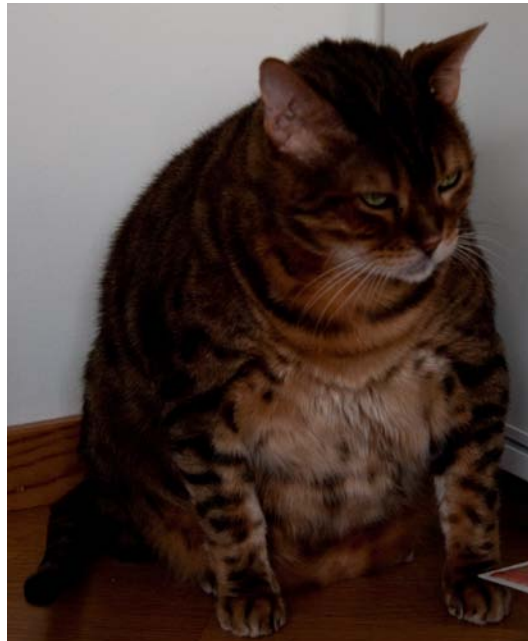




Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Tarmflorans påverkan på fetma

Jennifer Eriksson



Examensarbete, 15 hp
Agronomprogrammet - Husdjur, examensarbete för kandidatexamen
Institutionen för anatomi, fysiologi och biokemi
Uppsala 2012



Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för anatomi, fysiologi och biokemi

Tarmflorans påverkan på fetma

The impact of gutflora on obesity

Jennifer Eriksson

Handledare:

Sara Wernersson, SLU, Institutionen för anatomi, fysiologi och biokemi

Examinator:

Kjell Malmlöf, SLU, Institutionen för anatomi, fysiologi och biokemi

Omfattning: 15 hp

Kurstitel: Kandidatarbete i husdjursvetenskap

Kurskod: EX0553

Program: Agronomprogrammet - Husdjur

Nivå: Grund, G2E

Utgivningsort: SLU Uppsala

Utgivningsår: 2012

Omslagsbild: Johanna Charlotta Tellberg

On-line publicering: <http://epsilon.slu.se>

Nyckelord: Tarmflora, fetma, mikrober, probiotika, sällskapsdjur

Key words: Obesity, gut flora, intestinal flora, companion animals, overweight

Abstract

Obesity is a problem that increases exponentially in humans and companion animals. It is defined as a big accumulation of fat in the body and is usually connected with several diseases. This study describes how obesity can be diagnosed, in which way the gut flora can affect obesity, if the gut flora is genetically influenced or not, and how it differs between individuals with obesity and obesity-related diseases. Conclusions of the study are that both the bacterial strains *Bacteroidetes* and *Firmicutes* probably have a connection to obesity. The intestinal flora is probably also genetically related. Probiotics contain living microorganisms and is consumed in increasingly large amount by both humans and animals. These substances also contain large amount of the bacterial strain *Firmicutes*, which can lead to an increased risk of weight gain at high consumption.

Sammanfattning

Fetma är ett problem som ökar exponentiellt hos både människor och sällskapsdjur. Det definieras som en stor ansamling fett i kroppen och är ofta kopplat till flera olika sjukdomar. I denna studie redovisas hur fetma diagnostiseras, samt på vilka sätt tarmfloran kan ha en påverkan på fetma, om tarmfloras sammansättning är ärftlig samt hur tarmfloras sammansättning skiljer sig hos individer med fetma och fetmarelaterade sjukdomar. Slutsatser som har dragits utifrån studien är att bakterierstammarna *Bacteroidetes* och *Firmicutes* troligtvis har en koppling till fetma, då många tidigare studier stärker detta. Probiotika konsumeras i allt större utsträckning främst av människor och innehåller stora mängder av dessa bakterier, vilket möjligen kan leda till en ökad risk för viktökning vid stor konsumtion. Tarmsammansättningen påverkas även troligen av individens genetiska anlag.

Introduktion

Fetma hos både djur och människor är ett globalt problem som ökar allt mer. Fetma är kopplat till flera olika sjukdomar, däribland framförallt diabetes, hjärt-kärlsjukdomar, andningssvikt och cancer hos människor (Kanasaki & Koya, 2011). Djur lider i stor utsträckning av samma fetmarelaterade sjukdomar som människor, men dessa är begränsat dokumenterade (German, 2006). I västvärlden lider ungefär en fjärdedel av alla hundar och katter av kraftig övervikt. Det finns flera olika sätt att fastställa fetma, men de grundläggande sätten är att beräkna ett body-mass index (BMI)-värde för människor och ett relative body weight (RBW) värde hos djur (Burkholder & Toll, 2000).

Tarmfloran består av en mängd olika mikrober. Tjocktarmen är den delen av tarmen där flest mikrober återfinns. Det finns ingen så kallad "normal" tarmflora, då dess sammansättning skiljer sig individer emellan (Hooper *et al*, 2002), men samma bakteriestammar är dominerande hos alla individer, *Firmicutes* samt *Bacteroidetes* (Ley *et al*, 2005). Probiotika konsumeras rikligt av människor. Det definieras som levande organismer som påverkar konsumenten positivt genom att förbättra dess tarmflora, d.v.s. med hjälp av probiotika kan man alltså modifiera tarmfloran (Fuller, 1989).

Syftet med denna studie är att utvärdera tarmfloras relation till fetma. Tidigare studier har visat att tarmfloras sammansättning bidrar till fetma (Ley, 2006). På vilket sätt och hur den regleras i kroppen är frågeställningar som kommer att bearbetas i arbetet. Även andra

troliga orsaker till kraftig övervikt, som t.ex. andra sjukdomars påverkan skall bearbetas. Då största delen av forskningen på kopplingen mellan fetma och tarmfloran har fokuserats på människor och laborationsdjur så kommer även denna litteraturstudie fokusera på dessa kategorier, dock skall en utvärdering av vad man vet hos sällskapsdjuren ingå. Har de samma fetmarelaterade sjukdomar som vi människor och förändras deras tarmflora på samma sätt?

