

Nr 150 (128e) luty 2019

APTEKARZ POLSKI

Pismo Naczelnej Izby Aptekarskiej

ISSN 1899-8445



Reprint artykułu

*Rola bakterii probiotycznych w profilaktyce
oraz terapii nadwagi i otyłości*

www.aptekarzpolski.pl

Nr 150 (128e) luty 2019

APTEKARZ POLSKI

Pismo Naczelnej Izby Aptekarskiej

ISSN 1899-8445

Reprint artykułu

***Rola bakterii probiotycznych w profilaktyce
oraz terapii nadwagi i otyłości***



Rola bakterii probiotycznych w profilaktyce oraz terapii nadwagi i otyłości

W ostatnich dwóch dekadach obserwujemy globalny wzrost nadwagi i otyłości, który obejmuje już około 2 miliardów ludzi głównie w krajach wysoko rozwiniętych. Według WHO otyłość należy zaliczyć do przewlekłych chorób metabolicznych na równi z nadciśnieniem tętniczym, dyslipidemią czy cukrzycą typu 2. Te schorzenia nierzadko występują równolegle, tworząc tzw. zespół metaboliczny co znacząco przyspiesza rozwój miażdżycy oraz jej następstw w postaci zawału serca lub niedokrwionego udaru mózgu.

Wstęp

Na szczególną uwagę zasługuje fakt, że obecnie ponad 40 milionów dzieci poniżej 5 roku życia z krajów cywilizacji zachodnich, spełnia kryteria nadwagi i otyłości. Są to przyszli pacjenci, gdyż większość z nich będzie wymagała jakiejś formy terapii.

Najczęściej spotykaną formą nadwagi i otyłości jest ta popularnie zwana „brzuszną” (wisceralną), która stanowi wysokie ryzyko zarówno chorób układu sercowo-naczyniowego, jak i niektórych chorób nowotworowych. Udokumentowano bowiem, że gromadzenie się tłuszczu w rejonie trzewi, jak i w obrębie wątroby, trzustki, śledziony i serca (w tym wokół naczyń wieńcowych) zaburza działanie tych narządów. Ma to związek ze zmianami w funkcji endokrynnej tkanki trzewnej, która w wyniku nadmiernego gromadzenia tłuszczu w postaci triglicerydów zaczyna produkować cytokiny prozapalne tj. głównie IL-6 i TNF α . Obserwowany jest także wzrost wydzielania z tej tkanki wolnych kwasów tłuszczowych, które działając w dużym stężeniu stają się cytotoksyczne, a ponadto mają istotny wpływ na procesy glukoneogenezy i lipogenezy w wątrobie, prowadząc do jej stłuszczenia.

Patogenne efekty związane z zaburzonym metabolizmem tkanki wisceralnej są ściśle powiązane ze zmianami w sekrecji adipokinin tj. polipeptydowych hormonów wydzielanych przez adipocyty. Zaobserwowano w badaniach klinicznych, że u osób z nadwagą i otyłością zmniejsza się znacząco produkcja adiponektyny, która posiada unikalną zdolność do regeneracji uszkodzonego śródbłonka naczyń wieńcowych, między innymi przez pobudzenie syntezy tlenu azotu oraz działanie przeciwzapalne. Konsekwencją niedoboru adiponektyny w układzie krążenia jest zarówno wzrost ryzyka wystąpienia nadciśnienia tętniczego, jak i przedwczesnej miażdżycy. Należy również podkreślić, że zjawisku hipoadiponektynemii towarzyszy wzrost syntezy innych adipokinin tj. leptyny regulującej ośrodek sytości w podwzgórzu, rezystyny, która stymuluje śródbłonek do gromadzenia się lipidów i generuje insulinooporność oraz wisfatyny nasilającej proces adipogenezy. Dopełnieniem tego obrazu jest fakt

zwiększonego wydzielania z żołądka greliny, hormonu peptydowego zwiększającego motorykę jelit i wydzielanie kwasów żółciowych, a na poziomie mózgu hamującego wydzielanie serotoniny. To przyczynia się do wzrostu trawienia, szczególnie w godzinach wieczornych.

