłych powoduje większy przyrost masy

ciała niż w przypadku przeszczepu zawartości jelit od myszy szczupłych [14]. Le Roy i wsp. zaobserwowali, że transplantacja treści jelitowej otyłych myszy, u których obserwuje się zaburzenia metaboliczne oraz cechy stanu zapalnego, skutkuje podobnymi zmianami u myszy gnobiotycznych. Z kolei, gdy mikroflorę otyłych myszy, u których nie stwierdzano zaburzeń metabolicznych ani też cech stanu zapalnego, przeczepiono myszom *germ free*, nie obserwowano u nich żadnych zaburzeń [15]. Koren i wsp. wykazali, że transplantacja mikroflory jelitowej od kobiet ciężarnych w III trymestrze ciąży, u których można stwierdzić, z reguły przemijające, cechy zespołu metabolicznego, wywołuje podobne zmiany u myszy gnobiotycznych [16].

Wyniki badań doświadczalnych skłoniły badaczy do zastosowania transplantacji mikroflory jelitowej (TMJ) w leczeniu zaburzeń metabolicznych i otyłości. Dotychczas przeprowadzono jedno pilotowe badanie, w którym oceniano wpływ TMJ od szczupłych dawców na insulinowrażliwość osób z zespołem metabolicznym [17]. Wykazano, że TMJ poprawia wrażliwość na insulinę po 6 tygodniach od wykonania zabiegu. Ponadto obserwowano zmiany mikroflory jelitowej, które wskazują, że za poprawę insulinowrażliwości odpowiadają bakterie związane z wytwarzaniem maślanów. Transplantacja mikroflory jelitowej prowadzi do 2,5-krotnego wzrostu ilości bakterii *R. intestinalis*, a także *E. hallii*. Dodatkowo zwiększa się różnorodność mikroflory jelitowej. Jest to bardzo korzystne, ponieważ w badaniu przeprowadzonym u par otyłych i szczupłych bliźniąt wykazano, że otyłość jest związana ze zmniejszoną różnorodnością bakterii jelitowych [3]. Pomimo małej liczby badań, TMJ cieszy się dużym zainteresowaniem środowiska medycznego. W tabeli 1 przedstawiono sytuacje kliniczne, w których zaburzenia mikroflory jelitowej od-

**Tabela 1**

**Schorzenia związane z dysbiozą jelitową, które mogą być leczone TMJ [10]**

Schorzenia	Schorzenia autoimmunologiczne związane z dysbiozą	Schorzenia bezpośrednio indukowane przez dysbiozę	Skuteczność TMJ otwierzona na RBK	Skuteczność TMJ potwierdzona badaniami obserwacyjnymi
Stwardnienie rozsiane	+			+
Zespół przewlekłego zmęczenia		+		+
Encefalopatia wątrobowa		+		
Niedoczynność tarczycy	+			
Nadczynność tarczycy	+			
Miażdżyca		+		
Małopłytkowość samoistna	+			+
Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby		+		
Niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby		+		
Otyłość		+		
Choroba Crohna	+			
Wrzodziejące zapalenie jelita grubego	+			+
Celiakia	+			
Zespół Jelita Nadwrażliwego		+		+
Zakażenie <i>Clostridium difficile</i>		+	+	
Cukrzyca typu 1	+		+	
Insulinooporność/ /cukrzyca typu 2			+	
Reumatoidalne zapalenie stawów	+			

RBK — randomizowane badania kliniczne

▶▶ Dotychczas przeprowadzono bardzo mało randomizowanych badań klinicznych z użyciem TMJ ◀◀

▶▶ TMJ jest skuteczna w leczeniu zakażeń wywołanych przez *Clostridium difficile* ◀◀

grywają istotną rolę oraz TMJ może mieć znaczenie terapeutyczne. Należy jednak podkreślić, że dotychczas wykonano bardzo mało randomizowanych badań klinicznych z użyciem tej metody.

Pomysł na przeszczepianie mikroflory jelitowej jest znany od dawna. Pierwszy opis takiego zabiegu pochodzi z IV wieku z Chin. Ge Hong opisał zastosowanie TMJ w różnych stanach klinicznych [18]. Po wie-

lu latach, Ralph Lewin opisał jak Beduini skutecznie leczą biegunkę, spożywając świeży, ciepły stolec wielbłądów. Niemieccy żołnierze w czasie II wojny światowej także stosowali tę metodę z dobrymi wynikami [19]. We współczesnej medycynie, pierwszy raz TMJ opisali w 1958 roku Eiseman i wsp., którzy użyli jej w leczeniu rzekomobłonistego zapalenia jelit [20]. Metoda ta wzbudza obecnie bardzo duże zainteresowanie,

ponieważ jest skuteczna w leczeniu zakażeń wywołanych przez *Clostridium difficile* (CDI). Należy także podkreślić, że TMJ może być obiecująca w przypadku innych schorzeń sprawiających trudności terapeutyczne [10]. Skala stosowania TMJ w przypadku CDI nie jest bardzo duża — światowe doświadczenie obejmuje tylko około 500 pacjentów [21]. W przypadku innych schorzeń w tym metabolicznych ma bardziej charakter eksperymentalny i kazuistyczny.