Fetma

Fetma - ett växande problem

Fetma definieras som en stor ansamling av fett i kroppen (Burkholder *et al*, 2000). Det är ett problem som expanderar på grund av den moderna livsstilen. Studier har visat att fetma inte förekommer naturligt, utan det är ett sjukdomstillstånd som uppkommit i och med förändrad kost och brist på träning (Ahrné & Franklin, 1997). Människor är de som i störst utsträckning lider av det, men även en ökad uppkomst av kraftig övervikt hos sällskapsdjuren har visat sig under de senaste åren. En vanlig uppfattning om fetma hos djur är enligt German (2010) att det endast är ett kosmetiskt problem, men studier tyder på att kraftig övervikt påverkar hälsan negativt och är starkt kopplat till andra sjukdomar. Runt 40 % av våra sällskapsdjur lider av fetma i dagsläget. De sällskapsdjur som främst lider av det är hundar och katter. Detta anses bero på ägarnas bristande kunskap inom djurens ätbeteenden. T.ex. så äter katter naturligt små portioner 10-15 gånger under en dag, men många ägare utfodrar trots detta sina katter med stora givor 2-3 gånger per dag. Att ge djuret stora portioner foder eller foder med högt energiinnehåll kan leda till överdriven konsumtion och ökar risken för att djuret drabbas av övervikt. En annan vanlig orsak till övervikt hos katter och hundar är bristen på stimulering och fysisk aktivitet, detta är en faktor som främst ses hos katter. Hundar och katter har likt människor flera fetmarelaterade sjukdomar (se tabell 1) (German, 2010). Dock är inte dessa uppgifter lika dokumenterade hos djur som hos människor (German, 2006).

Tabell 1 De vanligaste fetmarelaterade problemen hos hundar och katter (German, 2006)

Fetmarelaterade problem hos katter och möss	
Hyperlipidemi/dyslipidemi	Värmeintolerans
Insulinresistens	Minskad livslängd
Glukosintolerans	Reproduktiva störningar
Typ II Diabetes Mellitus	Funktionella förändringar
Ledproblem	Högt blodtryck
Cancer	Försämrat immunförsvar
Respiratoriska problem	Fettlever (främst hos katter)

Hur kan fetma beräknas?

Det är viktigt att kunna avgöra i vilken kroppscondition ett djur är, om den är optimal, överviktig eller har fetma, detta på grund av att fetma ofta medför ett flertal hälsoproblem

för djuret. En hög kroppsvikt behöver inte alltid vara relaterad till fetma även om det oftast används för att bestämma fetma på grund av att det är lättare att mäta än kroppsfettsammansättningen (Burkholder *et al*, 2000).

Kliniska metoder kan användas för att fastställa en diagnos. Hos människor är det vanligaste sättet att beräkna ett body mass index, BMI-värde. BMI beräknas med hjälp av vikten dividerat med längden i kvadrat.

$$\frac{\text{Vikten(kg)}}{\text{Längden}^2} = \text{BMI}$$

Ett värde högre än 30 klassificeras som fetma. Att beräkna fetma på detta sätt ger dock en relativt stor felmarginal. Därför kombineras detta ofta med magnetröntgen (MRI), datortomografi (CT), neuronaktivering, ultraljud, hydrodensitometri, kroppens totala mängd kalium, bioelektriska impulser eller dual energy x-ray absorptiomerty (DEXA) m.m. Dessa metoder är dock dyra att utföra och är inte möjliga att utföra på en veterinärklinik. Istället använder man sig av tre olika metoder för att fastställa diagnosen fetma på djur. Dessa är relative body weight (RBW), body condition scoring (BCS) samt morfometriska mätningar. RBW beräknas genom att dividera djurets nuvarande vikt med en uppskattad optimal vikt.

$$\frac{\text{Djurets nuvarande kroppsvikt}}{\text{Djurets uppskattade optimala kroppsvikt}} = \text{RBW}$$

För att fastställa en optimalvikt används en tabell med medelvärden över vikter hos olika raser inom en art. Djuren som är vid sin mest gynnsamma vikt har alltså ett RBW värde på 1,0. Ett RBW-värde på 1,2 diagnosticeras med fetma. Ett stort problem med denna metod är dock att uppskattningen av den optimala vikten på ett djur är väldigt svår, en annan negativ aspekt med metoden är att många tolkar resultaten olika (Burkholder *et al*, 2000).

Metoden BCS går ut på att man har ett skalsystem 1-5 och bedömer med hjälp av djurets exteriör vilken skala det uppnår. Skala 1 är mycket magra, skala 3 normala och skala 5 kraftigt överviktiga. En nackdel med denna metod är att den inte tar hänsyn till vikten utan endast till kroppsformen.

Morfometriska metoden, eller även kallad måttbandstekniken, går ut på att man mäter två områden av kroppen där fettkompositionen reflekterar den övriga kroppen bra. Dessa mätningar används i beräkningarna av kroppens fetthalt. Denna teknik skiljer sig dock mellan djurslag då de har olika kroppsdelar där fettkompositionen överensstämmer med övriga kroppen. Fettkompositionen skiljer sig även mellan ålder, ras och kön (Pettersson, 2005; Burkholder *et al*, 2000).

Tarmfloran

Den "normala" tarmfloran

Människor och andra däggdjur har biljoner olika mikroorganismer i kroppen, varav de flesta finns i mag- och tarmsystemet. Att definiera en "normal" tarmflora är svårt, men ett sätt att definiera den är de bakteriearter som vanligen förekommer i friska individers tarmsystem. De flesta bakterierna kan inte odlas in vitro då det är svårt att framställa deras normala miljö. Därför kan man ännu inte fastställa den biologiska mångfalden i tarmen m.h.a. bakterieodlingar, men m.h.a. andra metoder kan man analysera vilka bakterier som finns, bl.a. genom genetisk analys. Då skiljer man på DNAt från olika mikrober och från värden.

