

## ENDOTOKSEMIA I ZABURZENIA BARIERY JELITOWEJ TOWARZYSZĄCE NADWADZIE I OTYŁOŚCI

Agata Janczy<sup>1\*</sup>, Zdzisław Kochan<sup>1</sup>, Sylwia Małgorzewicz<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Zakład Biochemii Żywności, Gdański Uniwersytet Medyczny

<sup>2</sup>Zakład Żywności Klinicznej i Dietetyki, Gdański Uniwersytet Medyczny

Wpłynęło w kwietniu, zaakceptowano w lipcu 2019 r.

**Streszczenie:** Zgodnie z danymi Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, World Health Organization) powszechny problem nadwagi i otyłości jest piątym co do istotności czynnikiem ryzyka zgonów na świecie. Najczęściej wymienia się czynniki genetyczne i środowiskowe, które prowadzą do pobierania nadmiernej ilości energii z pożywienia oraz gromadzenia jej w postaci zapasowej tkanki tłuszczowej. Zwraca się również uwagę na fakt, że nawet stosowanie diety niskoenergetycznej niewystarczająco wspomaga skuteczną redukcję nadmiernej masy ciała. Okazuje się, że przyczyną może być mikrobiota jelit, której skład zmienia się u osób z nadwagą i otyłością. Dysbioza mikrobioty jelit jest dodatkowo przez wielu badaczy postrzegana jako przyczyna rozwoju chorób metabolicznych, w tym otyłości czy cukrzycy typu 2. Z drugiej strony bakterie Gram-ujemne stanowiące składową ekosystemu jelit są źródłem lipopolisacharydu (LPS) odpowiedzialnego za rozwój ogólnoustrojowego stanu zapalnego i endotoksemii. Na podstawie przeglądu literatury można stwierdzić, że zaburzenia mikrobioty jelit, uszkodzenie bariery jelitowej oraz zwiększone stężenie LPS we krwi wpływają niekorzystnie na otyłość i składowe zespołu metabolicznego oraz utrudniają leczenie tych schorzeń.

1. Wprowadzenie. 2. Budowa bariery jelitowej. 3. Zaburzenia bariery jelitowej i endotoksemia. 4. Podsumowanie

### ENDOTOXEMIA AND INTESTINAL BARRIER DISORDERS ASSOCIATED WITH OVERWEIGHT AND OBESITY

**Abstract:** According to the World Health Organization (WHO), the widespread problem of overweight and obesity is the fifth most important risk factor for deaths in the world. The most frequently mentioned are the genetic and environmental factors that lead to the absorption of excess energy from food and to accumulate it in the form of spare adipose tissue. Another important fact is that even the use of a low-energy diet does not support the effective reduction of excessive body weight. It turns out that the cause may be intestinal microbiota, the composition of which changes in people with overweight and obesity. The intestinal microbiota dysbiosis is additionally perceived by many researchers as the cause of the development of metabolic diseases, including obesity or type 2 diabetes. On the other hand, Gram-negative bacteria constituting a component of the intestinal ecosystem are the source of lipopolysaccharide (LPS), responsible for the development of systemic inflammation and endotoxemia. Based on a literature review related to the subject, it can be concluded that intestinal microbiota disorders, intestinal barrier damage and increased LPS levels in patients adversely affect the obesity and components of the metabolic syndrome and hinder the treatment of these diseases.

1. Introduction. 2. Intestinal barrier function. 3. Intestinal barrier disorders and endotoxemia. 4. Summary

**Słowa kluczowe:** bariera jelitowa, endotoksemia, LPS, otyłość, stan zapalny

**Key words:** intestinal barrier, endotoxemia, LPS, obesity, inflammation

### 1. Wstęp

Coraz częściej występujące nadwaga i otyłość stanowią w ostatnich latach istotny problem społeczny, który dotyka nie tylko mieszkańców krajów rozwiniętych, ale również krajów rozwijających się. Za główną przyczynę tego zjawiska uważa się niekorzystne zmiany stylu życia, szczególnie zmniejszenie aktywności fizycznej i złe nawyki żywieniowe – przede wszystkim zwiększoną konsumpcję produktów przetworzonych i wysokoenergetycznych [16].

