

Tarmbakterier kan have betydning for overvægt i barnealderen

Cilius Esmann Fonvig^{1,2}, Andreas Friis Pihl¹, Torben Hansen^{2,3}, Oluf Borbye Pedersen^{2,4} & Jens-Christian Holm^{1,5}

STATUSARTIKEL

1) Enheden for Overvægtige Børn og Unge, Børneafdelingen, Holbæk Sygehus

2) The Novo Nordisk Foundation Center for Basic Metabolic

Research, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

3) Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Syddansk Universitet

4) Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Aarhus Universitet

5) Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Ugeskr Læger
2014;176:V03140171

Overvægt hos børn og unge er en stor samfundsmæssig udfordring og har omfattende sundhedsmæssige konsekvenser. Patogenesen til overvægt er kompleks og multifaktoriel, hvor genetik og en uhensigtsmæssig livsstil regnes som hovedaktører. Ændringer i sammensætning, funktion og diversitet af bakterier i menneskets tarm har vist sig at være kendetegnende for en række sygdomme [1], herunder overvægt og type 2-diabetes [2-4]. Mange børn er overvægtige, og mange får følgesygdomme hertil allerede i barnealderen [5]. I denne statusartikel fokuseres der på den eksisterende viden om de mulige sammenhænge mellem intestinal mikrobiota og overvægt blandt børn og unge.

SAMSPILLET MELLEM TARMBAKTERIER OG VÆRTSORGANISMEN

Antallet af bakterier i tarmen hos voksne mennesker (tarmmikrobiotaen) udgør ti gange så mange celler som det totale antal humane celler i kroppen; svarende til 10^{14} versus 10^{13} celler. Det kollektive genom for de intestinale mikroorganismer, kaldet mikrobiomet, er mindst 150 gange større end det humane genom [6]. De kvantitativt mest dominerende bakterierækker er *Firmicutes* og *Bacteroidetes*, som udgør ca. 90% af den distale tarms bakterier [6]. Patogene tarmbakterier har længe været i fokus både klinisk og forskningsmæssigt, men langt de fleste tarmbakterier er kommensale, dvs. ikkepatogene, og de lever og fungerer i en symbiose med værtsorganismen. De lever under anaerobe forhold og er vanskelige at dyrke i laboratoriet. Men takket være gennembrud i genetik og bioinformatik er det ved hjælp af genetiske analyser af tarmens mange ellers ukendte bakteriearter nu muligt at få et indblik i disses sammensætning og funktion [6, 7]. Tarmens bakterielle økosystem bidrager til fermentering af mange forskellige arter af kostfibre og leverer derved energi til sig selv og til værtsorganismen. Bakterierne syntetiserer også vigtige vitaminer og en række andre bioaktive stoffer, som absorberes og påvirker værtsens biologi. Endvidere medvirker dette komplekse mikrosamfund til at modne en række immunfunktioner, og det modulerer tarmens nervesystem og hormonproducerende celler [8].

Den humane tarmmikrobiota etableres ved fødslen og er i de første leveår smal og ustabil, men bliver efter det fjerde leveår bredspektret og relativt stabil indtil omkring det 70. leveår, hvorefter mere ustabile forhold igen er gældende [9]. Den modne og relativt stabile tarmmikrobiota har en høj individuel specificitet. Dog findes der på det funktionelle niveau en fælles kernemikrobiota i tarmen, således at ca. 40% af den funktionelle mikrobiota hos et individ er fælles med størstedelen af populationens [7]. Det er antydnet, at denne kernemikrobiota er med til at sikre visse metaboliske funktioner, og det er påvist, at mennesker med fælles træk i mikrobiotaprofiler har tilsvarende sammenlignelige metaboliske profiler [4].

FAKTORER, DER PÅVIRKER TARMMIKROBIOTA LIVET IGENNEM

Før fødslen antages barnets tarm at være bakteriefri, og i barnets første levemåneder påvirker flere faktorer den intestinale mikrobiota.

Fødselsmåde

Vaginalt fødte børn inokuleres primært af moderens vaginale, fækale og kutane bakterier og sekundært af bakterier fra det omgivende miljø. Børn, som er født ved kejsersnit (ca. 20% af alle fødsler i Danmark), har en anden mikrobiota, som persisterer flere måneder efter fødslen, hvorefter tarmbakteriesammensætningen bliver sammenlignelig med vaginalt fødte børns [10]. Der er fundet en tendens til, at drengebørn, som er født ved kejsersnit, har en større risiko for senere udvikling af overvægt end vaginalt fødte drenge [11].