W ostatnich latach nastąpił wzrost zainteresowania rolą mikrobioty jelitowej w patogenezie nadwagi i otyłości, co jest o tyle uzasadnione, że podstawowym czynnikiem wpływającym na wzrost masy ciała jest nieprawidłowe żywienie, które w wymierny sposób oddziałuje na skład jakościowy i ilościowy bakterii, wpływając w ten sposób na procesy trawienia i wchłaniania substancji odżywczych. Niebagatelne znaczenie ma również fakt, że spożywamy obecnie wiele produktów pochodzenia zwierzęcego, które zawierają antybiotyki stosowane na masową skalę w hodowlach przemysłowych. Jednocześnie w naszym żywieniu coraz rzadziej pojawiają się naturalne źródła bakterii probiotycznych związane z wytwarzaniem produktów pochodzących z procesów fermentacji. Z kolei typowy dla krajów cywilizacji zachodniej niedobór błonnika w codziennym żywieniu człowieka utrudnia kolonizację jelit przez probiotyki. Dochodzi więc do zaburzenia homeostazy mikrobiologicznej jelit, co pogłębia fakt częstego stosowania leków i to nie tylko antybiotyków, ale także niesterydowych leków przeciwzapalnych, inhibitorów pompy protonowej i preparatów żelaza.

Tak więc przewlekła dysbioza wywołana czynnikami środowiskowymi prowadzi w konsekwencji do stałego zasiedlania jelit przez bakterie chorobotwórcze, a szczególnie gram ujemne beztlenowce wytwarzające endotoksyny. Wywołują one nie tylko stan zapalny jelit, ale na skutek uszkodzenia nabłonka jelitowego przenikają do krążenia i nasilają produkcję białka ostrej fazy (CRP) w wątrobie, zwiększając ryzyko chorób kardiometabolicznych. Istnieje więc potrzeba krytycznego przeglądu badań podstawowych i klinicznych wskazujących, które z bakterii probiotycznych dostępnych na rynku farmaceutycznym wykazują skuteczność zarówno w obniżaniu nadmiernej masy ciała, jak również w zmniejszaniu ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. ►

► Zmiany w mikrobiocie jelitowej w nadwadze i otyłości

Analizując dane z publikacji dotyczących mikrobioty zarówno u zwierząt doświadczalnych, jak i u ludzi, należy zwrócić szczególną uwagę na zastosowaną metodykę badań. Trzeba bowiem zdawać sobie sprawę z faktu, że w jelitach istnieje duża różnorodność bakterii tj. od 500 do 1000 gatunków, a w tym tysiące różnych szczepów o zróżnicowanym genomie. Jak dotąd udało się zsekwencjonować około 3 milionów genów i jest to bardzo pomocne w analizie aktywności biologicznej mikrobioty. Na tej podstawie stwierdzono między innymi, że w nadwadze i otyłości dochodzi do relatywnego wzrostu występowania bakterii *Firmicutes*, szczególnie *Lactobacilli* w stosunku do *Bacteroidetes*.

Należy przy tym zaznaczyć, że ten typ mikrobioty związany z otyłością różni się zasadniczo od trzech enterotypów występujących najczęściej w populacjach Europy, Ameryki oraz Azji i Afryki. Po raz pierwszy poznaliśmy te enterotypy dzięki badaniom MetaHIT (*Metagenomics of the Human Intestinal Tract* – metagenomika układu trawienno-człowieka), które zostały sfinansowane z budżetu Unii Europejskiej i opublikowane w 2011 roku. Te badania nie tylko wykazały różnice w składzie mikrobioty w poszczególnych enterotypach, ale także dowiodły, że nie są one zależne od płci, wieku, stanu zdrowia czy narodowości. Jest to więc z pewnością efekt związany ze sposobem żywienia, wartością pH w jelicie i nieokreślonego jeszcze wpływu układu immunologicznego. Faktycznie badania przeprowadzone na Uniwersytecie w Pensylwanii wykazały, że enterotyp 1 w którym dominują bakterie rodzaju *Bacteroides* występuje w populacji spożywającej