Dane Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, World Health Organization) wskazują, że w 2016 roku wśród

osób powyżej 18 roku życia nadwaga występowała u 39% osób (39% mężczyzn i 40% kobiet), natomiast otyłość u 13% (11% mężczyzn i 15% kobiet) [33]. Globalnie problem nadwagi dotyka ponad 1,9 miliarda ludzi, a około 650 milionów cierpi z powodu otyłości. Nadmiar masy ciała uznano za piąty co do istotności czynnik ryzyka zgonów – z powodu nadwagi lub otyłości umiera rocznie blisko 2,8 miliona osób dorosłych [33].

W patogenezie nadwagi i otyłości, oprócz predyspozycji genetycznych i wpływu czynników środowiskowych, zwraca się ostatnio uwagę na trzeci ważny element, tj. zwiększoną przepuszczalność jelit, której

\* Autor korespondencyjny: Agata Janczy, Zakład Biochemii Żywności, Wydział Nauk o Zdrowiu, Gdański Uniwersytet Medyczny, ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk; tel. 58 349 27 23; e-mail: agata.janczy@gumed.edu.pl

może dodatkowo towarzyszyć zaburzenie homeostazy mikrobioty jelitowej [9]. Czynniki jelitowe wpływające na biologiczne i immunologiczne funkcje błony śluzowej jelit, w tym zmiany w składzie mikrobioty i funkcji barierowej, zdają się odgrywać istotną rolę w powstawaniu nadwagi i otyłości, a także związanych z nimi powikłań metabolicznych [28].

## 2. Budowa bariery jelitowej

Błona śluzowa przewodu pokarmowego człowieka stanowi dużą powierzchnię narażoną na ciągły kontakt z toksynami, w tym bakteryjnymi, pochodzącymi ze środowiska zewnętrznego. Bliskość organizmu i drobnoustrojów stanowiących naturalną mikrobiotę jelit wpłynęła na wykształcenie mechanizmów ograniczających kontakt mikroorganizmów z nabłonkiem jelita oraz powiązaniem z nim układem odpornościowym. Miało to ograniczyć ryzyko zainicjowania odpowiedzi zapalnej [26]. W przewodzie pokarmowym zlokalizowany jest swoisty system odpornościowy – tkanka limfatyczna związana z błonami śluzowymi (MALT, mucosa-associated lymphoid tissue), której część stanowi tkanka limfatyczna związana z jelitem (GALT, gut-associated lymphoid tissue) [30].

Tkanka GALT pełni istotną rolę zarówno w odporności miejscowej, jak i uogólnionej organizmu, a jej komórki rozproszone są w nabłonku jelita (IEC, intestinal epithelial cells), gdzie tworzą limfocyty śród-nabłonkowe (IEL, intraepithelial lymphocytes) lub w obrębie blaszki właściwej śluzówki (LP, lamina propria), w postaci grudek chłonnych, kępek Peyera czy węzłów chłonnych krezkowych [22]. Na stabilność bariery jelitowej wpływają również takie czynniki jak: niskie pH soku żołądkowego, enzymy proteolityczne obecne w soku jelitowym oraz lizozym i substancje antybakteryjne – defensyny, laktoferyna, a także skład naturalnej mikrobioty jelit. Nabłonek cylindryczny z enterocytami, komórki kubkowe, śród-nabłonkowe leukocyty i komórki Panetha, znajdujące się na dnie gruczołów jelitowych, w tzw. kryptach Lieberkühna, są istotnym elementem budowy GALT. W kontakcie z bakteriami uwalniają one przeciwbakteryjne białka o szerokim zakresie działania, co warunkuje ich funkcję ochronną. Ponadto połączenia komórek nabłonkowych błony śluzowej typu zwierającego (adherentes) i zamykającego (occludentes) stanowią element bariery odpornościowej układu GALT [8].