När ett däggdjur föds är dess tarm steril, men efter födseln genomgår tarmfloras sammansättning drastiska förändringar. Sammansättningen skiljer sig både inom och mellan olika individer och påverkas av olika miljöfaktorer samt av världens genetiska anlag. Trots denna skillnad i mikrosammansättningen finns det en funktionell stabilitet, d.v.s. mikroberna har en förmåga att utföra samma grundläggande biokemiska reaktioner (Hooper et al, 2002). Mikroberna har många viktiga uppgifter i kroppen, bl.a. styr de fermenteringen och upptaget av kolhydrater (polysackarider), lagringen av kortkedjade fettsyror, aktiveringen av immunsystemet, stimuleringen av tarmperistaltiken, samt produktionen av vitaminer som bl.a. omsätter tarmslemhinnans celler och är involverade i utsöndringen av vissa hormoner. De producerar även vätegas, koldioxid, metangas, lysin samt omvandlar urea till ammoniak (Cedgård & Widell, 2001; Tsai & Coyle, 2009). Tarmens ekosystem formas alltså av samspelet mellan dess mikrober, tarmslemhinnan, immunförsvaret, epitelet, mikrovaskulaturen (de minsta blodkärlen) samt det enteriska nervsystemet. Det är väldigt svårt att fastställa att en viss bakterieart står för en viss biologisk process då bakterieartfloran i tarmen är utbredd och många olika bakteriearter samarbetar i flera processer (Hooper et al, 2002).

Tjocktarmen är den delen av tarmen där flest bakterier återfinns, ca 10^{11-12} bakterier/ml tarminnehåll, till skillnad från tunntarmen som endast uppnår 10^{4-7} bakterier/ml tarminnehåll hos människor. Fördelningen mellan bakterierna i tjocktarmen och tunntarmen skiljer sig även. De vanligaste bakteriesläkterna i tjocktarmen är Bifidobakterier och *Bacteroider*, medan bakteriesläkterna som i störst utsträckning återfinns i tunntarmen är *Laktobaciller* samt *Streptokocker* (Cedgård & Widell, 2001).

I försök där tarmfloras funktioner ska utredas används ofta bakteriefria, inavlade möss. De växer upp utan några mikroorganismer i tarmen och kan då visa i in vivo prövningar vilken inverkan specifika bakteriearter har på värden (Hooper et al, 2002). Däggdjur föds, som tidigare nämnt, med steril tarm. I det vilda får de sina tarmbakterier från modern både genom direkta och indirekta vägar. Den moderna formen av djuruppfödning är därför inte naturlig då man i vissa former separerar modern från avkomman tidigt. Ungen får då själv plocka upp mikrober och utforma en tarmflora utefter dess miljö, vilket förhindrar den från att få en full uppsättning av djurets arts specifika mikrober (Fuller, 1989).

Människor lever i en allt mer bakteriefattig miljö, vilket anses ha påverkan på tarmfloran. Den bakteriefattiga miljön leder till att människor konsumerar färre bakterier. Framst i västvärlden har människor en artfattigare tarmflora och tarmbakterierna omsätts mer sällan till skillnad från människor i u-länder (Adlerberth et al, 1991).

Hur skiljer sig tarmfloras sammansättning hos smala/överviktiga individer?

En faktor till att fetman breder ut sig i allt större utsträckning kan bero på förändringar i tarmfloras sammansättning. Tidigare studier på möss och människor har visat att tarmfloran spelar en avgörande roll i energibalansen och metabolismen, vilka båda är viktiga faktorer i utvecklingen av fetma (Tsai & Coyle, 2009). Många bakteriearter i möss är unika och skiljer sig från människans, men trots detta har de båda en dominerande mängd av samma stammar av bakterier, nämligen Firmicutes och Bacteroidetes. Proportionerna av dessa bakterier skiljer sig mellan smala och överviktiga individer (Ley et al, 2005). De överviktiga har en låg andel av Bacteroidetes och en hög andel Firmicutes, jämfört med de smala. Viktnedgång resulterar ofta i en ökning av Bacteroidetes och minskning av Firmicutes (Ley et al, 2006). Denna fördelning har man även sett hos möss. Försök har utförts där man har transplanterat tarmfloran från normalviktiga, konventionellt uppfödda möss till bakteriefria möss. Detta resulterade i att de mottagande mössen fick en dramatisk ökning i kroppsfett under 10-14 dagar, trots att de inte ökade foderintaget. Detta tyder på att den mikrobiella sammansättningen i tarmen påverkar mängden energi som musen kan utvinna ur fodret. Förändringen kan bero på flera olika mekanismer, fermenteringen av polysackarider, en senare absorption av monosackarider och kortkedjade fettsyror i tarmen och omvandlingen till mer sammansatta lipider i levern (Turnbaugh et al, 2006).

Bakteriefria möss kan alltså klassas som resistenta mot dietkopplad fetma (Bäckhed et al, 2007). Detta beror bl.a. på att leverns förmåga att bilda fett (lipogenes) är nedsatt. Utan mikroorganismerna i tarmen minskar absorption av monosackarider och flyktiga fettsyror från tarmen, vilket också bidrar till en minskad lipogenes (Bäckhed et al, 2004). Glukos har visat sig ge upphov till att flera lipogena enzymer i levern uttrycks (Foufelle, 1994). De bakteriefria mössen har också hög aktivitet av en lipoproteinlipas (LPL) hämmare. LPL är ett enzym som stimuleras av insulin och förekommer i fettvävnaden. När LPL-hämmaren har hög aktivitet minskar inlagringen av triglycerider i fettcellerna. När de bakteriefria mössen inokuleras med tarmbakterier minskar hämningen av LPL och detta leder till en ökad fettinlagring (Bäckhed et al, 2007).

Försök har även gjorts på möss som är homozygota för en mutation i leptinreceptorn. Leptin, som är ett hormon i fettcellerna och reglerar mättnadskänslan och födointaget (Nationalencyklopedin, 2012b), kan då inte agera. Utan detta hormon känner individerna ingen mättnadskänsla och konsumerar därför mer foder. Dessa homozygota möss jämfördes med syskon från samma kull som var heterozygoter för mutationen, eller inte hade den alls och var smala. Även här visade det sig att de överviktiga individerna hade en större andel Firmicutes, medan förekomsten av Bacteroidetes hos dem minskade med 50% (Ley et al, 2005).