REKLAMA

SANPROBI

probiotyki dopasowane do Twoich potrzeb

Prebiotyki
Probiotyki

SANPROBI
Super Formula

SANPROBI® Super Formula zawiera 7 bakterii probiotycznych i 2 prebiotyki. Utrzymuje zawartość tych bakterii i prebiotyków w organizmie oraz wspiera mikroflorę jelitową.

Szczepy bakterii probiotycznych*:

- *Bifidobacterium lactis* W51
- *Bifidobacterium lactis* W52
- *Lactobacillus acidophilus* W22
- *Lactobacillus casei* W20
- *Lactobacillus plantarum* W21
- *Lactobacillus salivarius* W24
- *Lactococcus lactis* W19

Prebiotyki:

- Fruktooligosacharydy (FOS)
- Inulina

*Kolekcja mikroorganizmów NIZO Holandia

Probiotyki

SANPROBI
IBS

SANPROBI® IBS uzupełnia codzienną dietę o szczep probiotyczny ***Lactobacillus plantarum* 299v**. Produkt uzyskał pozytywną opinię Instytutu „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” oraz Instytutu Jakości Jagiellońskiego Centrum Innowacji, która stwierdza, że **SANPROBI® IBS** posiada dobre własności probiotyczne i jest bezpieczny dla konsumenta.

1 kapsułka zawiera
1x10¹⁰ CFU* żywych szczepów
bakterii probiotycznych

*CFU – jednostka tworząca kolonię



w przewodzie białka i tłuszcze pochodzenia zwierzęcego oraz cukry proste. Z kolei w enterotypie 2, powiązanym z bakteriami rodzaju *Prevotella* zaobserwowano wysokie spożycie węglowodanów, zarówno złożonych, jak i prostych – co charakteryzuje populację afrykańską i wegetarian.

Najczęściej spotykany w skali globalnej jest enterotyp 3, w którym dowiedziono występowania zarówno bakterii rodzaju *Ruminococcus*, jak i specyficznie gatunku *Akkermansia*. Wpływają one na proces fermentacji białek i cukrów prostych oraz na przyswajanie wielonienasyconych kwasów tłuszczowych w tym omega 3.

Ostatnio koncepcja dotycząca enterotypów jest poddawana krytyce i jest to powiązane z wynikami badań opublikowanych w roku 2014 przez naukowców z Uniwersytetu w Harvardzie. Z ich pracy przedstawionej w *Nature* wynika bowiem, że nawet krótkotrwałe tj. 10-cio dniowe zmiany w składzie diety powodują znaczną wymianę bakterii w mikrobiocie jelitowej u ludzi i to o zróżnicowanym BMI, to jest pomiędzy 19 a 32 kg/m². I tak dieta z przewagą produktów zawierających tłuszcze zwierzęce (około 70%) i białko tego samego pochodzenia (około 30%) powodowała znaczny wzrost w mikrobiocie bakterii typu *Bacteroides*, a zmniejszała *Firmicutes*, co sugeruje występowanie enterotypu 1. Natomiast u tych samych uczestników badania, wprowadzenie po krótkiej przerwie produktów roślinnych z dużym udziałem błonnika (około 25%) skutkowało wzrostem bakterii typu *Prevotella*.