Część bakterii tworzących fizjologiczny ekosystem przewodu pokarmowego uwalnia substancje o charakterze przeciwdrobnoustrojowym: bakteriocyny, kwasy organiczne czy nadtlenek wodoru. Dla wsparcia prawidłowego funkcjonowania organizmu istotne są bakterie biorące udział w wytwarzaniu krótkołańcuchowych

kwasów tłuszczowych (SCFA, short-chain fatty acids) oraz poliamin dostarczających niezbędnych substratów odżywczych dla komórek nabłonka jelita i pobudzających sekrecję mucyny, substancji będącej składową śluzu jelitowego uszczelniającego nabłonek. Synteza SCFA, przede wszystkim kwasu masłowego, związana jest z zachodzącą w jelicie cienkim fermentacją węglowodanów złożonych. Za wytwarzanie kwasu masłowego odpowiada głównie *Faecalibacterium prausnitzii*, bakteria należąca do beztlenowców z typu *Firmicutes* – gatunek ten stanowi 5–10% mikrobioty jelit. Wydajna synteza maślanu przez te bakterie pozwala zaliczyć je do drobnoustrojów jelitowych o właściwościach przeciwzapalnych. Wspólnie z *F. prausnitzii* w utrzymaniu stabilności bariery jelitowej uczestniczy *Akkermansia muciphila*, zaliczana do typu *Verrucomicrobia* [12].

Kompletną barierę jelitową tworzą zatem takie elementy jak: mikroorganizmy jelitowe, warstwa śluzu, nabłonek jelitowy oraz komórki układu odpornościowego zlokalizowane w jelicie, m.in. GALT. Pierwszą linię obrony przed przyleganiem i wnikaniem patogenów w głąb ściany jelita stanowi warstwa śluzu, w której można wyróżnić dwie charakterystyczne części:

- warstwa zewnętrzna, bogata w przeciwbakteryjne peptydy, uwalniane przez komórki Panetha oraz immunoglobuliny A, powstające w komórkach plazmatycznych; w tej części bariery jelitowej znajdują się także liczne mikroorganizmy jelitowe, należące do najbardziej aktywnych elementów bariery;
- część wewnętrzna warstwy śluzu, która jest znacznie grubsza i przylega bezpośrednio do komórek nabłonkowych; jej rolą jest głównie nawadnianie, regeneracja oraz ochrona nabłonka przed działaniem enzymów trawiennych. Przede wszystkim znajduje się tu glikokaliks syntetyzowany przez komórki kubkowe, którego funkcją jest ograniczanie przenikania antygenów do blaszki właściwej błony śluzowej [7]. Wyniki badań przeprowadzonych dotychczas na modelach zwierzęcych potwierdzają, że razem z utratą warstwy śluzu zmniejsza się szczelność bariery jelitowej, co powoduje przenikanie bakterii w głąb światła jelita i zapoczątkowuje reakcję zapalną [15]. Szczelna błona śluzowa jelit umożliwia selektywny kontakt pomiędzy światłem jelita a komórkami układu odpornościowego, jest to szczególnie istotne w indukowaniu odporności na bakterie komensalne i antygeny pochodzące z żywności [26].

Kolejnym elementem bariery jelitowej jest pojedyncza warstwa komórek nabłonka, tworzona w blisko 80% przez enterocyty, które biorą udział we wchłanianiu substancji odżywczych oraz wpływają na rozwój aktywności immunologicznej dzięki pośredniczeniu w uwalnianiu cytokin i ekspresji receptorów uczestniczących w generowaniu odpowiedzi immunologicznej [32]. W górnej części błony komórkowej zlokaliz-

