

Alicja Karney

MIKROBIOTA A OTYŁOŚĆ

MICROBIOTA AND OBESITY

Oddział Hospitalizacji Jednego Dnia, Instytut Matki i Dziecka, Warszawa, Polska

Streszczenie

Nadwaga i otyłość z ich konsekwencjami pod postacią cukrzycy typu 2 i chorób układu krążenia, stanowią duży problem zdrowia publicznego. Według ostatnich doniesień ważną rolę w „epidemii” otyłości może odgrywać mikrobiota jelitowa. Z uwagi na to, że mikrobiota jelit może wpływać na masę ciała, wrażliwość na insulinę czy metabolizm glukozy i lipidów pozwala wysunąć hipotezę, że zmiany w obrębie mikrobioty mogą mieć znaczenie w patogenezie otyłości i zespołu metabolicznego.

Słowa kluczowe: mikrobiota, otyłość

Abstract

Overweight and obesity can have serious consequences that are a major public health problem, such as e.g. type 2 diabetes and cardiovascular disease. According to recent reports, gut microbiota may play an important role in the “epidemic” of obesity. The fact that intestinal microbiota may influence body weight, insulin sensitivity or glucose and lipid metabolism has led to the hypothesis that these changes may contribute to the pathogenesis of obesity and metabolic syndrome.

Key words: microbiota, obesity

DEV PERIOD MED. 2017;XXI,3:203-207

Nadwaga i otyłość oraz ich konsekwencje pod postacią m.in. chorób układu krążenia, zaburzeń lipidowych czy cukrzycy typu II, stanowią olbrzymi problem zdrowia publicznego od kilku lat. Rozwój otyłości ma związek z wieloma czynnikami, zarówno genetycznymi, jak i środowiskowymi. Od kilku lat podnosi się rolę jelita i organizmów go zasiedlających w patomechanizmie otyłości.

Przewód pokarmowy człowieka jest skolonizowany przez kompleks 10 mld drobnoustrojów nazywany kiedyś mikroflorą jelitową. Pojęcie mikrobiomu zostało wprowadzone w 2001 r. przez Joshua Lederberga i określało całość ekologicznego środowiska złożonego z drobnoustrojów komensalnych, symbiotycznych i chorobotwórczych. Obecnie termin ten określa zespół wszystkich genów mikroorganizmów żyjących w i na ciele człowieka, natomiast zespół tych mikrobów określa się pojęciem mikrobioty jelitowej [1]. W 2007 r. został zainicjowany

projekt – HMP (Human Microbiome Project), którego głównym celem jest badanie i opisanie mikrobiomu człowieka w stopniu, który umożliwi badanie jego zmian w odniesieniu do populacji, genotypu, stanu zdrowia, wieku, rodzaju diety, stosowanych leków i środowiska oraz jego wpływu na różne choroby [2, 3].

Do badania mikrobioty człowieka wykorzystuje się analizę 16S rRNA oraz bada się złożoność próbek na drodze sekwencjonowania materiału genetycznego uzyskanego bezpośrednio ze środowiska. To podejście jest nazywane „metagenomiką”. Termin metagenomika został zaproponowany przez prof. J.Handelsma’a w roku 1998 [4].

Ogromną rolę w badaniach, oprócz metagenomiki, odgrywają również badania mRNA (metatranskryptomika), białek (metaproteomika) i sieci metabolicznych (metainteraktomika), z uwagi na to, że sama metagenomika nie zapewnia bezpośrednich

informacji o tym, które geny są w danych warunkach funkcjonalne [4].

Metagenomowe analizy ludzkiego mikrobiomu wykazały, że w jelicie znajduje się 3,3 miliona unikatowych genów, czyli 150 razy więcej niż w naszym własnym genomie, a różnorodność bakterii jelitowych jest szacowana na ponad 1000 gatunków [5, 6].