Podsumowując wyniki tego ważnego eksperymentu jego autorzy wysuwają wniosek, że skład mikrobioty jelitowej jest niezwykle labilny i podporządkowany rodzajowi stosowanej diety. Należy więc z dużą rezerwą podchodzić do zaliczania poszczególnych osób do konkretnego enterotypu szczególnie, że obecnie istnieje moda na samodzielne wprowadzanie drastycznych zmian w sposobie żywienia w celu zmniejszenia masy ciała, co z reguły przynosi ograniczone skutki i poważne zagrożenie dla zdrowia. Powstaje więc obecnie pytanie, czy ma rację bytu stosowanie probiotyków w profilaktyce nadwagi i otyłości oraz jakie posiadamy dowody z badań klinicznych na ich skuteczność.

Rola bakterii rodzaju *Lactobacillus* we wspomaganiu procesu redukcji nadmiernej masy ciała

Zdecydowana większość stosowanych na całym świecie probiotyków zawiera bakterie rodzaju *Lactobacillus* należących do typu *Firmicutes*, które przeważają u osób z nadwagą i otyłością. Jakże więc przesłanki do ich stosowania w tej grupie pacjentów? Rozważając ten problem należy sobie zdawać sprawę, że pierwszym krokiem w procesie redukcji nadmiernej masy ciała jest normalizacja diety związana zarówno z ograniczeniem kalorii, ale także z wprowadzeniem zasad racjonalnego żywienia, bazując na dobrze przebadanych – także w warunkach klinicznych – dietach takich jak śródziemnomorska i DASH. Obie te diety zawierające odpowiednie ilości błonnika i polifenoli powodują wzrost w mikrobiocie bakterii typu *Prevotella*, *Bacteroides* i *Ruminococcus*, jak i *Firmicutes*, co prowadzi do homeostazy jelitowej.

Niezależnie od tego istnieje możliwość zastosowania w procesie redukcji masy ciała probiotyków, które w istotny sposób mogą ograniczać zarówno przewlekły stan zapalny towarzyszący otyłości, jak ograniczać kumulację tłuszczu w tkance trzewnej.

Na podstawie dotychczasowych badań można stwierdzić, że następujące gatunki bakterii tj. *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus amylovorus* i *Lactobacillus plantarum* wykazują zdolność obniżania masy ciała w warunkach kontrolowanej terapii. Szczególnie ważną rolę spełniają bakterie *Lactobacillus plantarum*, które nie posiadając cytochromów wytwarzają w łańcuchu oddechowym nadtlenek wodoru o właściwościach bakteriostatycznych, zapobiegających wzrostowi bakterii patogennych. Ich podstawową rolą jest udział w procesie fermentacji węglowodanów złożonych i prostych, co prowadzi do produkcji kwasu mlekowego, a także krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych tj. octowego, masłowego i propionowego. To z kolei wpływa na redukcję pH w jelitach, ograniczając nadmierny wzrost innych gatunków bakterii. Dodatkowo *Lactobacillus plantarum* posiada zdolność do produkcji specyficznej ►

- bakteriocyny tj. plantaricyny, peptydu syntetyzowanego w rybosomach, który działa na zasadzie antybiotyku i interferując z materiałem genetycznym bakterii gram-ujemnych hamuje ich rozrost. Dotyczy szczególnie to takich bakterii jak *Salmonella*, *Campylobacter*, *Enterobacter* i *Pseudomonas*.

Lactobacillus plantarum posiada doskonałą zdolność do kolonizacji jelit oraz do uszczelniania ich nabłonka, co zapobiega przenikaniu do krwioobiegu zarówno antygenów, jak i chorobotwórczych bakterii i toksyn. Znany jest dobrze wpływ tych bakterii na system immunologiczny ustroju w postaci redukcji immunoglobuliny E, a także obniżenia poziomu przewlekłego stanu zapalnego, nie tylko w obrębie jelit, ale również ogólnoustrojowo.