zowane są tzw. połączenia ściśle (TJ, tight junction), zapewniające integralność nabłonka. Są to najważniejsze elementy odpowiedzialne za kontrolę selektywnej przepuszczalności jelit, warunkujące transport bierny cząsteczek rozpuszczalnych w wodzie [19]. Połączenia ściśle zbudowane są z wielobiałkowych kompleksów, utworzonych z białek przezłonowych: okludyn, kładyn, białek adhezyjnych (JAM, junctional adhesion molecules) oraz trixeluliny. Na skutek interakcji między wewnątrzkomórkowymi domenami białek przezłonowych z białkami obwódki zamykającej (ZO-1, ZO-2, ZO-3, zonula occludens), tzn. białkami cytozolu połączonymi z włóknami aktynowymi cytoszkieletu enterocytów, zaburzona zostaje integralność bariery jelitowej. Jeśli dochodzi do rozluźnienia struktury TJ na skutek procesu fosforylacji łańcuchów lekkich miozyny, to umożliwiony jest parakomórkowy transport substancji. Zonulina stanowi zatem fizjologiczny modulator połączeń ścisłych w jelitach. Odpowiada za przelnabłonkowy transport substancji pomiędzy światłem jelita a krwiobiegiem, a ponadto reguluje przepuszczalność bariery jelitowej. Zaobserwowano, że w komórkach pozbawionych ZO-1 nie dochodzi do utraty zdolności tworzenia ścisłych połączeń, a to zapewnia prawidłową szczelność bariery jelitowej [29, 34].

Połączenia komórek nabłonka tworzą również złącza mechaniczne (adherens junctions) oraz połączenia szczelinowe (GAP junctions). Pierwsze zbudowane są z desmosomów i kadheryn połączonych z cytoszkieletem, co gwarantuje dużą wytrzymałość mechaniczną tych złączy. Połączenia GAP z kolei tworzy 6 białek transłonowych tzw. koneksyn, uczestniczących w dojrzewaniu oraz różnicowaniu komórek nabłonka, zapewniając prawidłowe funkcjonowanie bariery jelitowej [17].

### 3. Zaburzenia bariery jelitowej i endotoksemia

Na skutek zaburzeń w składzie mikrobioty jelit – dysbiozy, dochodzi do osłabienia integralności ściany jelita. Dysbioza może być efektem różnych czynników, w tym diety bogatotłuszczowej, wysokobiałkowej oraz ubogiej w błonnik [23, 25, 27].

Zmniejszenie syntezy białek zonuliny-1 i okludyny, stanowiących istotny element strukturalny TJ, prowadzi do zaburzenia integralności błony śluzowej przewodu pokarmowego [32]. Nieszczelna bariera jelitowa sprzyja przenikaniu przez nią wielu substancji toksycznych, z których szczególnie niebezpieczny jest lipopolisacharyd (LPS, lipopolysaccharide). LPS to heteropolimer zbudowany z hydrofobowego lipidu A oraz hydrofilowego łańcucha cukrowego. Dzięki temu, że lipid A łączy się ściśle z innymi składnikami dwuwarstwy lipidowej, lipopolisacharyd stanowi integralną część zewnętrznej błony komórkowej bakterii Gram-