Hur påverkar fetmarelaterade sjukdomar tarmfloran? – infektioner och diabetes

Ca 80 % av immunförsvaret är kopplat till tarmen och det agerar främst i tunntarmen (Cedgård, 2001). I en normal tarmflora samarbetar värden och tarmmikroberna. Mikroberna förses med förutsättningar för en stadig tillväxt och något begränsad tillförsel av näringsämnen. I gengäld hjälper mikroberna värdens utveckling av immunsystem, fettlagring, angiogenes (nybildning av blodkärl) samt bidrar till värdens näringsupptag. Denna samverkan anses stabilisera mikrobiopopulationen och fungerar som ett försvar mot patogener (Hooper *et al*, 2002). Trots denna struktur så har vissa patogener fortfarande

möjlighet att ta sig in och infektera tarmarna. När det sker en enteropatogenisk infektion i tarmarna utvecklas en inflammation som ger en kraftig förändring i tarmens ekosystem. Sammansättningen och antalet mikrober minskar (Lupp *et al*, 2007).

Lupp *et al*. 2007 utförde ett försök där de infekterade ett antal möss med patogenen *Citrobacter rodentium*, vilken är kopplad till diarrésjukdomar. Denna patogen är vanlig hos möss och liknar den humana *Escherichia coli*. Tidigare studier har visat att *C. rodentium* orsakar inflammation och hyperplasi (vilket innebär en ökning av antalet celler (Nationalencyklopedin, 2012a)) i mössens tjocktarm. Det visade sig att vid infektion minskade antalet naturliga mikrober i tarmen, men efter infektionen återgick antalet till det ursprungliga. Störst skillnad såg man i mössens tjocktarm. Detta tyder på att tarmfloras ekosystem är motståndskraftigt och snabbt kan återhämta sig efter en infektion (Lupp *et al*, 2007).

I försök med bakteriefria möss har man sett att tarmkanalens självförsvar i form av bl.a. bakterier som återfinns i tarmslemmet, har en starkt skyddande effekt. Om man t.ex. infekterar bakteriefria möss och normala möss med bakterien *Salmonella enteritidis* kan man se en kraftig skillnad. En dödlig dos av bakterien för bakteriefria möss är endast 10st organismer, medan de normala mössen uppnår en dödlig dos vid ca en miljon organismer av samma bakterie. Collins och Carter, 1978, anser i sitt försök att detta beror på de bakteriefria mössens brist på tarmens egna skyddande bakterier som återfinns i tarmslemmet.

Diabetes är en sjukdom som man har sett påverkar tarmfloran, men som även ofta är fetmarelaterad. Larsen *et al*. utförde en studie år 2010 där de jämförde tarmfloran mellan 18 patienter med diabetes typ 2 och 18 friska personer utan diabetes. De kom fram till att individer med diabetes har en signifikant lägre andel *Firmicutes*, samt en något högre andel av *Bacteroidetes* och *Proteobacteria* i tarmfloran, till skillnad från individer utan diabetes. De såg att denna kvot mellan *Firmicutes* och *Bacteroidetes* är starkt kopplad och positivt korrelerad med en sämre glukostolerans (Larsen *et al*, 2010).

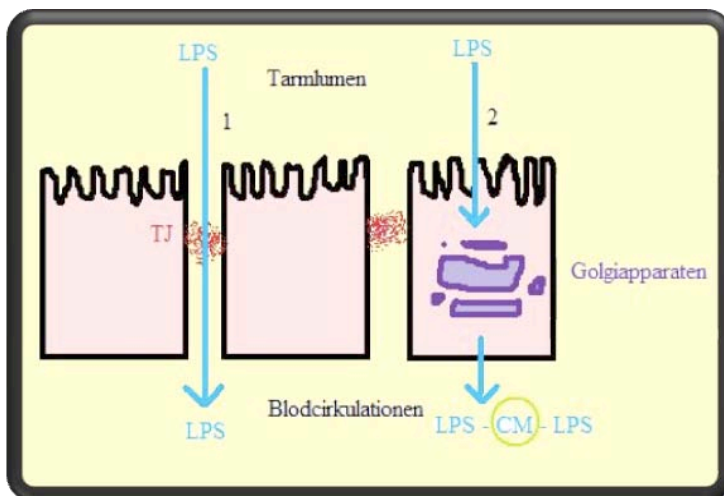
Cani *et al*. studerade år 2008 hur förändringar i tarmfloran påverkade fetma och diabetes. De utförde försök på överviktiga och kraftigt överviktiga möss. För att förändra tarmfloran använde de sig av antibiotika. De såg en minskning i metabolisk endotoxemi, d.v.s. ökad absorption av lipopolysackarider (LPS), samt att blindtarmens innehåll av LPS minskade hos de båda mössen. Det visade sig att dessa effekter hade stark koppling till bl.a. viktökning, fettutveckling, en minskad glukosintolerans samt minskad risk för inflammation i tarmen. Detta tyder på att förändringar som antibiotikan bidrar till i tarmfloran kan styra den metaboliska endotoxemin, inflammationer samt relaterade sjukdomar, t.ex. diabetes (Cani *et al*, 2008).