Kost

Modermælk og modermælkserstatning påvirker den intestinale mikrobiota forskelligt og kan have indflydelse på metabolismen på kort og lang sigt. I nogle få studier har man fundet, at amning beskytter mod senere overvægt, mens man i andre ikke har kunnet verificere denne association [12]. Hos voksne er det påvist, at skift i kostvaner medfører betydelige ændringer i tarmens mikrobielle økosystem inden for kun 48 timer [13], og i børns første tre leveår forekommer den mest udtalte ændring af tarmmikro-

biota, når de ophører med modermælk, og andre fødevarer introduceres [14].

Værtsgenomet

Knockout af forskellige immunregulerende gener hos mus medfører massive ændringer i tarmmikrobiota og indebærer samtidig en udvikling af metaboliske dysfunktioner. Tarmmikrobiotaens heritabilitet er ikke rapporteret, men tvillinger har langt flere mikrobiotatræk til fælles, end de har med ubeslægtede [4].

Probiotika

Probiotika er kosttilskud, der indeholder levende, ikkepatogene bakterier. Deres bidrag til kulhydratmetabolismen er meget afhængig af bakterieart. Et dobbeltblindet, randomiseret studie med voksne har vist, at tilskud med *Lactobacillus gasseri* har vægt- og fedtreducerende effekt [15], mens andre *Lactobacillus*- og *Bifido*-bakteriearter er blevet associeret med øgning i vægt eller fedtmasse [16].

Præbiotika

Præbiotika er ufordøjelige kostkomponenter som eksempelvis inulin og transgalaktooligosakkarider, der selektivt påvirker forekomst og aktivitet af visse bakterier i tarmen. Tilskud med oligofruktose til mus øger antallet af *Bifido*-bakterier og normaliserer den metaboliske endotoksinæmi og det inflammatoriske respons, der ses ved indtag af fedtholdig diæt [17]. Derimod findes der ikke studier, hvor man overbevise har godtgjort, at præbiotika har afgørende indvirkning på legemsvægten hos mennesker; dog skal det bemærkes, at præbiotika ofte erstatter sukker eller fedt, hvorved præbiotika qua deres ufordøjelige karakter kan bidrage til et lavere energiindhold i kosten.

Antibiotika

Antibiotika synes at have størst potentiale til at påvirke bakteriesammensætningen, både kortvarigt og vedvarende, i aldersgruppen 0-4 år [18]. I et studie har man fundet, at indtagelse af antibiotika, specielt bredspektret, i de første seks måneder af barnets liv øger risikoen for udvikling af overvægt i syvårsalderen hos børn, som er født af normalvægtige mødre, mens det delvist reducerer risikoen for overvægt hos børn, som er født af overvægtige eller svært overvægtige mødre [11]. Dette kritiske vindue for antibiotikabehandling (< 6 måneder) er påvist i flere studier, og det er desuden påvist, at denne sammenhæng ikke findes for behandlinger i 6.-23. levemåned [19]. En teori er, at desto flere gange et barn udsættes for antibiotisk behandling i de første leveår, desto større og længerevarende er ændringen af tarmbakteriesam-



FAKTABOKS

Menneskets tarmmikrobiota (bakterier i tarmen) udgør et økosystem, som rummer ti gange så mange mikrobielle celler som det totale antal humane celler i værtskroppen.

Tarmens bakterielle økosystem har multiple funktioner, blandt andet: fermentering af ufordøjelige kostfibre til energi til sig selv og værtsorganismen, syntese af B- og K-vitaminer og andre bioaktive stoffer, modning af kroppens immunfunktioner samt modulering af tarmens nervesystem og hormonproducerende celler.

Ændringer i bakteriesammensætningen i menneskets tarm er associeret med metaboliske dysfunktioner, herunder overvægt.

I et humant tvillingestudie, hvor tvillingerne var diskordante for overvægt, påviste man, at fækalietransplantationer fra en overvægtig tvilling til kimfrie mus forårsagede udvikling af overvægt hos musene. Tilsvarende forsøg med fækalietransplantation fra en normalvægtig tvilling forårsagede ikke udvikling af overvægt hos mus.

mensætningen. Forsøg med museunger viser, at en længerevarende antibiotikabehandling med subterapeutiske doser ændrer tarmbakterieøkologien væsentligt og forårsager fedme [20].