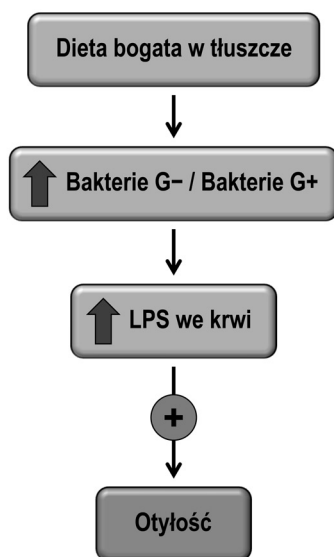
-ujemnych i cyjanobakterii, które bytują w przewodzie pokarmowym, stanowiąc do 70% mikrobioty jelit człowieka [24]. W budowie tego związku wyróżnia się trzy zasadnicze części: lipid A, region korowy oraz tzw. łańcuch O-specyficzny (antygen-O) [31]. Lipid A to wysoce konserwatywna część LPS, która zakotwicza tę cząsteczkę w błonie zewnętrznej ściany komórkowej, a specyficzna struktura tego fragmentu odgrywa ważną rolę w aktywności biologicznej cząsteczki LPS, dlatego nazywa się go centrum toksyczności. Rdzeniowy fragment LPS dzieli się na część wewnętrzną i zewnętrzną (region heksozowy), a kompletny oligosacharyd rdzeniowy prawdopodobnie wpływa na modulację właściwości lipidowej części LPS, uważanej za jego centrum aktywne. Zewnętrzna część regionu korowego lipopolisacharydu łączy się z jego częścią O-swoistą, którą stanowią heteropolisacharydy złożone z podjednostek cukrowych, tzw. jednostek powtarzających się. Ten fragment LPS charakteryzuje się dużą zmiennością składu, co sprawia że jest specyficzny dla danego szczepu bakterii [31]. Cząsteczki lipopolisacharydu, które tworzą osłonę na powierzchni wytwarzających je bakterii, stanowią barierę ochronną dla błony cytoplazmatycznej przed działaniem aktywnego dopełniacza układu odpornościowego oraz utrudniają przenikanie antybiotyków do wnętrza komórek bakteryjnych [24]. Uwolnienie LPS ze ściany komórkowej bakterii, następujące w skutek śmierci lub lizy komórki bakteryjnej, wzmacnia toksyczne działanie lipopolisacharydu [31]. Endotoksyny mogą przedostać się do krwiobiegu przez miejscowe lub ogólnoustrojowe zakażenie spowodowane przez egzogenne bakterie Gram-ujemne, absorpcję parakomórkową w jelitach oraz na drodze transportu międzykomórkowego – jako składnik chylomikronów [13]. LPS zawiera lipid A, który wiążąc się z receptorem TLR4 (Toll-like receptor) i odpowiada za inicjację kaskady sygnalizacyjnej powodującej aktywację różnych szlaków prozapalnych, przeciwzapalnych czy zwiększenie stresu oksydacyjnego. Receptor TLR4 zlokalizowany jest na powierzchni monocytów i innych komórek odpornościowych, a także komórek w mięśniach szkieletowych i tkance tłuszczowej [20].

W badaniach na myszach wykazano, że stosowanie diety wysokotłuszczowej wiąże się ze znacznym wzrostem stężenia LPS w osoczu, co określono jako „endotoksemię metaboliczną” [6]. Jednym ze skutków toksycznego działania LPS na organizm jest indukcja przewlekłego stanu zapalnego oraz nasilenie sekrecji cytokin prozapalnych. Zapalenie nabłonka jelitowego, do którego dochodzi w konsekwencji stosowania diety wysokotłuszczowej, może powodować zaburzenia w procesie trawienia pokarmu i prawdopodobnie wpływać na rozwój otyłości. Taką zależność potwierdzono w badaniu na myszach, u których indukowano endotoksemię metaboliczną poprzez wlew podskórny LPS,

pochodzącego od bakterii *Escherichia coli* 055:B5. Podawanie LPS przez 4 tygodnie spowodowało, obok stanu zapalnego, wzrost ogólnej masy ciała i masy wątroby, wzrost stężenia glukozy i triglicerydów oraz pojawienie się insulinooporności [5]. Po 4 tygodniach zwierzęta w grupie ze sztucznie wywołaną endotoksemią miały ten sam fenotyp, co zwierzęta, którym podawano dietę wysokotłuszczową, a mianowicie otyłość, insulinooporność, cukrzycę oraz stłuszczenie wątroby [5].

Uważa się, że hipertriglicydemia związana ze stosowaniem diety o dużej zawartości tłuszczu i jednoczesny wzrost stężenia endotoksyn w osoczu mogą być spowodowane wtórnym zwiększeniem przepuszczalności jelit, czemu towarzyszy zwiększona synteza dwóch białek ścisłego połączenia nabłonkowego: okludyny i zonuliny. Dysbioza mikrobioty jelit może wzmacniać uwalnianie zonuliny oraz modulację międzykomórkowych połączeń TJ, prowadząc do nasilenia endotoksemii [10].

Opublikowane niedawno wyniki badania przeprowadzonego na modelach zwierzęcych pozwoliły na zaproponowanie mechanizmu łączącego rozwój otyłości z mikrobiotą jelit oraz współistniejącym stanem zapalnym – zakłada on, że LPS bakteryjny może być czynnikiem wyzwalającym stan zapalny na skutek stosowania diety wysokotłuszczowej [4]. U myszy otrzymujących dietę z wysoką zawartością tłuszczu (72%) zaobserwowano, że ten sposób żywienia zwiększa endotoksemię, m.in. przez wywoływanie zmian składu mikrobioty jelit [4]. Dieta bogata w tłuszcz wpływa na zwiększenie stosunku liczby bakterii Gram-ujemnych do Gram-dodatnich, co w efekcie powoduje zwiększenie stężenia krążącego w organizmie LPS, a to z kolei indukuje otyłość (Ryc. 1).