### Opis metody

Transplantacja mikroflory jelitowej polega na podaniu roztworu zawierającego kał dawcy do jelita biorcy. Pierwotnie używano tylko świeżego kału, który można określić, jako materiał transplantacyjny (MT). Obecnie opisano próby stosowania MT po oczyszczeniu filtracyjnym i mrożeniu, a także poddanego hodowli [21]. Nowe metody opracowania MT zostaną opisane w dalszej części artykułu.

### Dobór dawców

Dawcy muszą być przede wszystkim zdrowi. Najczęściej rekrutowani są wśród członków rodziny lub znajomych, ale także poprzez ogłoszenia. Przeprowadza się dokładne badania, aby wykluczyć ryzyko przenoszenia różnych schorzeń (np. zakaźnych [22, 23]). Zbiera się także bardzo dokładnie wywiad rodzinny w kierunku występowania chorób autoimmunologicznych, metabolicznych oraz nowotworowych (do drugiego pokolenia wstecz) [10]. W przypadku CDI lepszą skuteczność osiąga się w przypadku przeszczepów od bliskich, z kolei płęć nie wpływa na efektywność zabiegu [24].

### Opracowanie materiału

Z powodu zbyt małej liczby badań, nie stworzono dotychczas standardowej procedury przygotowania materiału do przeszczepu. Pobrany od dawcy kał miesza się z wodą, solą fizjologiczną, mlekiem lub solą fizjo-

logiczną z dodatkiem nasion płesznika (*psylum*) [24]. Nie można jednoznacznie stwierdzić, jakie połączenie jest najlepsze. Drugi problem dotyczy ilości kału i objętości podawanego roztworu. Na przykład protokół amsterdamski zaleca podawanie do dwunastnicy, w ciągu 6 godzin od pobrania, roztworu zawierającego 500 ml jałowego 0,9% NaCl, w którym rozcieńczono 200–300 g kału [23]. W innym z badań u chorych z CDI zastosowano z dobrym efektem standaryzowaną, mrożoną próbkę kału [25]. Daje to możliwości bankowania materiału do przeszczepu. Kolejny problem to metoda mieszania materiału z rozcieńczalnikiem. Stosuje się mieszanie i filtrowanie albo homogenizowanie mieszanki w blenderze (w tej sytuacji dochodzi do napowietrzenia próbki, co może zmienić w niej zawartość bakterii [10]).

### Droga podania

Przeszczepiany materiał podawany jest przez cewnik nosowo-żołądkowy, nosowo-jelitowy, podczas endoskopii górnego odcinka przewodu pokarmowego, kolonoskopii lub wlewów doodbytniczych [26]. W przypadku CDI najskuteczniejszym sposobem podania mikroflory jest kolonoskopia [23, 24, 26]. W innych wskazaniach do TMJ droga podania nie jest ustalona ze względu na zbyt małą liczbę randomizowanych badań. Wydaje się, że zależy ona od anatomicznej lokalizacji schorzenia [10]. W przypadku zaburzeń metabolicznych, materiał podaje się dodwunastniczo [17].

### Działania niepożądane

Należy pamiętać, że zabieg TM jest wykonywany stosunkowo rzadko. Dotychczas w największym ośrodku (*Centre for Digestive Diseases* w Sydney), w którym stosuje się tę metodę, wykonano około 3000 transplantacji. Wskazania do zabiegu TM w tym ośrodku obejmowały głównie przewlekłe choroby zapalne jelit, w tym