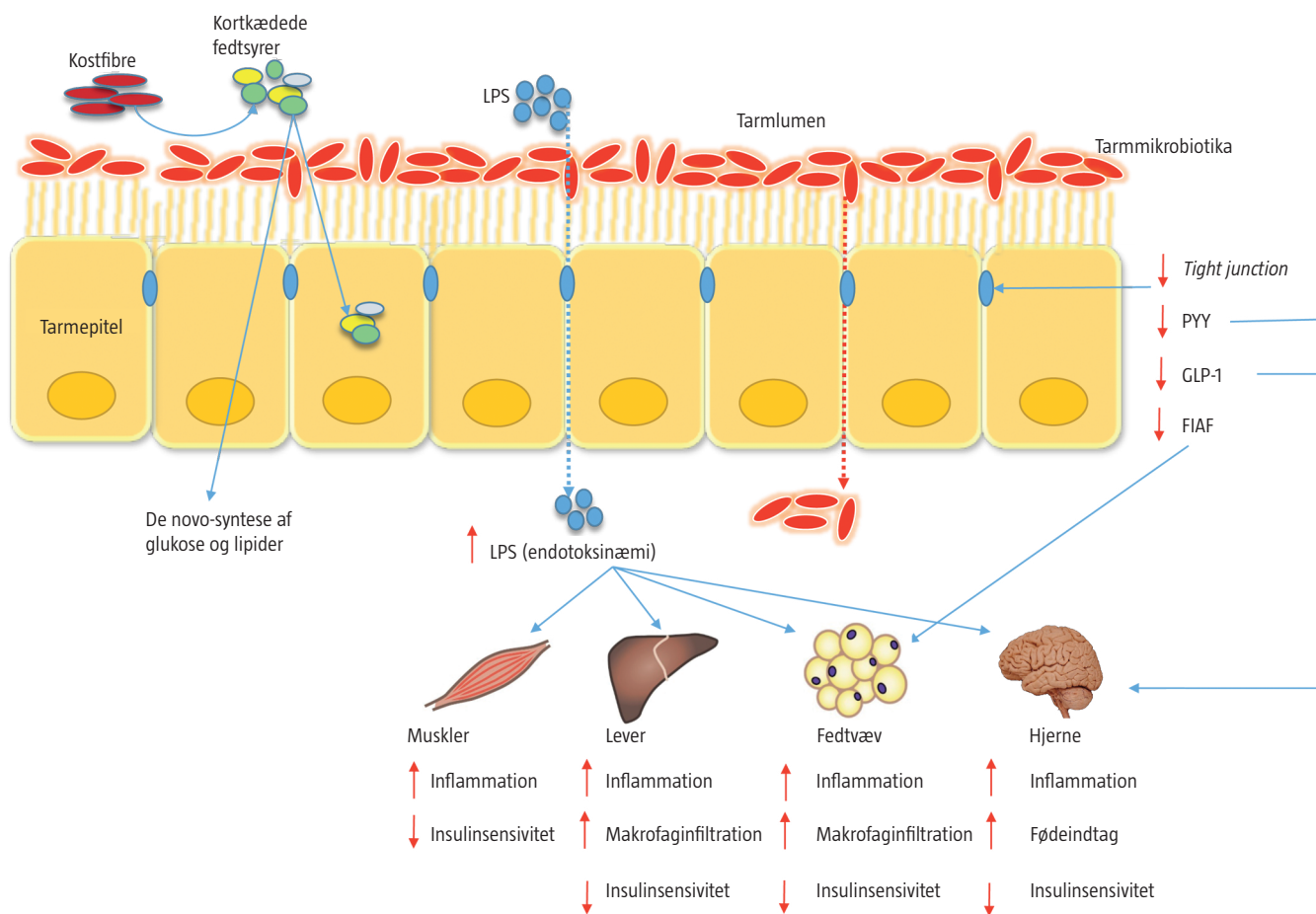
TARMBAKTERIER OG DERES ROLLE I METABOLISKE OG INFLAMMATORISKE PROCESSER

I tyktarmen fermenterer tarmbakterier kostfibre til blandt andet kortkædede fedtsyrer: acetat, propionat og butyrat, som giver energi til tarmepitelet eller optages fra tyktarmen og anvendes til de novo-syntese af glukose eller lipid. På denne måde kan tarmbakterierne bidrage til en positiv energibalance (**Figur 1**) [8]. De kortkædede fedtsyrer er tillige vigtige ligander for G-proteinkoblede receptorer på intestinale endokrine celler og er hos mus påvist at regulere disse cellers frisætning af tarmhormonerne *glucose-dependent insulinotropic polypeptide* og glukagonlignende peptid (GLP)-1, som har multiple effekter på frisætning af andre hormoner, der regulerer appetit og glukose- og lipidhomøostaser [21]. I eksperimentelle studier er det også påvist, at tarmbakterier påvirker sekretionen af GLP-2, der virker trofisk på tarmepitel og dermed den intestinale barriere. Tarmbakterier kan ligeledes øve indflydelse på den hypothalamiske appetitregulering både via GLP-1 og peptid tyrosin tyrosin (PYY) [8, 21]. Desuden er tarmmikrobiota også påvist at påvirke energistofskiftet – via dekonjugering af galdesalte og dehydroxylering af primære galdesyre til sekundære – og desuden synes både fedtsyreoxidation og lipolyse at være under indflydelse af tarmbakterier [8].

Fedtrigt foder kan hos mus fremkalde en metabolisk endotoksinæmi, som delvist medieres af bakterielle lipopolysakkarider (LPS) [22]. LPS er bestanddele af gramnegative bakteriers ydre cellevæg, der ved bakteriernes henfald frigøres, trænger gennem tarmvæggen og forårsager systemisk inflammation

FIGUR 1

