



Bakterierna i tarmen är cirka tio gånger fler till antalet än cellerna i kroppen. Tarmfloran har därför en stor påverkan på vår hälsa. Ny forskning i framförallt djurmodeller tyder på att livsstilssjukdomar såsom fetma och diabetes typ 2 kan vara associerade med en förändrad tarmflora.

>> text: **Fredrik Bäckhed**, docent, Avdelningen för molekylär och klinisk medicin och Wallenberglaboratoriet, Göteborgs universitet. fredrik.backhed@wlab.gu.se



Tarmfloran styr vår ämnesomsättning

Tarmfloras ämnesomsättning kan vara avgörande för individens energibalans och påverka om vi blir smala eller tjocka.

Under de senaste åren har amerikanska forskare upptäckt att feta individer har en förändrad tarmflora där förhållandet mellan de två vanligaste grupperna av bakterier, så kallade *Firmicutes* och *Bacteroidetes*, är förändrat (1). Ökningen av *Firmicutes* har även observerats i feta möss (2).

Dessa fynd är intressanta, inte minst i ljuset av att fetma är ett ökande globalt hälsoproblem. Det är dock inte klarlagt om en ökning av *Firmicutes* i tarmfloran leder till fetma, eller om det tvärt om är fetma som leder till en förändrad tarmflora. Denna frågeställning försöker man nu

klarlägga vid flera laboratorier runt om i världen genom att studera möjliga mekanismer bakom dessa fynd.

I dagsläget är dock samtliga tillgängliga studier på människor små, med färre än 20 patienter per studie. I takt med teknologiska framsteg, framförallt genom nya sekvenseringsmetoder, finns däremot ökade möjligheter att studera tarmfloran i större populationer i framtida studier. Med fler och större studier kommer man också att kunna klarlägga om tarmfloran är förändrad i patienter med andra utbredda sjukdomar, till exempel åderförkalkning eller diabetes typ 2.

Bakteriefria möss smalare

I en studie som genomfördes vid Washington University School of Medicine i St Louis visade vi att möss som fötts upp i avsaknad av bakterier, så kallade bakteriefria möss, var smalare än normalt uppfödda möss (3).

Kolonisering av dessa bakteriefria möss med en normal tarmflora ledde till en 50-procentig ökning i mängden kroppsfett, trots minskat födointag. Det minskade födointaget kompenseras med ett ökat energiupptag från maten samt minskad fettförbränning i lever och muskel. Bakterieregleringen av fettförbränningen skedde genom minskad tarmproduktionen



av ett nyligen identifierat hormon – Angiopoietinlikt protein 4 (Angptl4) – som i sin tur ökar fettförbränningen i perifer organ runt om i kroppen (4). Att specifikt öka mängden tarmproducerat Angptl4, antingen med läkemedel eller genom probiotika vore därför en attraktiv behandlingsmodell för fetma.

Olika energi tas upp

Energiinnehållet i en produkt anges som en fast siffra utan hänsyn till hur stor del som kroppen tar upp och tillgodogör sig. Man kan dock tänka sig att individer med en mer effektiv tarmflora tar upp en större mängd energi från en livsmedelsprodukt jämfört med individer med mindre effektiva tarmfloror. Detta påstående stöds av studier i råttor som visat att energiinnehållet i avföring från bakteriefria råttor är större än i koloniserade råttor (5).

Tarmfloran kan därför liknas vid en bioreaktor där en individ med en effektiv bioreaktor leder till övervikt, medan individer med en ineffektiv reaktor leder till undervikt, även om dessa individer äter samma diet. Tarmfloran i feta möss har en ökad förmåga att bryta ner kolhydrater samt att utvinna energi. Om man koloniserar bakteriefria möss med denna tarmflora ökar fettmängden mer än om man koloniserar dem med tarmfloran från en smal mus (6).

Att påverka tarmfloran och göra den mindre effektiv på att ta upp energi från kolhydrater från dieten borde därför leda till viktminskning, på motsvarande sätt som läkemedlet Xenical gör då det selektivt minskar fettupptaget från tarmen. Konceptet skulle också kunna användas när man eftersträvar en mer effektiv bioreaktor, till exempel vid cancer och andra utmärglingssjukdomar.

Född till att bli fet?