oporne na leczenie zakażenie *Clostridium difficile*. W Holandii (*Academic Medical Center* w Amsterdamie) wykonano około 200 zabiegów. Należy podkreślić, że nie stwierdzono ciężkich działań niepożądanych [23]. Najczęściej obserwowano biegunkę w dniu zabiegu, odbijania, kurczowe bóle brzucha oraz zaparcia. W innych badaniach u 317 chorych z CDI [24, 26] ciężkie działania niepożądane obserwowano u 3 z 317 pacjentów (krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego, zapalenie otrzewnej lub zapalenie jelit). W kolejnych obserwacjach kolonoskopia TMJ nie powodowała żadnych działań niepożądanych [27]. Trzeba jednak pamiętać, że nie ma wystarczających danych, na temat potencjalnego ryzyka pomiędzy zastosowaniem TMJ a możliwością wystąpienia zakażeń, zmian zapalnych oraz nowotworów przewodu pokarmowego [10]. Ponadto większość chorych nie akceptuje tej metody ze względów kulturowych i estetycznych. Wydaje się, że przeprowadzone próby wskazują na ogromny potencjał modyfikacji mikroflory jelitowej w leczeniu różnych schorzeń. Nie wydaje się jednak, aby metoda przeszczepiania świeżego kału uzyskała wielu entuzjastów. Dlatego podjęto starania jej modyfikacji, by stała się bardziej akceptowalna dla pacjentów.

### Perspektywy

Wyniki badań doświadczalnych wzbudzają duże nadzieje chorych na „cudowne” efekty TMJ. Zagadnienie to wymaga jednak dalszych badań. Przede wszystkim mechanizm działania jest nieznan. Postuluje się, że bakterie jelitowe od zdrowych osób zastępują lub „dominują” bakterie u chorych. Kellermayer przeprowadził szczegółową analizę tego zagadnienia [28], dochodząc do wniosku, że TMJ nie powoduje zasiedlenia przewodu pokarmowego biorcy nowymi silnymi bakteriami, ale działa jak bodziec szokowy na mikroflorę gospodarza, zmu-

szając ją do większej aktywności. Obydwie teorie pozostają na razie nieudowodnione. Metoda TMJ wydaje się dość bezpieczna, ale potwierdzenie jej bezpieczeństwa wymaga dalszych badań i obserwacji typu *follow up*. Należy podkreślić, że metody TMJ przy użyciu bakterii poddanych procesowi hodowli, które pozbawione są nieakceptowalnych dla większości pacjentów wrażeń wizualnych i zapachowych [25, 29, 30] oraz użycie liofilizowanego TM w kapsułkach dojelitowych, zbliża metodę TMJ do stosowania probiotyków. W tabeli 2 przedstawiono porównanie metod TMJ z probiotykami. Należy podkreślić, że głównym celem TMJ jest wyeliminowanie z przewodu pokarmowego bakterii patogennych, które odpowiadają za różne objawy i schorzenia. Dlatego dużą skuteczność tej metody potwierdzono w leczeniu nawrotowych zakażeń *Clostridium difficile*. W przypadku zaburzeń metabolicznych ważną alternatywę dla TMJ stanowi podawanie probiotyków, które są także skuteczne oraz przede wszystkim mają nieporównywalnie lepszy profil bezpieczeństwa. Na rycinie 1 przedstawiono propozycję zastosowania pre- i probiotyków w dietetycznym leczeniu otyłości i zaburzeń metabolicznych. W przypadku występowania objawów ze strony przewodu pokarmowego, które często spotyka się u otyłych pacjentów, proponuje się podanie silnego szczepu probiotycznego, jak na przykład *Lactobacillus plantarum 299v* (dostępny w Polsce) lub *Bifidobacterium infantis 35624*. *Lactobacillus plantarum 299v* ma bardzo silne właściwości adhezyjne. Na jej powierzchni znajdują się adhezyny mannozowe kodowane przez gen *Msa* [31] mające powinowactwo do receptorów zlokalizowanych na komórkach błony śluzowej jelit. *Lactobacillus plantarum 299v*, łącząc się z tymi receptorami, hamuje kompetycyjnie adhezję bakterii (*Escherichia coli* [ETEC/EPEC], *Salmonella enterica serovar Enteritidis*, *Vibrio cholerae*, *Pseudomonas*

▶▶ Większość chorych nie akceptuje TMJ ze względów kulturowych i estetycznych ◀◀

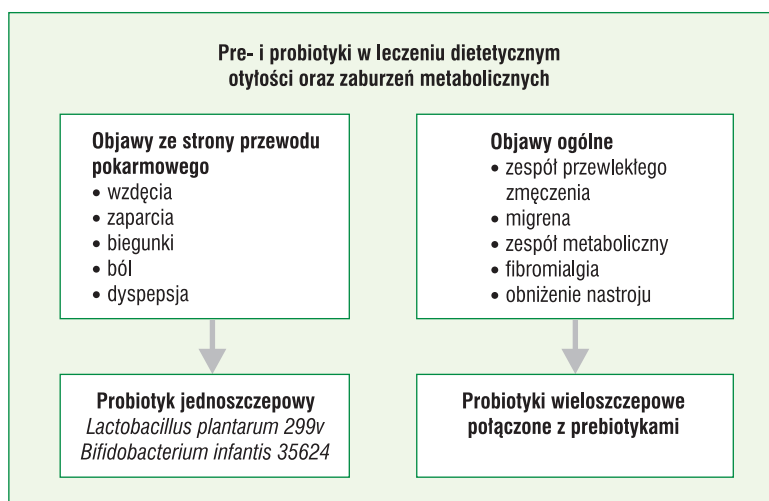
▶▶ W przypadku zaburzeń metabolicznych ważną alternatywę dla TMJ stanowi podawanie probiotyków ◀◀