Nogle af de mekanismer, hvorved tarmbakterierne kan påvirke metabolismen og vægten. Tarmbakterierne fermenterer ellers ufordøjelige kostfibre til kortkædede fedtsyrer, og disse kan derefter udnyttes til energi i tarmepitelet eller indgå i de novo-syntesen af glukose og lipider. Tarmmikrobiotaen hos overvægtige påvirker værtens metabolisme, ved at bakterier og bakterielle produkter, som f.eks. lipopolysakkarider (LPS), translokeres over tarmepitelet på grund af en svækkelse af *tight junctions* og dermed en øget tarmpermeabilitet. Denne translokation medfører et immunologisk respons, inflammation og nedsat insulinsensitivitet i flere væv, makrofaginfiltration af fedt- og leverceller samt en forskydning af lipidmetabolismen mod en overvægtig fænotype. Nedsat insulin- og leptinfølsomhed samt en nedsat ekspresion af anorektiske hormoner (herunder glukagonlignende peptid (GLP)-1 og peptid tyrosin tyrosin (PYY)) påvirker hypothalamus med øget fødeindtag til følge.



FIAF = *fasting-induced adipose factor*.

og insulinresistens især i lever, muskler og fedtvæv (Figur 1) [22]. I et musestudie medførte induceret endotoksæmi stigninger i kropsvægt, kropsfedt, leverfedt samt flere andre risikofaktorer for udvikling af kardiovaskulær sygdom og diabetes [23].

TARMBAKTERIERNES SAMMENHÆNG MED OVERVÆGT

Kolonisering af tarmen hos bakteriefrie mus øger mængden af kropsfedt med 60%, trods et 30% nedsat fødeindtag, hvilket tyder på, at tarmbakterierne spiller en vigtig rolle i energihøsten fra føden over tarmslimhinden [24]. Svær overvægt er blevet associeret med en intestinal mikrobiel kompositionsændring (øget *Firmicutes-Bacteroidetes*-ratio) hos både mus

[25] og mennesker [2]. Disse fund har dog været vanskelige at reproducere, men der er enighed om, at overvægt er associeret med dysbiose i tarmens mikrobielle økosystem [12].