Badania, dzięki którym, możliwe jest poznanie wpływu mikrobioty na organizm ludzki są możliwe dzięki badaniom na myszach germ-free (myszy wolne od mikroflory, hodowane w warunkach sterylnych) oraz analizie genu 16SrRNA u wielu mikroorganizmów. Gen ten, wielkości 1,5 kb, zawiera w swojej strukturze silnie konserwowane sekwencje, utrwalane w toku ewolucji. Służy on do klasyfikacji mikroorganizmów i pozwala udokumentować historię ich ewolucji oraz tworzenie drzew filogenetycznych [7, 8]. Grupowania i segregowania filotypów dokonano na podstawie tzw. „podobieństwa sekwencji” (SID) genów 16SrRNA. Badania nad genem 16S rRNA, wykonane w ciągu ostatnich dziesięciu lat, stały się punktem zwrotnym w poznaniu różnorodności bakteryjnej mikroflory znajdującej się w ludzkim przewodzie pokarmowym [9].

Kompleksowe badania pozwoliły sklasyfikować 4 typy mikroorganizmów jelitowych, które stanowią 94-98% wszystkich izolowanych drobnoustrojów, są to: Firmicutes (64%), Bacteroides (23%), Proteobacteria (8%), Actinobacteria (3%). Dominują Bacteroides i Firmicutes. Bakterie te są obecne w całym przewodzie pokarmowym, ale największa ich liczba jest w jelicie grubym – między 10 do 10 a 10 do 12 komórek/gram treści pokarmowej [10].

Do niedawna uważano, że noworodek, a szczególnie jego jelito jest jałowe. W 2014 r. pojawiły się doniesienia o obecności bakterii w łożysku i płynie owodniowym w okresie prenatalnym. Uważa się, że pochodzą one z przewodu pokarmowego matki [11, 12, 13]. Według doniesień na rozwój mikrobioty noworodka mają wpływ czynniki zewnętrzne, takie, jak rodzaj porodu (poród siłami natury, cięcie cesarskie), rodzaj karmienia niemowlęcia (naturalny, mleko modyfikowane), spożycie antybiotyków przez matkę w czasie ciąży oraz u noworodka [14]. Kształtowanie się mikrobioty dziecka trwa do 2-3 roku życia. W pierwszej dobie życia w jelitach noworodka dominują *E. coli* i *Enterokoki*, w 2 dobie życia u niemowląt karmionych naturalnie pojawiają się *Bifidobakterie*, *Lactobacillus*, *Bacteroides* i *Clostridium*. U dzieci karmionych mlekiem modyfikowanym bakterie z rodzaju *Bifidobacterium* i *Lactobacillus* pojawiają się dopiero około 30 dnia życia dziecka, a nawet później [14].

Mleko kobiece można zaliczyć do naturalnych synbiotyków, bowiem zawiera naturalne oligosacharydy – HMO (Human milk oligosacharydes) i bakterie probiotyczne, wpływające na skład mikroflory jelitowej dziecka. U noworodków urodzonych siłami natury w 3 dobie życia zmniejsza się liczebność bakterii z rodzaju *Clostridium* na korzyść *Bifidobacterium* [15, 16].

Noworodek urodzony przez cięcie cesarskie jest pozbawiony kontaktu z mikrobiotą jelitową matki, co ma wpływ na skład jego mikrobioty jelitowej. Po porodzie w jelicie noworodków częściej hoduje się *Clostridium*

difficile oraz bakterie ze środowiska szpitalnego [16]. Zmieniony skład mikrobioty u niemowląt z cięć cesarskich może mieć charakter długofalowy, wg Salminen nawet do 7 rż. [17]. Wiadomo również, że poród dziecka przez cięcie cesarskie zwiększa ryzyko otyłości u dzieci o ok. 46% [18].