▶▶ *Lactobacillus plantarum 299v* hamuje kompetycyjnie adhezję patogennych bakterii i grzybów ◀◀

**Tabela 2**

Porównanie różnych systemów terapeutycznych przy użyciu żywych mikroorganizmów; zmodyfikowano na podstawie [29]

	TMJ	PROBIOTYKI	„SYNTEZYCZNY STOLEC” (bakterie z hodowli)
Powtarzalność	Mała. Dawca może być dostępny tylko raz. Stolec może być mrożony co może wpłynąć na skuteczność	Doskonała. Metody wytwarzania gwarantują standaryzację	Średnia. Może być poprawiona dzięki nowym technologiom.
Dostępność	Akceptowalna. Materiał jest łatwo dostępny, ale kryteria wykluczenia są bardzo surowe	Dobra. Probiotyki są łatwo dostępne. Wartościowe mogą być drogie	Dobra. Duży potencjał dla nowych form farmaceutycznych (kapsułki). Wymaganie ordynacji przez lekarza
Bezpieczeństwo	Dobre, ale odległe konsekwencje nieznane	Doskonałe. Probiotyki spełniają kryteria GRAS ( <i>General Recognized as Safe</i> )	Bardzo dobre. Bakterie są dobrze zdefiniowane i sprofilowane pod względem bezpieczeństwa
Kontrola terapii	Zła. Raz podany materiał nie może być usunięty	Doskonała	Doskonała
Stabilność	Zła. Materiał trzeba podać zaraz po pobraniu	Doskonała	Doskonała
Tolerancja	Zła. Brak akceptacji z powodów estetycznych i kulturowych	Doskonała	Bardzo dobra. Zależy od sposobu podania
Skuteczność	Bardzo dobra i obiecująca w przypadku wielu chorób. Niewielka liczba randomizowanych badań klinicznych	Zależna od szczepu. Duża liczba randomizowanych badań klinicznych	Bardzo dobra. Brak randomizowanych badań klinicznych



**Rycina 1.** Propozycja zastosowania pre- i probiotyków w leczeniu dietetycznym otyłości oraz zaburzeń metabolicznych

*aeruginosa*, *Saccharomyces cerevisiae*) oraz *Candida albicans*. Inne adhezyny obecne na powierzchni *Lactobacillus plantarum 299v* to enzymy glikolityczne: dehydrogenaza aldehydu 3-fosfoglicerynowego (GAPDH), enolaza (ENO) i kinaza fosfoglicerynianowa (PGK). GAPDH hamuje kompetycyjnie adhezję paciorkowców grupy A, gronkowców, *Candida albicans* oraz *Schistosoma mansoni* [31]. ENO zapobiega adhezji paciorkowców, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus aureus* i *Candida albicans*. Dodatkowo *Lactobacillus plantarum 299v* nasila wytwarzanie mucyny w komórkach nabłonka jelitowego, co tłumaczy antagonistyczne działanie tej bakterii w stosunku



do *Escherichia coli*. Z kolei w przypadku mniej charakterystycznych objawów, które mogą wskazywać na upośledzenie bariery jelitowej, można podawać kombinację pre- i probiotyków wieloszczepowych, które uszczelniają barierę jelitową [32].