I et nyere humant tvillingestudie, hvor tvillingerne var diskordante for overvægt, påviste man, at kimfrie (bakteriefri) mus, som fik inokuleret fæces fra den overvægtige tvilling, hurtigt udviklede overvægt, mens tilsvarende mus, som blev inokuleret med fæces fra den slanke tvilling, forblev normalvægtige [26]. Mus er koprofagiske (æder egen eller andres afføring), og forskerne kunne påvise, at overvægtsudviklingen hos de mus, som havde fået afføring fra den overvægtige, kunne forhindres, når disse mus delte

bur med mus, som var koloniseret med afføring fra den slanke tvilling [26]. I et andet tvillingestudie har man belyst, at svært overvægtige voksne har en nedsat tarmbakteriediversitet i forhold til normalvægtige [4]. Dette bekræftes i et større dansk studie med voksne, hvor en lav *Firmicutes-Bacteroidetes*-ratio – modsat tidligere fund [2, 25] – og en lav bakteriediversitet fandtes at være associeret med overvægt, insulinresistens, dyslipidæmi og proinflammation [27].

Selvom der er usikkerhed om, hvilke bakterierækker der er overrepræsenteret i overvægtiges mikrobiota, er der fundet potentielle sammenhænge mellem overvægt og bakterier på slægts- og artsniveau. Studier viser, at et højt antal af *Bifido*-bakterier i både spædbarnsalderen [28] og voksenalderen [29] er associeret med beskyttende effekt mod udvikling af overvægt, og et nyt dansk studie med 300 børn i vuggestuealderen har vist, at vægtøgning er positivt associeret med forekomsten af butyratproducerende bakterier fra *Firmicutes*-rækken og negativt associeret med forekomsten af *Enterobacteriaceae* [14].

BAKTERIOTERAPI

Allogen fæcestransplantation har længe været brugt med succes ved recidiverende og behandlingsrefrakter former for diarré forårsaget af *Clostridium difficile*-infektioner. Eksperimentelle fæcestransplantationer til overvægtige voksne fra slanke personer er påvist at kunne forbedre helkropsinsulinfølsomhed og fastende serumlipidniveauer [30]. Der er ingen viden om langtidseffekterne af sådanne transplantationer. Hvorvidt bakterioterapi i form af duodenale infusioner af fæces, eller som en daglig tilførsel af et komplekst bakterielt økosystem i anaerob kapsel-form, nogensinde kommer på tale til behandling af overvægt hos mennesker er naturligvis stadig uafklaret.

KONKLUSION

Tarmens mikrobiota påvirkes af et væld af faktorer, herunder genetik, fødselsmåde, kost, alder, miljø samt indtagelse af pro-, præ- og antibiotika. Når der ved overvægt er tale om en forstyrret balance i tarmbakteriernes sammensætning og funktion, er det sandsynligt, at flere af disse faktorer, og formentligt tillige ukendte faktorer, er i spil samtidigt i de forskellige udviklingsstadier af overvægt.

Nye landvindinger i form af gensekventeringsbaserede teknikker og tilhørende bioinformatiske analyser har forbedret mulighederne for at udforske sammenhængen mellem tarmbakterier og en række sygdomme, herunder overvægt i barnealderen. Yderligere indsigt i det komplekse mikrobielle økosystem i tarmen hos raske og overvægtige børn, tilvejebragt

ved disse nye undersøgelsesmetoder, må formodes at kunne tjene til rationel tilrettelæggelse af fremtidige kliniske interventionsstudier, der via en normalisering af tarmmikrobiota tilsigter at bidrage til forebyggelse og behandling af overvægt hos børn og unge.

SUMMARY

Cilius Esmann Fonvig, Andreas Friis Pihl, Torben Hansen, Oluf Borbye Pedersen & Jens-Christian Holm:

Gut microbiota may influence childhood and adolescent onset obesity

Ugeskr Læger 2014;176:VO3140171

Childhood and adolescent onset obesity has reached epidemical proportions worldwide. Recent evidence suggests that obesity is associated with phylogenetic changes in the gut microbiota, which could potentially reveal new avenues for obesity prevention and treatment. A vast number of variables are influencing the gut microbial ecology and though many are proposed, the exact physiological processes behind the relationship are yet to be revealed. This review is focusing on recent advances addressing the potential role of the human gut microbiota in childhood and adolescent onset obesity.

KORRESPONDANCE: Cilius Esmann Fonvig, Enheden for Overvægtige Børn og Unge, Børneafdelingen, Holbæk Sygehus, Smedelundsgade 60, 3400 Holbæk. E-mail: crfo@regionsjaelland.dk

ANTAGET: 8. maj 2014

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 18. august 2014

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk. Dette studie er en del af forskningsaktiviteterne i TARGET (<http://target.ku.dk/>) og BIOCHILD (<http://biochild.ku.dk/>) med støtte fra Det Strategiske Forskningsråd og Region Sjællands Sundhedsvidenskabelige Forskningsfond.