Badania własne nad rolą *Lactobacillus plantarum* 299 V w obniżaniu ryzyka kardiometabolicznego

We współpracy z lekarzami z Uniwersytetu w Lund, którzy powołali w latach 90-tych innowacyjną firmę Probi AB produkującą probiotyki, przeprowadziliśmy pierwsze na świecie badania kliniczne nad wykorzystaniem opatentowanego szczepu bakterii tj. *Lactobacillus plantarum* 299V u osób z przewlekłym stanem zapalnym pochodzenia środowiskowego. W tych badaniach stosowaliśmy przez okres 6 tygodni produkt żywności funkcjonalnej zawierający *L-plantarum* 299V (5×10^7 /ml) u 36 osób w wieku 35-45 – przewlekłych palaczy papierosów z granicznie podwyższonym ciśnieniem tętniczym. W porównaniu do placebo stwierdziliśmy znamienny spadek skurczowego ciśnienia tętniczego, poziomu fibrynogenu interleukiny 6 oraz leptyny. Nie wykazano natomiast wpływu na profil lipidowy, ale trzeba podkreślić, że u większości pacjentów poziom cholesterolu i triglicerydów pozostawał w granicach normy populacyjnej.

Te badania zostały opublikowane w prestiżowym czasopiśmie *American Journal of Clinical Nutrition* i są często cytowane jako przykład wielokierunkowego tzw. pleiotropowego działania probiotyku.

Z punktu widzenia klinicznego fakt, że probiotyk zawierający *L. plantarum* 299V obniżał poziom stanu zapalnego u palaczy, którzy są w grupie wysokiego ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego wydaje się być cenną wskazówką dla profilaktyki kardiologicznej. Wiemy bowiem, że nawet przez 10 lat po zaprzestaniu palenia utrzymuje się u byłych palaczy podwyższony poziom fibrynogenu i interleukiny 6, która indukuje w wątrobie produkcję białka ostrej fazy (CRP). Jest to niezależny czynnik ryzyka zawału serca i/lub niedokrwienego udaru mózgu, istnieje więc szansa, że po odpowiednich badaniach będzie można kojarzyć *L. plantarum* 299V ze statynami, które nie zawsze obniżają poziom CRP. Dodatkowym argumentem za taką skojarzoną terapią jest fakt obniżania przez te bakterie poziomu leptyny, która podwyższa ryzyko kardiologiczne w mechanizmie indukowania CRP także na poziomie naczyń wieńcowych. Ostatnie badania wskazują, że jest to czynnik ryzyka progresji miażdżycy u osób z nadwagą i otyłością w szczególności, gdy podwyższonemu poziomowi leptyny towarzyszy równoległy wzrost CRP.

Podsumowanie i wnioski końcowe

W roku 2013 Walker i współpracownicy po raz pierwszy na świecie wykazali, że przeszczepienie zwierzętom doświadczalnym mikroflory jelitowej od osób otyłych wywołuje u nich wzrost masy ciała mimo, że pozostają na diecie niskotłuszczowej wzbogaconej błonnikiem. Takiego efektu nie uzyskano przeszczepiając mikroflorę od osób bez nadwagi. Te badania jednoznacznie pokazały, jak ważna jest rola mikroflory jelitowej dla organizmu człowieka i że jej normalizacja może wpływać pozytywnie na zdrowie. Niepodlegającym jednak dyskusji jest fakt fundamentalnej roli racjonalnego żywienia w procesie przywracania homeostazy bakteryjnej jelit i jej wpływu na masę ciała. Przykładem może być charakterystyczne dla diety krajów cywilizacji zachodniej wysokie spożycie cukrów prostych, co zwiększa obecność w jelitach bakterii typu *Molllicutes*. Posiadają one specyficzną cechę przyspieszającą wchłanianie cukrów prostych z jelit do krążenia i w ten sposób zwiększają ilość kalorii dostarczanych do organizmu.

Jakie więc wnioski może wysnuć z badań podstawowych i klinicznych nad wpływem probiotyków w terapii nadwagi i otyłości?