LPS koppling till diabetes

LPS är molekyler som sitter i gram-negativa bakteriers cellvägg (Tobias *et al*, 1988). Naturligt förekommer de i små mängder i blodet och absorberas kontinuerligt från tarmarna (Ravin *et al*, 1960). I en studie som utfördes år 2006 av Creely *et al*. såg de att LPS-värdet i blodet var högre hos människor med typ 2 diabetes. De ansåg att LPS-

nivåerna troligtvis påverkades av den förhöjda insulinkoncentrationen. De såg att höga nivåer av LPS aktiverar så kallade toll-like receptors (TLRs). Dessa TLRs är membranproteiner som ingår i immunförsvaret och skyddar mot patogener. När de aktiveras kan en inflammation i tarmen ske (Creely *et al*, 2006). Genom kontinuerliga inflammatoriska signalsystem kan tarmfloran påverka värdens ämnesomsättning. Vijay-Kumar *et al.* (2010) har även de utfört en studie för att se hur LPS och TLR är kopplat till diabetes. De såg att möss med en mutation och avsaknad av proteinet TLR-5 hade en minskad risk för fetma och en förbättrad glukosmetabolism. Om de istället tillsatte detta protein till mössen skedde en förändring i tarmflorasammansättningen och fetma samt diabetes uppkom i allt större utsträckning (Vijay-Kumar *et al*, 2010).

LPS kan absorberas på två olika sätt från tarmen ut i blodet (se Figur 1). Det kan ske genom absorption av enterocyter i tarmepitelet. Dessa transporterar LPS ut till Golgiapparaten, där de binder till nybildade chylomikroner som transporterar dem ut i blodbanan (Ghoshal *et al*, 2008). Det har visat sig att måltider med höga energiinnehåll ökar LPS nivåerna (Erridge *et al*, 2007). Det andra sättet som LPS kan absorberas igenom är extracellulärt genom tight junctions i tarmepitelet. Möss med kraftig övervikt, både genetisk och ickegenetisk, har visat sig ha högre LPS absorption genom tight junctions. Man har dock även sett att LPS-värdet i blodplasman minskar vid intag av prebiotika. Prebiotikan gör så att absorptionen i tarmen minskar då det reagerar med molekylerna som ansvarar för detta, vilket i sin tur medför att tight junctions stärks och även de minskar sin genomsläpplighet (Cani *et al*, 2008).



Figur 1. LPS tar sig in i blodcirkulationen från tarmlumen, antingen genom väg 1 via tight junctions (TJ) eller via väg 2 genom att binda till chylomikroner (CM) och transporteras först igenom golgiapparaten för att sedan vidare transporteras ut i blodet. Vid fetma ökar LPS nivåerna i blodet.

Är tarmfloras sammansättning och fetma ärftligt?

Den mikrobiella sammansättningen beror delvis på den genetiska nedärvningen (Ley *et al*, 2005). Turnbaugh *et al.* utförde en studie 2009 på 54 olika tvillingpar och deras mödrar, varav 31 utav tvillingparen var enäggstvillingar och resterande var tvåäggstvillingar. Tvillingparen klassades efter sitt BMI-värde, smala (BMI = 18-24), överviktiga (BMI = 25-30) eller kraftigt överviktiga (BMI > 30). Deras mikrobiella sammansättning i tarmen

kontrollerades och det visade sig att familjemedlemmar delar samma sammansättning. Dock var vissa bakteriearter individuella och skiljde sig trots släktskap. Fetma kunde kopplas till förändringar av fylum-nivån i tarmfloran, minskad bakteriell mångfald samt förändringar i antalet bakteriella gener och metaboliska vägar. Detta tyder på att den mikrobiella sammansättningen i tarmen är viktig och om denna sammansättning rubbas leder det till olika fysiologiska tillstånd, såsom fetma. I försöket undersökte de en viss gen, och oavsett vilken region av genen som undersöktes, kunde man se likheter i den bakteriella sammansättningen mellan individer inom samma familj, d.v.s. två tvillingar eller tvillingar och deras mamma, till skillnad från obesläktade individer. Försöket visade även att de kraftigt överviktiga individerna hade en lägre andel *Bacteroidetes* och en högre andel *Actinobacteria* jämfört med de magra individerna med samma släktskap. Andelen *Firmicutes* skiljde sig ej signifikant. Detta tyder på att tarmfloras sammansättning till viss del är ärftlig (Turnbaugh *et al*, 2009).

Kalliomäki *et al.* 2008 visar i sin studie hur den mikrobiella sammansättningen i ett tidigt stadium kan påverka viktutvecklingen. Försöket utfördes på 25 överviktiga och 24 normalviktiga barn. Dessa följdes under 7 år. De hade samma förutsättningar, d.v.s. samma BMI vid födseln, föddes på samma förlossningssätt, amrades lika länge. I studien såg de att mängden av Bifidobakterier i tarmfloran troligtvis påverkar övervikt. Barn med en större andel Bifidobakterier blev i större utsträckning normalviktiga. De såg även att mängden *Staphylococcus aureus* i tarmfloran kunde ha en påverkan på vikten. De överviktiga barnen hade en högre andel av dessa bakterier (Kalliomäki *et al*, 2008).

Antibiotika, probiotika, och prebiotika

Användandet av antibiotika var väldigt omfattande bland lantbruksdjur under mitten av 1900-talet. Antibiotikan stimulerade tillväxten hos djuren, men på grund av alla dess biverkningar, främst i form av resistenta bakterier, har många lantbrukare under de senaste seklen övergått till probiotika, då man har sett att även dessa främjar tillväxten (Fuller, 1989).

Probiotika är som tidigare nämnt levande organismer som påverkar konsumentens tarmflora positivt. Probiotikan som används till lantbruksdjur samt sällskapsdjur utanför EU är rik på framförallt bakteriesläkterna Laktobakterier, Streptokocker och Bifidobakterier. De har visat sig påverka mikrofloran positivt då den dagliga viktökningen har ökat samt att djuren har fått en bättre foderomvandlingsförmåga (Raoult, 2008; Fuller, 1989). Djur som man utfodrar med probiotika är nötkreatur, grisar, får, getter, fjäderfä, hästar och sällskapsdjur. Man tillsätter det oftast direkt i fodret i form av kapslar, pasta eller pulver. Det kan även ingå i pelleterat foder (Fuller, 1989). I EU är dock inte fodertillsatser som ger en positiv effekt på tarmfloran tillåtet (Jordbruksverket, 2012).