En fuldstændig litteraturliste kan rekvireres hos forfatterne.

LITTERATUR

1. Holmes E, Li JV, Athanasiou T et al. Understanding the role of gut microbiome-host metabolic signal disruption in health and disease. *Trends Microbiol Elsevier Ltd* 2011;19:349-59.
2. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S et al. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006;444:1022-3.
3. Qin J, Li Y, Cai Z et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature* 2012;490:55-60.
4. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature* 2009;457:480-4.
5. Han JC, Lawlor DA, Kimm SYS. Childhood obesity. *Lancet* 2010;375:1737-48.
6. Qin J, Li R, Raes J et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010;464:59-65.
7. Arumugam M, Raes J, Pelletier E et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011;473:174-80.
8. Carvalho BM, Saad MJA. Influence of gut microbiota on subclinical inflammation and insulin resistance. *Mediators Inflamm* 2013;2013:986734.
9. Dominguez-Bello MG, Blaser MJ, Ley RE et al. Development of the human gastrointestinal microbiota and insights from high-throughput sequencing. *Gastroenterology* 2011;140:1713-9.
10. Grönlund MM, Lehtonen OP, Eerola E et al. Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery: permanent changes in intestinal flora after cesarean delivery. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28:19-25.
11. Ajslev TA, Andersen CS, Gamborg M et al. Childhood overweight after establishment of the gut microbiota: the role of delivery mode, pre-pregnancy weight and early administration of antibiotics. *Int J Obes (Lond)* 2011;35:522-9.
12. Kaplan JL, Walker WA. Early gut colonization and subsequent obesity risk. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2012;15:278-84.
13. David LA, Maurice CF, Carmody RN et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 2014;505:559-63.
14. Bergström A, Skov TH, Bahl MI et al. Establishment of intestinal microbiota during early life: a longitudinal, explorative study of a large cohort of Danish infants. *Appl Environ Microbiol* 28. feb 2014;doi:10.1128/AEM.00342-14 (epub ahead of print).

15. Kadooka Y, Sato M, Imaizumi K et al. Regulation of abdominal adiposity by probiotics (*Lactobacillus gasseri* SBT2055) in adults with obese tendencies in a randomized controlled trial. *Eur J Clin Nutr* 2010;64:636-43.
16. Angelakis E, Merhej V, Raoult D. Related actions of probiotics and antibiotics on gut microbiota and weight modification. *Lancet Infect Dis* 2013;13:889-99.
17. Martin FJ, Sprenger N, Yap IKS et al. Panorganismal gut microbiome-host metabolic crosstalk. *J Proteome Res* 2009;8:2090-105.
18. Jernberg C, Löfmark S, Edlund C et al. Long-term impacts of antibiotic exposure on the human intestinal microbiota. *Microbiology* 2010;156:3216-23.
19. Trasande L, Blustein J, Liu M et al. Infant antibiotic exposures and early-life body mass. *Int J Obes (Lond)* 2013;37:16-23.
20. Cho I, Yamanishi S, Cox L et al. Antibiotics in early life alter the murine colonic microbiome and adiposity. *Nature* 2012;488:621-6.
21. Lin HV, Frassetto A, Kowalik EJ et al. Butyrate and propionate protect against diet-induced obesity and regulate gut hormones via free fatty acid receptor 3-independent mechanisms. *PLoS One* 2012;7:e35240.
22. Piya MK, Harte AL, McTernan PG. Metabolic endotoxaemia: is it more than just a gut feeling? *Curr Opin Lipidol* 2013;24:78-85.
23. Cani PD, Amar J, Iglesias MA et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007;56:1761-72.
24. Bäckhed F, Ding H, Wang T et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:15718-23.
25. Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P et al. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:11070-5.
26. Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science* 2013;341:1241214.
27. Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature* 2013;500:541-6.
28. Kalliomäki M, Collado MC, Salminen S et al. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *Am J Clin Nutr* 2008;87:534-8.
29. Angelakis E, Armougom F. The relationship between gut microbiota and weight gain in humans. *Future Microbiol* 2012;7:91-109.
30. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology* 2012;143:913-6.e7.