Ryc. 1. Prawdopodobny wpływ diety wysokotłuszczowej na zmiany mikrobioty jelit powodujące rozwój endotoksemii i związanej z tym otyłości

Na występowanie wzajemnej zależności między otyłością a integralnością śluzówki jelit i związanej z tym endotoksemią wskazują wyniki badań prowadzonych na myszach genetycznie otyłych *ob/ob*, u których zaobserwowano większą przepuszczalność bariery jelita, zwiększoną dystrybucję okludyny i ZO-1 na błonie śluzowej jelit oraz wyższe stężenia krążących cytokin prozapalnych w porównaniu z myszami szczupłymi z grupy kontrolnej [3]. Znaczenie szczelności bariery jelitowej w rozwoju otyłości dowiedziono w badaniu przekrojowym z udziałem kobiet o różnych poziomach aktywności fizycznej i wskaźniku masy ciała (BMI, body mass index), w którym oceniano stan bariery jelitowej, sposób żywienia oraz zróżnicowanie mikrobioty jelitowej [21]. Grupę 102 pacjentek stanowiło 17 pań z niedoborem masy ciała (BMI < 18,5 kg/m<sup>2</sup>), 25 z BMI prawidłowym (BMI 18,5–24,9 kg/m<sup>2</sup>), 21 z nadwagą (BMI 25–29,9 kg/m<sup>2</sup>), 19 otyłych (BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>) oraz 20 wyczynowo uprawiających sport (BMI 18,5–24,9 kg/m<sup>2</sup>). Wykazano dodatnią korelację między poziomem zonuliny w surowicy (stanowiącej marker szczelności bariery jelitowej) a BMI, obwodem talii i bioder oraz masą tkanki tłuszczowej. Wyższe stężenia zonuliny były skorelowane również z większym spożyciem białka, tłuszczu oraz całkowitej energii w diecie. Dodatkowo u pacjentek z niskim poziomem zonuliny (poniżej 54 ng/ml), wskazującym na prawidłową szczelność bariery jelitowej, notowano większą liczebność bakterii należących do rodzaju *Faecalibacterium*, czyli drobnoustrojów wytwarzających SCFA i charakteryzujących się właściwościami przeciwzapalnymi. Ich wyjątkowo małą liczebność notuje się natomiast w chorobach przebiegających ze stanem zapalnym jelit, dlatego przypuszcza się, że mała liczebność *Faecalibacterium* może być przyczyną osłabienia bariery jelitowej i w efekcie przyczyną reakcji zapalnych [21].

Uważa się, że LPS uruchamia wiele procesów wpływających negatywnie na metabolizm gospodarza, z których najważniejsze to:

- aktywacja swoistych receptorów sprzężonych z białkami G (GPCR, G protein-coupled receptor), co wywołuje zwiększone wydzielanie peptydu YY, a to z kolei spowalnia pasaż treści jelitowej i ułatwia pobieranie energii;
- stymulacja aktywności lipazy lipoproteinowej (LPL, lipoprotein lipase), co prowadzi do zmniejszenia syntezy czynnika tkankowego indukowanego głodem (FIAF, fasting-induced adipocyte factor), a to sprzyja zwiększonemu magazynowaniu lipidów;
- supresja kinazy białkowej aktywowanej przez AMP (AMPK, AMP-activated protein kinase), uczestniczącej w regulacji utleniania kwasów tłuszczowych w wątrobie i mięśniach, co prowadzi do odkładania się tkanki tłuszczowej;



- aktywacja układu endokannabinoidowego odpowiedzialnego za rozwój ogólnoustrojowego stanu zapalnego.