#### PIŚMIENNICTWO

1. Karlsson F., Tremaroli V., Nielsen J. i wsp. Assessing the human gut microbiota in metabolic diseases. *Diabetes*. 2013; 62: 3341–3349.
2. Shen J., Obin M.S., Zhao L. The gut microbiota, obesity and insulin resistance. *Mol Aspects Med*. 2013; 34: 39–58.
3. Turnbaugh, P.J., Hamady, M., Yatsunenko, T. i wsp. 2009. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature*; 457: 480–484.
4. The Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 2012; 486: 207–214.
5. Arumugam, M., Raes, J., Pelletier, E. i wsp. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011; 473: 174–180.
6. Wu G.D., Chen J., Hoffmann C. i wsp. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science* 2011; 334: 105–108.
7. Kootte R.S., Vrieze A., Holleman F. i wsp. The therapeutic potential of manipulating gut microbiota in obesity and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14: 112–120.
8. Marlicz W., Ostrowska L., Łoniewski I. Flora jelitowa i jej potencjalny związek z otyłością. *Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii* 2013; 9: 2028.
9. Duncan S.H., Lobley G.E., Holtrop G., i wsp. Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss. *Int. J. Obes*. 2008; 32: 1720–1724.
10. Smits L.P., Bouter K.E., de Vos W.M. i wsp. Therapeutic potential of fecal microbiota transplantation. *Gastroenterology* 2013; 145: 946–953.
11. Henao-Mejia J., Elinav C., Jin C., i wsp. Inflammation-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity. *Nature* 2012; 482: 179–185.
12. Karlsson F.H., Fak F., Nookaew I. i wsp. Symptomatic atherosclerosis is associated with an altered gut metagenome. *Nat. Commun.* 2012; 3: 1245.
13. Blaut M., Klaus S.: Intestinal microbiota and obesity. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2012; 209: 251–273.
14. Turnbaugh P., Ley R., Mahowald M. i wsp.: An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006; 444: 1027–1031.
15. Le Roy T., Llopis M., Lepage P., i wsp. Intestinal microbiota determines development of non-alcoholic fatty liver disease in mice. *Gut* 2013; 62: 1787–1794.
16. Koren O., Goodrich J.K., Cullender T.C. i wsp. Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. *Cell* 2012; 150: 470–480.
17. Vrieze A., Van Nood E., Holleman F. i wsp. Transfer of intestinal micro-biota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology* 2012; 143: 913–916. e 7.
18. Zhang F., Luo W., Shi Y. i wsp. Should we standardize the 1,700-year-old fecal microbiota transplantation? *Am. J. Gastroenterol.* 2012; 107: 1755.
19. Lewis A. Merde: excursions in scientific, cultural, and socio-historical coprology. New York, NY: Random House, 1999.
20. Eiseman B., Silen W., Bascom GS. i wsp. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery* 1958; 44: 854–859.
21. Borody T.J., Paramsothy S., Agrawal G. i wsp. Fecal microbiota transplantation: indications, methods, evidence, and future directions. *Curr Gastroenterol Rep*. 2013; 15: 337.
22. El-Matary W., Simpson R., Ricketts-Burns N. i wsp. Fecal microbiota transplantation: are we opening a can of worms? *Gastroenterology* 2012; 143: e19–e20.
23. van Nood E., Vrieze A., Nieuwdorp M. i wsp. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368: 407–415.
24. Gough E., Shaikh H., Manges AR. Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clin. Infect. Dis.* 2011; 53: 994–1002.
25. Hamilton M.J., Weingarden A.R., Sadowsky M.J. i wsp. Standardized frozen preparation for transplantation of fecal microbiota for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Am. J. Gastroenterol.* 2012; 107: 761–767.
26. Kassam Z., Lee C.H., Yuan Y. i wsp. Fecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection: systematic review and meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol.* 2013; 108: 500–508.
27. Borody T.J., Wettstein A.R., Leis S. i wsp. Clostridium difficile complicating inflammatory bowel disease: pre- and post-treatment findings. *Gastroenterology* 2008; 134: A361.
28. Kellermayer R. Prospects and challenges for intestinal microbiome therapy in pediatric gastrointestinal disorders. *World J. Gastrointest. Pathophysiol.* 2013; 4: 91–93.
29. Petrof E.O., Claud E.C., Gloor G.B. i wsp. Microbial ecosystems therapeutics: a new paradigm in medicine? *Benef. Microbes*. 2013; 4: 53–65.
30. Jorup-Rönström C., Håkanson A., Sandell S. i wsp. Fecal transplant against relapsing *Clostridium difficile*-associated diarrhea in 32 patients. *Scand J. Gastroenterol.* 2012; 47: 548–552.
31. Glenting J., Beck H.C., Vrang A. i wsp. Anchorless surface associated glycolytic enzymes from *Lactobacillus plantarum* 299v bind to epithelial cells and extracellular matrix proteins. *Microbiol. Res.* 2013; 168: 245–253.
32. van Hemert S., Verwer J., Schütz B. Clinical Studies Evaluating Effects of Probiotics on Parameters of Intestinal Barrier Function. *Advances in Microbiology* 2013; 3: 212–221.

►►W przypadku upośledzenia bariery jelitowej można podawać kombinację pre- i probiotyków wieloszczepowych ◀◀