Firmicutes är ett samlingsnamn av flera olika bakteriearter, där laktobakterier ingår, vilka återfinns i stora mängder i probiotika. Som tidigare nämnts ökar andelen *Firmicutes* hos kraftigt överviktiga människor. Därför är en uppseendeväckande frågeställning om probiotika kan bidra till utvecklingen av fetma (Benoit, 2010). Probiotikaorganismers förmåga att överleva i kroppen beror på deras förmåga att kolonisera, det vill säga sprida ut sig, vilket medför att de kan stå emot tarmens naturliga antibakteriella mekanismer

(Cani *et al*, 2008). De flesta bakterierna från probiotikan är dock inte bestående i tarmfloran då de inte kan binda till några receptorer hos varken människor eller djur (Beno, 2010). I människor har man dock sett att det finns ett fåtal probiotiska bakteriestammar som kan etablera och kolonisera sig i tarmfloran. *L. plantarum* är den mest effektiva av dessa och har förmågan att binda till receptorer i tarmcellerna som innehåller mannos (Adlerberth *et al*, 1996).

Probiotika används i allt större utsträckning även i livsmedel, t.ex innehåller framförallt syrade mejeriprodukter både Laktobakterier och Bifidobakterier. Probiotika har också används i stor utsträckning för att öka effekten vid olika behandlingar, t.ex. mot diarré eller för att förhindra olika tarmsjukdomar. Det har dock aldrig utvärderats huruvida det påverkar vikten på lång sikt (Raoult, 2008). Dock hävdar Ohlson *et al.* (2008) i deras studie att probiotika minskar fettinlagringen samt risken för fetma. De anser att konsumtion av probiotika ökar mättningen och förlänger mättnadskänslan jämfört med konsumtion av mejeriprodukter utan probiotika. De har utfört försök på möss, där man tillsatt probiotika i deras foder, vilket har resulterat i att mössen fick ett lägre energiintag, mindre fettupplagring, samt en lägre totalvikt (Ohlson *et al*, 2008).

Prebiotika är långa kolhydrater som fungerar som föda åt bakterier i tjocktarmen, bl.a. Bifidobakterierna. Prebiotika verkar positivt på probiotika då det förlänger de probiotikabakteriernas överlevnadstid samt förbättrar deras effekt (Gibson & Roberfroid, 1995).

Diskussion

I denna litteraturstudie belystes hur omfattande utbredningen av fetma faktiskt är och att den ständigt ökar. Det finns brister i hur fetman diagnosticeras så antagligen finns det många fler individer med kraftig övervikt än vad som är dokumenterat. I tidigare studier som har utförts har man sett ett mönster i hur tarmfloras sammansättning har förändrats. Som Adlerbert *et al.* (1991) nämner i deras studie så har människors moderniserade livsstil medfört förändringar av mikrobsammansättningen i tarmen. De har sett antydningar till att befolkningen i västvärlden har en artfattigare tarmflora och att tarmbakterierna mer sällan omsätts. Vad kan detta leda till på lång sikt?

Collins och Carters (1978) samt Fuller (1989) försök tydde på att däggdjur föds med en steril tarm och att tarmfloras mikrober är väldigt viktig för utvecklingen av immunförsvaret. Om vi i västvärlden går mot en mer bakteriefattig tarmflora kommer vi kanske att få ett sämre immunförsvaret. Ser man till Bäckhed *et al.* studie (2004) där de såg att bakteriefria möss utan de naturliga mikroorganismerna i tarmen har ett minskat upptag av glukos och är resistent mot fetma som beror på dess diet, kommer då fetmans utbredning att minska i och med en bakteriefattigare tarmflora? Troligtvis inte, då det även har visat sig att tarmfloras sammansättning inte bara beror på vad man konsumerar utan även delvis beror på de genetiska anlagen (Ley *et al*, 2005).

Om vi ser till det faktum att tarmfloran är kopplad till fetma kan man fråga sig vilken faktor som påverkar vilken? Är det tarmfloran som leder till utvecklingen av fetma eller är det fetma som ger upphov till förändringar i tarmsammansättningen? Detta är ett ämne som det finns bristande kunskap inom och borde utforskas mer. Personligen tror jag att de kan

påverka varandra i olika situationer, som t.ex. tidigare observerats förändras tarmfloran i och med viktnedgång, vilket man kan anta som att vikten påverkar tarmfloran. Men förändrar man tarmfloran med hjälp av olika tillsatser såsom probiotika och man i och med det ser en ökad tillväxt kan man anta att det är tarmfloran som påverkar vikten. Flera studier har visat att proportionerna av just bakteriestammarna *Firmicutes* och *Bacteroidetes* skiljer sig hos smala respektive överviktiga individer (Ley *et al.*, 2005; Ley *et al.*, 2006; Turnbaugh *et al.*, 2006). De överviktiga individerna har en ökad mängd *Firmicutes* och en minskad mängd *Bacteroidetes*, jämfört med de smala individerna samt att en viktnedgång resulterar i en ökning av andelen *Bacteroidetes* och en minskning av *Firmicutes* (Ley *et al.*, 2006). Då är det svårt att säga vilken faktor som påverkar vilken, vilken förändras först, vikten eller tarmfloran? Dock skiljer sig några studier från dessa då bl.a. Turnbaugh *et al.* 2009 såg att andel av *Actinobacteria* även förändrades hos överviktiga individer, medan de inte såg någon signifikant skillnad i andelen *Firmicutes*. Kalliomäki *et al.* 2008 visade däremot att mängden Bifidobakterier ökade i andel i och med ökad kroppsvikt samt att *Staphylococcus aureus* även påverkar övervikten då även dessa finns i högre andel hos överviktiga individer. Eftersom det finns likheter mellan studierna i form av att många har visat att *Bacteroidetes* minskar i andel hos överviktiga, kanske man vill dra slutsatsen att dessa bakterier på något sätt påverkar fetma. Men då vi inte kan veta exakt vilka bakterier som står för vilka metaboliska processer i kroppen kan vi inte fastställa denna hypotes. Som tidigare nämnts arbetar många bakterier även tillsammans i ett slags nätverk och rubbas detta nätverk genom att t.ex. en bakteriestam minskar i andel måste det kanske ske en ökning av bakterier någon annanstans för att kompensera. En bieffekt av detta kanske just är fetma? Och det kanske är just därför man ser skillnader i ökadhet av olika bakteriestammar?