Ważnym czynnikiem wpływającym na skład mikrobioty niemowlęcia jest antybiotykoterapia matki w czasie ciąży oraz w pierwszych tygodniach życia dziecka. Przyjmowanie antybiotyków w czasie 2 i 3 trymestru ciąży przez kobiety zwiększa ryzyko rozwoju otyłości o 84% u potomstwa w porównaniu z grupą dzieci, których matki nie przyjmowały antybiotyków. Według badań, antybiotykoterapia może mieć wpływ na ryzyko wzrostu masy ciała u dzieci w wieku 2 lat, zwłaszcza dotyczy to antybiotyków makrolidowych podawanych w pierwszych 6 miesiącach życia i częściej niż 1 raz [14].

Badania kohortowe KOALA z 2002r. (n=2834) wykazały, że skład mikrobioty jelitowej we wczesnym dzieciństwie wpływa na masę ciała dzieci w późniejszych latach, a dokładniej – kolonizacja *Bacteroides fragilis* u dzieci w 1 miesiącu życia wiąże się z wyższym BMI dzieci w wieku 10 lat. Dotyczyło to dzieci, których matki miały małą ilość błonnika w diecie w okresie ciąży [19]. Około 2-3 rż. mikrobiota jelitowa stabilizuje się i staje się podobna do flory osoby dorosłej, z dominacją Bacteroidetes.

Jednym z najistotniejszych czynników wpływających na skład mikroflory jelitowej jest dieta. Wiele przeprowadzonych badań wykazuje, że zmiana diety z nisko- na wysokotłuszczową powodowała znaczące różnice ilościowe w składzie mikrobioty jelitowej. Obserwowano spadek liczebności bakterii należących do typu *Bacteroidetes* przy jednoczesnym, znaczącym wzroście liczebności *Firmicutes* i *Proteobacteria*. Zmiany te były niezależne od występowania, bądź braku objawów otyłości u badanych osób [20]. Podobne wyniki uzyskali naukowcy porównujący florę bakteryjną dzieci karmionych wysokoenergetyczną dietą zachodnią oraz dzieci z regionów afrykańskich [21].

W ostatnich latach mikrobiota jelitowa została zidentyfikowana jako determinanta rozwoju otyłości, zarówno w badaniach na zwierzętach, jak i na ludziach. Badania Ley'a i wsp., opublikowane w 2005 r. pokazały po raz pierwszy różnice w mikrobiocie jelit myszy szczupłych i otyłych [22]. Mikrobiota myszy otyłych zawierała znacząco mniej bakterii z rodzaju *Bacteroides* a więcej *Firmicutes* w porównaniu z ich szczupłymi bliźniakami. Ponadto, kolonizacja myszy germ-free mikrobiotą pobraną od otyłych myszy, prowadziło znacznie większego odkładania się tłuszczu w porównaniu z myszami szczupłymi.

Prowadzono również badania przeniesienia ludzkiej mikrobioty jelitowej do jelit myszy germ-free. Skolonizowanie ich ludzką mikrobiotą powodowało, że przekazywały cechę potomstwu i dodatkowo zwiększały różnorodność mikrobioty. Porównania sekwencji 16S rRNA bakterii z próbek kału ludzi dorosłych o różnym stopniu pokrewieństwa, pokazały m.in. wyraźnie wyższe podobieństwo mikroflory jelit pomiędzy monozygotycznymi bliźniakami niż w przypadku niespokrewnionych osób żyjących w takich samych warunkach środowiskowych np. małżeństw [23]. Natomiast porównania zestawów mikrobiota pobranych od mono- i dizygotycznych bliźniąt

jeszcze wyraźniej wskazały na duże znaczenie genotypu gospodarza [24].

Kolejne badania polegały na badaniu składu mikrobioty jelit myszy po wprowadzeniu diety wysokotłuszczowej. Okazało się, że dieta taka powoduje zmiany składu mikrobioty jelita już po upływie jednego dnia. Badania wykazały również możliwość wywołania otyłości u zwierząt na skutek przeniesienia mikrobioty ludzi otyłych do jelit zdrowych zwierząt [25].