Wszystkie wymienione procesy wpływają na regulację masy ciała [1, 2, 5, 11]. Dodatkową przyczyną endotoksemii może być miejscowe zapalenie tkanki tłuszczowej i wydzielanie prozapalnych adipokin z trzewnej tkanki tłuszczowej – wskazywane jako przyczyna rozwoju zaburzeń sercowo-metabolicznych towarzyszących otyłości. Ostatnie wyniki badań klinicznych pozwoliły na sformułowanie hipotezy, że endotoksemia metaboliczna może również uczestniczyć w rozwoju zapalenia o niskim stopniu nasilenia oraz rozwoju zaburzeń sercowo-naczyniowych i zespołu metabolicznego w otyłości [14, 18].

#### 4. Podsumowanie

W ostatnim czasie duże zainteresowanie wzbudza rola mikrobioty jelit w patogenezie otyłości i towarzyszących jej chorób. Bakterie zasiedlające jelito są źródłem LPS, który indukuje przewlekły stan zapalny. Zwiększone stężenie LPS w jelitach i osoczu obserwuje się u osób otyłych, z cukrzycą czy spożywających dietę bogatą w tłuszcze.

Biorąc pod uwagę rolę stanu zapalnego i stresu oksydacyjnego w etiologii chorób sercowo-naczyniowych oraz innych zaburzeń metabolicznych związanych z nadwagą i otyłością, sugeruje się, że endotoksemia może być istotnym mediatorem zaburzeń metabolicznych obserwowanych w nadwadze i otyłości. Zaburzenia bariery jelitowej i współwystępująca endotoksemia u osób z nadwagą czy otyłością mogą być skutkiem długotrwałych nieodpowiednich nawyków żywieniowych.