I framtiden kanske man kommer kunna förhindra fetma i tidiga år genom att ändra tarmflorasammansättningen? Det vi i dagsläget själva kan göra för att förändra vår tarmflora är att konsumera probiotika. Det skall förhindra diarré samt tarmrelaterade sjukdomar (Raoult, 2008). Dock finns det studier här som motsäger varandra. Ohlson *et al.* 2008 påstår att probiotika minskar fettinlagringen samt risken för fetma. De såg även i sin studie att mössen som konsumerade probiotika minskade i vikt, hade ett lägre energiintag samt mindre upplagring i fettvävnaderna. Medan i andra studier visar de att probiotika innehåller stora mängder *Firmicutes* som främjar tillväxten och kanske ger upphov till fetma (Beno, 2010). Då probiotika i dagsläget används som fodertillsatts till bl.a. lantbruksdjur i länder utanför EU för att främja den dagliga tillväxten anser jag att probiotika kan leda till större risk för fetma. Man har ju även sett att fetma ökar allt mer samt att probiotika förekommer i allt större utsträckning i livsmedel, det är kanske faktorer som går hand i hand? Men olika probiotika kan kanske verka på olika sätt och inga studier på hur probiotika påverkar vikten på lång sikt har utförts och därför lever vi fortfarande i ovisshet. Beno, 2010 påstår dock att de flesta bakterierna i probiotika inte är bestående i kroppen då de inte kan binda till någon receptor.

Tjocktarmen är som sagt den delen av tarmen som har mest mikrober, och om en patogen skapar en infektion där, leder det till att de naturliga bakterierna minskar i antal (Lupp *et al.*, 2007), detta kan kanske bero på att patogenen angriper dem. Men eftersom tarmens ekosystem är så motståndskraftigt kan det återhämta sig fort, kan detta även gälla vid fetma? Då en förändring i tarmfloran har uppfattats vid infektion i tarmen, kan då vissa infektioner ge upphov till fetma? Vilka bakterier som minskar i antal vid infektion har jag

inte fokuserat på att studera, men det kan vara den naturliga bakteriestammen *Bacteroidetes*, som visats kunna ha en koppling till fetma.

Forskningen inom detta område har främst skett på människor och möss, men då man har sett att fetma hos sällskapsdjur även ökar exponentiellt finns det därför brister i kunskap här. Man kanske kan anta att sällskapsdjur såsom hundar ungefär fungerar som människor och möss då de är enkelmagade och har nästintill samma kosthållning. Vi vet dock att möss mikrobiella sammansättning skiljer sig från människors, därför skiljer sig säkert den mikrobiella sammansättningen i sällskapsdjurens tarmar både från varandra samt från människor och möss. Därför poängterar jag återigen att det krävs mycket mer forskning inom detta område.

Sammanfattningsvis kan slutsatserna utefter denna studie dras att fetma och tarmfloran troligtvis påverkar varandra i olika situationer, att bakteriestammarna *Firmicutes* och *Bacteroidetes* antagligen har en koppling till fetma samt att mer forskning inom området krävs.

Referenser

- Adlerberth I., Ahrné S., Johansson M.L., Molin G., Hanson L.Å., Wold, A.E. 1996. A mannose-specific adherence mechanism in *Lactobacillus plantarum* conferring binding to the human colonic cell line HT-29. *Applied and Environmental Microbiology* 62, 2244-2251.
- Adlerberth I., Carlsson B., de Man P., Jalil F., Khan S.R., Larsson P., Svanborg C., Wold A.E. Hanson L.A. 1991 Intestinal colonisation with Enterobacteriaceae in Pakistani and Swedish hospital delivered infants. *Acta Paediatrica Scandinavica* 80, 602-610.
- Ahrné S., Franklin A. 1997. Djurhållning och livsmedelshantering i våra dagar. Modern konservering har ändrat tarmfloran. *Läkartidningen* 94, 3493-3495.
- Beno P., Ernberg I., Midvedt T., Norin E., Zachrisson K. 2010. Probiotika – tarmens vänner eller fiender? *Läkartidningen* 107, 907-909.
- Burkholder, W., Toll, P. 2000. Obesity, I: Hand, Thatcher et al *Small Animal Clinical Nutrition* 4 th Edition. 401-430. Marceline, Missouri: Walsworth Publishing Co. 0-945837-05-4.
- Bäckhed F., Ding H., Wang T., Hooper L.V., Koh G.Y., Nagy A., Semenkovich C. F., Gordon J.I. 2004. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 101, 15718-15723.
- Bäckhed F., Manchester J.K., Semenkovich C.F., Gordon J.I. 2007. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proceedings of National Academy of Sciences* 104, 979-984.
- Cani P.D., Bibiloni R., Knauf C., Waget A., Neyrinck A.M., Delzenne N.M., Burcelin R. 2008. Change in Gut Microbiota Control Metabolic Endotoxemia – Induced Inflammation in High-Fat Diet-Induced Obesity and Diabetes in Mice. *Diabetes* 57, 1470-1481.
- Cedgård L., Widell A. 2001. Probiotika återställer tarmens bakterieflora. *Läkartidningen* 98, 5753-5755.
- Collins F.M., Carter P.B. 1978. Growth of salmonellae in orally infected germfree mice. *Infection and immunity* 21, 41-47.
- Creely S.J., McTernan P.G., Kusminski C.M., Fisher M., Da Silva N.F., Khanolkar M., Evans M., Harte A.L., Kumar S. 2006. Lipopolysaccharide activates an innate immune system response in human adipose tissue in obesity and type 2 diabetes. *American Journal of Physiology – Endocrinology and Metabolism* 292, 740-747.
- Erridge C., Attina T., Spickett C.M., Webb D.J. 2007. A high-fat meal induces low-grade endotoxemia:evidence of a novel mechanism of postprandial inflammation. *The American Journal of Clinical Nutrition* 86, 1286-1292.
- Foufeller F., Gouhot B., Perdereau D., Girard J., Ferre P. 1994. Regulation of lipogenic enzyme and phosphoenolpyruvate carboxykinase gene expression in cultured white adipose tissue. *European Journal of Biochemistry* 223, 893-900.
- Fuller R. 1989. Probiotic in man and animals. *Journal of Applied Microbiology* 66, 365-378.
- German A. 2006. The Growing Problem of Obesity in Dogs and Cats. *The Journal of nutrition* 136, 1940-1946.
- German A. 2010. Obesity in companion animals. *In practice* 32, 42-50.
- Ghoshal S., Witta J., Zhong J., De Villiers W., Eckhardt E. 2009. Chylomicrons promote intestinal absorption of lipopolysaccharides. *The Journal of Lipid Research* 50, 90-97.
- Gibson G.R., Roberfroid M.B. 1995. Dietary Modulation of the Human Colonie Microbiota: Introducing the Concept of Prebiotics. *The journal of nutrition* 125, 1401-1412.
- Gootenberg, D.B., Turnbaugh, P.J. 2011. Companion animals symposium: Humanized animal models of the microbiome. *Journal of animal science* 89, 1531-1537.
- Hooper L.V., Midvedt T., Gordon J.I. 2002. How Host-Microbial Interactions Shape the Nutrient Environment of the Mammalian Intestine. *Annual Reviews Nutritions* 22, 283-307.