Turnbaugh i wsp. udowodnili, że skład mikrobioty jelitowej wpływa na masę ciała. Przeprowadzili oni 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* (wolne od wszystkich wykrywalnych mikroorganizmów i pasożytów) o prawidłowej masie ciała. Po dwóch tygodniach zaobserwowano, że myszy, którym przeszczepiono mikroflorę od myszy otyłych, pozyskiwały więcej kalorii z pożywienia i wykazywały szybsze odkładanie tkanki tłuszczowej. Myszy otyłe w porównaniu z myszami szczupłymi miały o 50% mniejszą zawartość *Bacteroides* i proporcjonalny wzrost *Firmicutes*, zaobserwowano również wzrost genów związanych z wykorzystaniem energii z pożywienia, co może być przyczyną rozwoju otyłości [26, 27].

W innym eksperymencie wykazano, że w przeciwieństwie do myszy posiadających mikroflorę jelit, zwierzęta GF nie mają tendencji do tycia, pomimo spożywanej wysokotłuszczowej i wysokocukrowej diety [28]. Kolejne badania wcześniej cytowanego Ley'a i wsp. wykazały, że dieta bogata w tłuszcz zwiększa endotoksemię, redukuje liczbę bakterii Gram-ujemnych (*Bacteroides* spp.), Gram-dodatnich (*Eubacterium recitale*), indukuje rozwój otyłości, powstawanie insulinooporności i cukrzycy. U osób będących na niskokalorycznej diecie, wraz z utratą wagi, wzrasta w ich jelitach liczba bakterii z typu *Bacteroides*. Obserwacje te jednak nie wykazały jednoznacznie: czy zmiana w zawartości *Bacteroides* jest przyczyną tycia, czy był to efekt spożywania określonych składników pokarmowych, które selektywnie wspomagają wzrost jednych grup bakterii, nie wpływając lub hamując wzrost innych [29].

Mikrobiota jelitowa wpływa na homeostazę energetyczną organizmu gospodarza, co jest nazywane „hipotezą magazynowania” (the storage hypothesis) [30]. Jest kilka mechanizmów, które wyjaśniają interakcje między mikrobiotą a metabolizmem gospodarza mogących przyczynić się do rozwoju otyłości. Dzięki syntezie i wydzielaniu wielu związków chemicznych, mikrobiota może wpływać na podwojenie gęstości naczyń włosowatych w nabłonku jelita cienkiego, co skutkuje zwiększonym wchłanianiem monosacharydów w tym odcinku przewodu pokarmowego [31]. Dzięki symbiozie człowieka i bakterii jelitowych możliwe jest pozyskiwanie energii ze związków, które nie są rozkładane przez enzymy trawienne, a które w wyniku fermentacji przeprowadzanej przez mikrobiotę, dostają się do krwiobiegu. Związkami tymi są m.in. krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (SCFAs – short chain fatty acids), takie, jak: octan, propionian i maślan. Propionian może być wykorzystywany w procesie syntezy glukozy i lipidów [32]. Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe

stymulują wydzielanie peptydu YY (PYY – peptide YY), który spowalniając motorykę jelit zwalniając przechodzenie treści pokarmowej w jelitach, a przez to zwiększając wchłanianie składników odżywczych [32]. Uważa się, że peptyd YY, będący hormonem, może mieć wpływ na rozwój otyłości [32]. Z kolei maślan 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 [33]. U otyłych myszy karmionych wysokotłuszczową dietą wzbogaconą o maślan zaobserwowano zahamowanie, a nawet cofnięcie się insulinooporności [34]. W innym badaniu zaobserwowano zaś, że spożywanie diety o niskiej zawartości węglowodanów skutkuje obniżonym stężeniem kwasu masłowego w próbkach kału oraz zmniejszeniem liczby bakterii, które go wytwarzają. Na podstawie tych informacji można wysunąć hipotezę, że maślan korzystnie wpływa na metabolizm w stanach patologicznych, natomiast nie odgrywa większej roli w warunkach prawidłowych [35]. Uważa się również, że mikrobiota jelit może sprzyjać magazynowaniu tłuszczu poprzez blokowanie ekspresji czynnika tkankowego indukowanego głodem (FIAF – Fasting-induced adipocyte factor). FIAF, znany także pod nazwą białka podobnego do angiopoetyny 4, hamuje działanie lipazy lipoproteinowej (LPL – lipoprotein lipase) – enzymu odpowiedzialnego za magazynowanie energii w postaci tłuszczu. Ponadto FIAF ułatwia uwalnianie kwasów tłuszczowych ze związanych z lipoproteinami trójglicerydów, a w związku z tym obniża ekspresję FIAF i prowadzi do zwiększenia aktywności LPL w komórkach tłuszczowych oraz nasila proces magazynowania energii w postaci tłuszczu [36]. Mikrobiota jelitowa może również wpływać na metabolizm lipidów gospodarza, hamując aktywność kinazy białkowej aktywowanej przez AMP (AMPK – adenosine monophosphate activated protein kinase). AMPK kontroluje status energetyczny na poziomie komórkowym [36]. Badania wykazały, że dzięki dużej aktywności ufosforylowanej postaci AMPK w wątrobie i mięśniach szkieletowych myszy, a więc wysokiej wydajności utleniania kwasów tłuszczowych w obu tych organach, myszy *germ-free*, mimo karmienia dietą wysokotłuszczową i wysokowęglowodanową, bronią się przed otyłością [36]. Kwasy żółciowe produkowane przez wątrobę, poprzez aktywację pewnych receptorów, mają również duży wpływ na metabolizm lipidów i glukozy. W badaniach obserwowano, że u myszy *germ-free* są obecne zmiany w proporcji kwasów żółciowych w porównaniu z osobnikami hodowanymi w „normalnych”, niesterylnych warunkach [37]. Pierwszym zidentyfikowanym receptorem jądrowym był aktywowany przez kwasy żółciowe FXR (farnesoid X receptor). We krwi myszy pozbawionych tego receptora (FXR-/-) obserwuje się podwyższone stężenia trójglicerydów i glukozy [37]. Innym receptorem aktywowanym przez kwasy żółciowe jest TGR5. Jest on receptorem błonowym, wykrywanym głównie w brunatnej tkance tłuszczowej i jelicie cienkim. Przekazywanie sygnału poprzez TGR5 powoduje zwiększenie poziomu cAMP, a to z kolei prowadzi do

wzmożonego zużycia energii w obrębie brunatnej tkanki tłuszczowej, a więc może zapobiegać powstawaniu insulinooporności i otyłości [38].

Wykazano, że popularne diety mające na celu zmniejszenie masy ciała, oparte na spożywaniu przede wszystkim białek i małej ilości węglowodanów, mogą powodować zmianę składu populacji bakterii w jelicie grubym człowieka i ich mikrobiologicznej aktywności, a co za tym idzie, ich wpływu na zdrowie gospodarza. Wprowadzając określone diety i pobierając próbki kału od badanych osób do analizy 16S rRNA przy pomocy fluorescencyjnej hybrydyzacji *in-situ* (FISH), wykazano, że redukcja ilości węglowodanów w spożywanych posiłkach prowadzi do spadku zawartości w jelitach bakterii produkujących maślan: *Roseburia* spp., *Eubacterium rectale* oraz *Bifidobacterium* spp., ale nie stymuluje zmian liczby *Bacteroides* spp., zaś spożywanie większej ilości węglowodanów skutkuje zwiększeniem ogólnej liczby komórek bakterii [39,40].

Potwierdza to hipotezę, że bakteryjna mikroflora nie tylko umożliwia wydajniejsze wykorzystywanie węglowodanów zawartych w pożywieniu, ale też ma zdolność do modulowania przetwarzania pokarmu i magazynowania tłuszczu przez gospodarza [27, 28, 36].