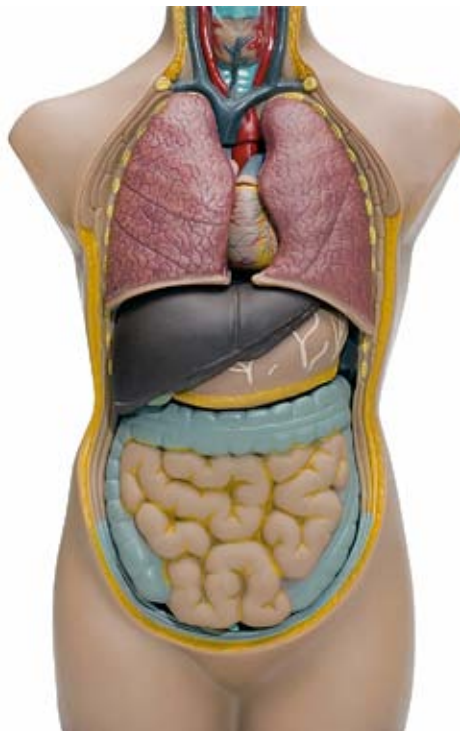
Att förändra en befintlig tarmflora i vuxen ålder kan vara svårt då tarmfloran etableras redan vid födseln. Dessa första bakterier kommer att utgöra tarmfloras "kärna".

Förutom dessa "kärnbakterier" så har vi dock också en dynamisk del i

tarmfloran som varierar med bland annat ålder, infektionsstatus, diet och antibiotikaintag. Vi kan tillfälligt förändra tarmfloran genom att tillföra till exempel probiotika eller prebiotika. Vanligtvis ökar då antalet bifidobakterier och lactobaciller.

Bifidobakterier verkar kunna motverka fetma (i möss) (7) och feta individer har färre *Bacteroidetes* (1). Eftersom barn som förlösts med kejsarsnitt har färre bifidobakterier och *Bacteroidetes* samt högre nivåer av klostridier kan man ställa en kanske provokativ fråga: Är barn som förlösts med kejsarsnitt predisponerade för livsstilssjukdomar såsom fetma och diabetes? I dagsläget finns det inga belägg för detta, och det behövs storskaliga prospektiva studier för att kunna klarlägga denna fråga.

En annan fråga är hur pro- och prebiotika påverkar risken för övervikt, vilket det i dagsläget inte finns kunskap nog för att svara på. Man har dock funnit att en ökning av bifidobakterier, efter intag av oligofruktos, medförde minskad fettmängd och förbättrad insulinkänslighet hos möss (7, 8).



Tarmfloran bör betraktas som ett eget organ.

Hönan eller ägget

Detta forskningsfält är fortfarande i sin linda och det återstår mycket grundforskning för att förstå hur tarmfloran påverkar mängden fett i en individ. Det är också viktigt att resultat från studier utförda med möss verifieras i studier på människa. Vi vet idag att tarmfloran är förändrad i feta möss och människor, vilket leder till en mycket viktig "hönan-och-ägget"-fråga. Leder fetma till en förändrad tarmflora eller tarmfloran till fetma?

Man har länge bortsett från tarmfloran när man diskuterat nutrition. Tarmfloras metabola kapacitet kan dock jämföras med levern och borde därför anses vara ett eget organ av samma vikt. Därför borde stora resurser läggas på att förstå hur tarmfloran fungerar i hälsa och sjukdom samt om den går att manipulera för att öka hälsan hos människor. ●●

Referenser

1. Ley RE, et al. Microbial ecology: Human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006; 444: 1022-1023.
2. Ley RE, et al. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 11070-5.
3. Bäckhed F, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 15718-15723.
4. Bäckhed F, et al. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007; 104: 979-84.
5. Wostmann BS, et al. Dietary intake, energy metabolism, and excretory losses of adult male germfree Wistar rats. *Lab Anim Sci*, 1983; 33: 46-50.
6. Turnbaugh PJ, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006; 444: 1027-31.
7. Cani PD, et al. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. *Diabetologia* 2007; 50: 2374-83.
8. Cani PD, et al. Dietary non-digestible carbohydrates promote L-cell differentiation in the proximal colon of rats. *Br J Nutr* 2007; 98: 32-7.