#### Piśmiennictwo

- Bäckhed F, Manchester J.K., Semenkovich C.F., Gordon J.L.: Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **104**, 979–984 (2007)
- Boutagy N.E., McMillan R.P., Frisard M.I., Hulver M.W.: Metabolic endotoxemia with obesity: is it real and is it relevant? *Biochimie*, **124**, 11–20 (2016)
- Brun P., Castagliuolo I., Di Leo V., Buda A., Pinzani M., Palù G., Martines D.: Increased intestinal permeability in obese mice: new evidence in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* **292**, 518–525 (2007)
- Cani P.D., Bibiloni R., Knauf C., Waget A., Neyrinck A.M., Delzenne N.M., Burcelin R.: Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes*, **57**, 1470–1481 (2008)
- Cani P.D., Burcelin R. i wsp.: Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*, **56**, 1761–1772 (2007)
- Cani P.D., Neyrinck A.M., Fava F., Knauf C., Burcelin R.G., Tuohy K.M., Gibson G.R., Delzenne N.M.: Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxemia. *Diabetologia*, **50**, 2374–2383 (2007)
- Caricilli A., Castoldi A., Câmara N.: Intestinal barrier: A gentlemen's agreement between microbiota and immunity. *World J. Gastrointest. Pathophysiol.* **5**, 18–32 (2014)
- Działo J., Niedźwiedzka-Rystwej P., Mękal A., Deptuła W.: Charakterystyka tkanki limfatycznej błon śluzowych przewodu pokarmowego i układu oddechowego. *Alergia Astma Immunologia*, **15**, 197–202 (2010)
- Fasano A.: Gut permeability, obesity, and metabolic disorders: who is the chicken and who is the egg? *Am. J. Clin. Nutr.* **105**, 3–4 (2017)
- Fasano A.: Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer. *Physiol. Rev.* **91**, 151–175 (2011)
- Fleissner C.K., Huebel N., Abd El-Bary M.M., Loh G., Klaus S., Blaut M.: Absence of intestinal microbiota does not protect mice from diet induced obesity. *Br. J. Nutr.* **104**, 919–929 (2010)
- Flint H.J., Duncan S.H., Scott K.P., Louis P.: Interactions and competition within the microbial community of the human colon: links between diet and health. *Environ. Microbiol.* **9**, 1101–1111 (2007)
- Ghoshal S., Witta J., Zhong J., de Villiers W., Eckhardt E.: Chylomicrons promote intestinal absorption of lipopolysaccharides. *J. Lipid Res.* **50**, 90–97 (2009)
- Kallio K.E., Hätönen K.A., Lehto M., Salomaa V., Männistö S., Pussinen P.J.: Endotoxemia, nutrition, and cardiometabolic disorders. *Acta Diabetol.* **52**, 395–404 (2015)
- Kawashima H.: Roles of the gel-forming MUC2 mucin and its O-glycosylation in the protection against colitis and colorectal cancer. *Biol. Pharm. Bull.* **35**, 1637–1641 (2012)
- Kłosiewicz-Latoszek L.: Otyłość jako problem społeczny, zdrowotny i leczniczy. *Probl. Hig. Epidemiol.* **91**, 339–343 (2010)
- Kojima T., Murata M., Go M., Spray D., Sawada N.: Connexins induce and maintain tight junctions in epithelial cells. *J. Membr. Biol.* **217**, 13–19 (2007)
- Lassenius M.I., Lehto M. i wsp.: Bacterial endotoxin activity in human serum is associated with dyslipidemia, insulin resistance, obesity, and chronic inflammation. *Diabetes Care*, **34**, 1809–1815 (2011)
- Lee S.H.: Intestinal permeability regulation by tight junction: implication on inflammatory bowel diseases. *Intest. Res.* **13**, 11–18 (2015)
- Lu Y.C., Yeh W.C., Ohashi P.S.: Lps/tlr4 signal transduction pathway. *Cytokine*, **42**, 145–151 (2008)
- Mörkl S., Holasek S.J. i wsp.: Gut microbiota, dietary intakes and intestinal permeability reflected by serum zonulin in women. *Eur. J. Nutr.* **57**, 2985–2997 (2018)
- Mowat A.: Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens. *Nat. Rev. Immunol.* **3**, 331–341 (2003)
- Pendyala S., Walker J.M., Holt P.R.: A high-fat diet is associated with endotoxemia that originates from the gut. *Gastroenterology*, **142**, 1100–1101 (2012)
- Raetz C.R., Whitfield C.: Lipopolysaccharide endotoxins. *Annu. Rev. Biochem.* **71**, 635–700 (2002)
- Tilg H., Moschen A.R., Kaser B.: Obesity and the microbiota. *Gastroenterology*, **136**, 1476–1483 (2009)
- Tokarz-Deptuła B., Śliwa-Dominiak J., Adamiak M., Bąk K., Deptuła W.: Bakterie komensalne a odporność układu pokarmowego, oddechowego i moczowo-płciowego. *Post. Hig. Med. Dośw.* **70**, 599–609 (2016)
- Turnbaugh P.J., Bäckhed F., Fulton L., Gordon J.L.: Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome. *Cell Host Microbe*, **3**, 213–223 (2008)

28. Turnbaugh P.J., Ley R.E., Mahowald M.A., Magrini V., Mardis E.R., Gordon J.I.: An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*, **444**, 1027–1031 (2006)
29. Umeda K., Matsui T., Nakayama M., Furuse K., Sasaki H., Furuse M., Tsukita S.: Establishment and characterization of cultured epithelial cells lacking expression of ZO-1. *J. Biol. Chem.* **279**, 44785–44794 (2004)
30. Van der Sluis M., Einerhand A.W. i wsp.: Muc2-deficient mice spontaneously develop colitis, indicating that MUC2 is critical for colonic protection. *Gastroenterology*, **131**, 117–129 (2006)
31. Wachowicz B., Saluk-Juszczak J.: Aktywność prozapalna lipopolisacharydu. *Post. Bioch.* **51**, 280–287 (2005)
32. Węgrzyn D., Adamek K., Łoniewska B.: Structure of the intestinal barrier. *Pomeranian J. Life Sci.* **63**, 6–9 (2017)
33. World Health Organization: Obesity and overweight. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (10.04.2019)
34. Żak-Gołąb A., Kocełak P., Aptekorz M., Zientara M., Juszczyk L., Martirosian G., Chudek J., Olszanecka-Glinianowicz M.: Gut microbiota, microinflammation, metabolic profile, and zonulin concentration in obese and normal weight subjects. *Int. J. Endocrinol.* **2013**, 674106 (2013)