PODSUMOWANIE

Mikrobiota przewodu pokarmowego, nazywana przez badaczy „nowym organem w obrębie ludzkiego organizmu”, ma znaczący wpływ na funkcjonowanie organizmu od okresu prenatalnego. Nowoczesne badania umożliwiają lepsze zrozumienie funkcji mikrobioty jelitowej, w szczególności w świetle narastającej w świecie otyłości i związanych z nią powikłań.

PIŚMIENNICTWO

- Lederberg J, McCray AT. 'Ome Sweet' Omics – a genealogical treasury of words. *Scientist*. 2001;15:8.
- Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JI. The human microbiome project. *Nature*. 2007;449: 804-810.
- The NIH HMP Working Group, The NIH Human Microbiome Project. *Genome Research*. 2009;19:317-2323.
- Handelsman J. Metagenomics: application of genomics to uncultured microorganisms. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2004;68:669-685.
- Gill SR, Pop M, Deboy RT i wsp. Metagenomic Analysis of Human Distal Gut Microbiome. *Science*. 2006;312:1355-1359.
- Zhu B, Wang X, Li L. Human gut microbiome: the second genome of body. *Protein Cell*. 2010;1:718-725.
- Ludwig W, Schleifer KH. Bacterial phylogeny based on 16S and 23S rRNA sequence analysis. *FEMS Microbiol Rev*. 1994;15: 55-173.
- Macfarlane S, Macfarlane GT. Bacterial diversity in the human gut. *Adv Appl Microbiol*. 2004;54: 261-289.
- Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, Gill SR, Nelson KE, Relman DA. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*. 2005; 308:1635-1638.
- Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci. USA*, 2007;04:13780-13785.
- Aagaard K, Ma J, Antony KM i wsp. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med*. 2014;6:237.
- Mueller NT, Bakacs E, Combelck et.al. The infant microbiome development: mom matters. *Trends Mol Med*. 2015;21(2):109-117.
- Collado MC, Rautava S, Aakko I, wsp. Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. *Sci Rep*. 2016;6:23129.
- The Gut Microbiome and Childhood Obesity: Connecting the Dots An interview with Noel Theodore Mueller, PhD, MPH, CHILDHOOD OBESITY, June 2015 j Volume 11, Number 3.
- Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, Relman DA, Brown PO. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol*. 2007; 5: e177.
- Mariat D, Firmesse O, Levenez F, Guimaraes V, Sokol H, Doré J, Corthier G, Furet JP. The *Firmicutes/Bacteroidetes* ratio of the human microbiota changes with age. *BMC Micro- biol*. 2009; 9:123.
- Salminen S, Gibson GR, McCartney AL. Influence of mode of delivery on gut microbiota in seven year old children. *Gut*. 2004;53:1388-1389.
- Mueller NT, et al. Prenatal exposure to antibiotics, Cesarean section and risk of childhood obesity. *Int J Obes (Lond)*. *Int J Obes (Lond)*. 2015;39(4):665-670.
- Scheepers L, Penders J, Mbakwa C i wsp. The intestinal microbiota composition and weight development in children: the KOALA Birth Cohort Study. *Int J Obes*. 2015;39:16-25.
- Harris K, Kassis A, Major G, Chou CJ. Is the gut microbiota a new factor contributing to obesity and its metabolic disorders? *J Obes*. 2012;2012: 879151.
- De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M i wsp. 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;107:14691-14696.
- Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad. Sci. USA*, 2005;102:11070-11075.
- Ley RE, Peterson DA, Gordon JI. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell*. 2006;124:837-848.
- Stewart JA, Chadwick VS, Murray A. Investigations into the influence of host genetics on the predominant eubacteria in the faecal microflora of children. *J Med Microbiol*. 2005;54:1239-1242.
- Turnbaugh PJ, Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Knight R, Gordon JI. The effect of diet on the human gut microbiome: a meta- genomic analysis in humanized gnotobiotic mice. *Sci Transl Med*, 2009;1:6ra14.
- Turnbaugh PJ et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006;444:1027-1031.
- Turnbaugh PJ, Bäckhed F, Fulton L, Gordon JI. Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal Gut microbiome. *Cell Host Microbe*. 2008;3:213-223.
- Bäckhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, Gordon JI.

- Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc Natl Acad Sci. USA*. 2007;104:979-984.
29. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature*. 2006;444:1022-1023.
 30. Burcelin R, Serino M, Chabo C, Blasco-Baque V, Amar J. Gut microbiota and diabetes: from pathogenesis to therapeutic perspective. *Acta Diabetol*. 2011;48:257-273.
 31. Stappenbeck TS, Hooper LV, Gordon JI. Developmental regulation of intestinal angiogenesis by indigenous microbes via Paneth cells. *Proc Natl Acad Sci. USA*. 2002;99:15451-15455.
 32. Schwartz A, Taras D, Schäfer K, Beijer S, Bos NA, Donus C, Hardt PD. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity*. 2010;18:190-195.
 33. Nicholson JK, Holmes E, Kinross J, Burcelin R, Gibson G, Jia W, Pettersson S. Host-gut microbiota metabolic interactions. *Science*. 2012;336:1262-1267.
 34. Gao Z, Yin J, Zhang J, Ward RE, Martin RJ, Lefevre M, Cefalu WT, Ye J. Butyrate improves insulin sensitivity and increases energy expenditure in mice. *Diabetes*. 2009;58:1509-1517.
 35. Kootte RS, Vrieze A, Holleman F, Dallinga-Thie GM, Zoetendal EG, de Vos WM, Groen AK, Hoekstra JB, Stroes ES, Nieuwdorp M. The therapeutic potential of manipulating gut microbiota in obesity and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14:112-120.
 36. Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, Semenkovich CF, Gordon JI. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci. USA*. 2004;101:15718-15723.
 37. Swann JR, Want EJ, Geier FM, Spagou K, Wilson ID, Sidaway JE, Nicholson JK, Holmes E. Systemic gut microbial modulation of bile acid metabolism in host tissue compartments. *Proc Natl Acad Sci. USA*. 2011;108(Suppl.1):4523-4530.
 38. Thomas C, Gioiello A, Noriega L, Strehle A, Oury J, Rizzo G, Macchiarulo A, Yamamoto H, Matak C, Pruzanski M, Pellicciari R, Auwerx J, Schoonjans K. TGR5-mediated bile acid sensing controls glucose homeostasis. *Cell Metab*. 2009;10:167-177.
 39. Barcenilla A, Pryde SE, Martin JC, Duncan SH, Stewart CS, Henderson C, Flint HJ. Phylogenetic relationships of butyrate-producing bacteria from the human gut. *Appl Environ Microbiol*. 2000;66:1654-1661.
 40. Duncan SH, Belenguer A, Holtrop G, Johnstone AM, Flint HJ, Lobley GE. Reduced dietary intake of carbohydrates by obese subjects results in decreased concentrations of butyrate and butyrate-producing bacteria in feces. *Appl Environ Microbiol*. 2007;73:1073-1078.

Konflikt interesu/Conflicts of interest

Autorka pracy nie zgłasza konfliktu interesów.
The Author declare no conflict of interest.

Nadesłano/Received: 05.07.2017 r.

Zaakceptowano/Accepted: 01.08.2017 r.

Dostępne online/Published online

Adres do korespondencji
Alicja Karney
Oddział Hospitalizacji Jednego Dnia,
Instytut Matki i Dziecka
ul. Kasprzaka 17a, 01-211 Warszawa, Polska
tel. (+48-22) 32-77-104
e-mail:alicja.karney@imid.med.pl