- Kalliomäki M., Collado M.C., Salminen S., Isolauri E. 2008. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *The American Journal of Clinical Nutrition* 87, 534-538.
- Kanasaki, K., Koya, D. 2011. Biology of Obesity: Lessons from Animal Models of Obesity. *Journal of Biomedicine and Biotechnology* 2011, Article ID 197636.
- Khachatryan Z.A., Ktsoyan Z. A., Manukyan G.P., Kelly D., Ghazaryan K.A., Aminov R.I. 2008. Predominant Role of Host Genetics in Controlling the Composition of Gut Microbiota. *Public Library of Science One* 3, e3064.
- Kienzle, E., Bergler, R., Mandernach, A. 1998. A Comparison of the Feeding Behavior and the Human – Animal Relationship in Owners of Normal and Obese Dogs. *The journal of nutrition* 128, 2779-2782.
- Kopelman P.G. 2000. Obesity as a medical problem. *Nature* 404, 635-643.
- Jordbruksverket. April 2012.
<http://www.jordbruksverket.se/amnesomraden/djur/foder/tillsatserifoder/godkandatillsatser/zooteknikatillsatser/medelsomstabiliserartarmfloran.4.62af51191240430af4d80003993.html>
- Larsen N., Vogensen F.K., van den Berg F.W.J., Sandris D., Andreasen A., Pedersen B.K., Abu Al-Soud J., Sørensen S., Hansen L.H., Jakobsen M. Gut Microbiota in Human Adults with Type 2 Diabetes Differs from Non-Diabetic Adults. *Public Libaray of Science One* 5, e9085.
- Ley, R.E., Bäckhed F., Turnbaugh, P.J., Lozupone C.A., Knight R.D., Gordon, J.I. 2005. Obesity alters gut microbial ecology. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 102, 11070-11075.
- Ley, R.E., Turnbaugh, P.J., Klein, S., Gordon, J.I. 2006. Human gut microbes associated with obesity. *Nature* 444, 1022-1023.
- Lupp C., Robertson M.L., Wickham M.E., Sekirov I., Champion O.L., Gaynor E.C. & Finlay B. 2007. Host-Mediated Inflammation Disrupts the Intestinal Microbiota and Promotes the Overgrowth of Enterobacteriaceae. *Cell Host & Microbe* 2, 119-129.
- Nationalencyklopedin. Mars 2012a. www.ne.se/lang/hyperplasi
- Nationalencyklopedin. Mars 2012b. www.ne.se/leptin
- Ohlson K., Mahlapuu M., Svensson U. 2008. Probiotics to Influence Fat Metabolism and Obesity. Arla Foods Amba, European patent.
- Pettersson S. 2005. Hullbedömning av ett urval av svenska hundar. Sveriges Lantbruksuniversitet. Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap, Veterinärprogrammet. Examensarbete.
- Raoult D. 2008. Obesity pandemics and the modification of digestive bacterial flora. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 27, 631-634.
- Ravin H.A., Rowley D., Jenkins C., Fine J. 1960. On The Absorption of Bacterial Endotoxin from the Gastro-Intensinal Tract of the Normal and Shocked Animal. *The Journal of Experimental Medicine* 112, 783-792.
- Turnbaugh P.J., Hamady M., Yatsunenkol T., Cantarel B.L., Duncan A., Ley R.E, Sogin M.L., Jones W.J., Roe B.A., Affourtit J.P., Egholm M., Henrissat B., Heath A.C., Knight R., Gordon J.I. 2009. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature* 457, 480-484.
- Turnbaugh P.J., Ley R.E., Mahowald M.A., Margini V., Mardis E.R., Gordon J.I. 2006. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 444, 1027-1031.
- Tobias P.S., Mathison J.C., Ulevitch R.J. 1988. A Family of Lipopolysaccharide Binding Proteins Involved in Responses to Gram-negative Sepsis. *The Journal of Biological Chemistry* 263, 13479-13481.
- Tsai F., Coyle W.J. 2009. The Microbiome and Obesity:Is Obesity Linked to Our Gut Flora? *Current Gastroenterology Reports* 11, 307-313.

Vijay-Kumar M., Aitken J.D, Carvalho F.A., Cullender T.C., Mwangi S., Srinivasan S., Sitaraman S.V., Knight R., Ley R.E., Gewirtz A.T. 2010. Metabolic Syndrome and Altered Gut Microbiota in Mice Lacking Toll-like Receptor 5. *Science*, 328, 228-23.