Po pierwsze podawanie probiotyków o udokumentowanej aktywności biologicznej wpływającej na metabolizm tkanki tłuszczowej musi być poprzedzone modyfikacją diety zalecanej przez lekarzy. Należy jednak unikać ekstremalnych zmian w składzie jakościowym diety, gdyż to niekorzystnie wpływa na mikrobiotę. Po drugie stosowaniu probiotyków powinno towarzyszyć wzbogacenie diety w błonnik w ilości 40 gramów dziennie, w tym 15 gramów błonnika rozpuszczalnego. Po trzecie dieta powinna zawierać polifenole, które promują wzrost bakterii o dużym potencjale w redukcji masy ciała, co wykazano w aktualnych badaniach przy użyciu *Akkermansia muciniphila* i *Faecalibacterium prausnitzii*. Niezależnie w diecie powinny znajdować się stałe orzechy włoskie, laskowe i migdały, gdyż znajdujące się w nich elagotanoidy pod wpływem flory

jelitowej ulegają przemianom do urolityn, z których urolityna B silnie hamuje stan zapalny indukowany lipopolisacharydem tj. endotoksyną uwalnianą z błony zewnętrznej bakterii Gram-ujemnych i cyjanobakterii. ■

W końcu należy w trakcie terapii otyłości po zastosowaniu probiotyków kontrolować efekt ich działania oznaczając markery stanu zapalnego i poziom leptyny.

prof. zw. dr hab. n. farm. Marek Naruszewicz
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Piśmiennictwo:

- Naruszewicz M. i wsp: Effect of *Lactobacillus plantarum* 299 V on cardiovascular disease risk factor in smokers. *Am. J. Clin Nutr.* 2002; 76, 1249.
- Tuohy K.M. i wsp: Up-regulating the human intestinal microbiome using whole plant foods, polyphenols and/or fiber. *J.Agric. Food Chem.* 2012; 60, 8776.
- David L.A. i wsp: Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome: *Nature* 2014; 505, 559.
- Park S., Bae J-H: Probiotic for weight loss: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition Research* 2015; 35, 566.
- Dror T. i wsp: Microbiota manipulation for weight change. *Microbial Pathogenesis*.2017; 106,182.



SANPROBI

probiotyki dopasowane do Twoich potrzeb

Nowość



Probiotyki **SANPROBI** 4 Enteric

probiotyk wieloszczepowy zawiera unikalną kompozycję czterech szczepów bakterii probiotycznych w kapsułkach dojelitowych DRcaps™ – chroniących probiotyki przed działaniem kwasu solnego w żołądku i rozpuszczających się dopiero w jelitach.

Probiotyki **SANPROBI** Active & Sport

probiotyk wieloszczepowy dedykowany sportowcom oraz osobom aktywnym fizycznie, który zawiera unikalną kompozycję pięciu szczepów probiotycznych, starannie dobranych do potrzeb ludzi uprawiających sport.



Probiotyki **SANPROBI** Barrier

zawierają unikalną kompozycję ośmiu szczepów bakterii probiotycznych. Utrzymują ich zawartość w organizmie oraz wspierają mikrobiotę.

Probiotyk **SANPROBI** IBS

uzupełnia codzienną dietę o szczep probiotyczny *Lactobacillus plantarum* 299v. Posiada pozytywną opinię Instytutu Jakości Jagiellońskiego Centrum Innowacji.



Nowość



Probiotyki **SANPROBI** Stress

nowoczesny probiotyk dobrany dla osób poszukujących równowagi. Zawiera unikalną kompozycję dwóch szczepów bakterii probiotycznych.

Prebiotyki Probiotyki **SANPROBI** Super Formula

zawierają 7 bakterii probiotycznych i 2 prebiotyki. Utrzymują zawartość tych bakterii i prebiotyków w organizmie oraz wspierają mikroflorę jelitową.

