

## **The Role Of Intestinal Microbiota In The Health And A Short Review On The Probiotic And Prebiotic Supplements In Obesity Prevention**

Khajebishak Y<sup>1</sup>, Payahoo L<sup>1</sup>, Homayouni Rad A<sup>2</sup>, Shokrvash B<sup>3</sup>

1. Student Research Committee, Department of Nutrition, Faculty of Nutrition, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

2. Department of Food Science and Technology, Faculty of Nutrition, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

3. Department of Health Education and Promotion School of Health, Tabriz university of Medical Sciences, Tabriz, Iran

Received: 23 Jul 2014, Accepted: 10 Sep 2014

---

### **Abstract**

**Background:** Obesity, The Most Common Health Problem, Can Result In The Incidence Of Many Chronic Diseases. Genetic And Environmental Factors Can Affect Its Incidence. Differences In The Population Of Gut Microbiota In Lean And Obese Subjects And Interaction Between Them, Has Led To A Field Of Investigation About The Effects Of Intestinal Microbiota In The Obesity Occurrence. In The Other Hand, The Use Of Functional Foods Has Been Shown Positive Effects In The Prevention Of Obesity. This Study Was Aimed To Assess The Differences Between Gut Microbiota In Obese And Normal People, Their Roles In Energy Homeostasis And The Mechanisms Of Probiotics And Prebiotics In The Management Of Obesity.

**Materials and Methods:** All Articles Indexed In The Valid Scientific Data Bases Published Between 2000 And 2014 Were Searched And Reviewed Using Probiotics, Prebiotics, Obesity And Gut Microbiota As Key Words And Results Were Examined.

**Results:** A Group Of Gut Microbiota Facilitates Energy Extraction From The Diet That Results In Fat Storage In Adipose Tissues. Bacteroidetes As A Residing Bacterial In The Gut Is In Fewer Amount, Inversely, Firmicutes As Another Residing Bacterial Is In Higher Amount In Obese People, And It Changed In Lean Individuals, Inversely. Differences In The Extraction Of Energy In Subjects Were Attributed To Differences In The Composition In Gut Microbiota. Archaea Species That Resident In The Gut Involved In Energy Homeostasis Through Increasing The Ability Of Fermentation, Electron Production And Removing The Energy. In Addition To, The Probiotic And Prebiotic Supplements Have Roles In The Prevention Of Obesity Via Stimulating The Growth Of Beneficial Bacteria, Production Of Short Chain Fatty Acids, Modulating The Secretion Of Hormones Involved In Energy Homeostasis.

**Conclusion:** Further Studies Are Needed To Identify The Specific Probiotic Bacteria And Other Effective Functional Foods In Management Of Obesity.

**Keywords:** Probiotics, Prebiotics, Obesity, Intestinal Microbiota

\*Corresponding Author:

Address: Department Of Health Education And Promotion School Of Health, Tabriz University Of Medical Sciences, Tabriz, Iran

Email: Shokrvash@Tbzmed.Ac.Ir

## نقش میکروبیوتای روده‌ای در سلامت و مروری کوتاه بر نقش مکمل‌های پروبیوتیکی و پری‌بیوتیکی در پیش‌گیری از چاقی

یاسر خواجه بیشک<sup>۱</sup>، لاله پیاھو<sup>۲</sup>، عزیز همایونی راد<sup>۳</sup>، بهجت شکرش<sup>۴\*</sup>

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد علوم بهداشتی در تغذیه، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

۲- دانشجوی دکتری تخصصی علوم تغذیه، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

۳- دانشیار، گروه علوم و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

۴- استادیار، گروه آموزش و ارتقا سلامت، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

تاریخ دریافت: ۹۳/۵/۱ تاریخ پذیرش: ۹۳/۶/۱۹

### چکیده

**زمینه و هدف:** چاقی به عنوان شایع‌ترین مشکل بهداشتی، زمینه ساز بروز بسیاری از بیماری‌های مزمن غیر واگیر می‌باشد. گزارش تفاوت در میکروبیوتای روده‌ای افراد چاق با افراد لاغر و وجود ارتباط دو طرفه بین آنها، منجر به ایجاد زمینه‌های تحقیقاتی در خصوص اثرات میکروبیوتای روده‌ای در بروز چاقی گردیده است. از طرف دیگر، استفاده از مکمل‌های غذایی فراسودمند، اثرات مفیدی در پیش‌گیری از چاقی نشان داده‌اند. هدف مطالعه حاضر بررسی تفاوت جمعیت باکتریایی افراد چاق با افراد عادی، نقش آنها در هموستاز انرژی و مکانیسم اثرات مکمل‌های پروبیوتیکی و پری‌بیوتیکی در پیش‌گیری از چاقی بود.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه مروری تمامی مقالات ثبت شده در پایگاه‌های علمی اطلاعاتی معتبر از سال ۲۰۰۰ تا ۲۰۱۴ با کلید واژه‌های پروبیوتیک، پری‌بیوتیک، چاقی و میکروبیوتای روده‌ای، استخراج و نتایج آنها مورد بررسی قرار گرفت.

**یافته‌ها:** بخشی از میکروبیوتای روده‌ای، استخراج انرژی از مواد غذایی را تسهیل و آن را در بافت چربی ذخیره می‌نماید. در میکروبیوتای روده‌ای افراد چاق، شمار باکتری‌های باکترئوئیدس کمتر و فرمیکوتس بیشترند و در افراد لاغر برعکس می‌باشد. تفاوت در استخراج انرژی مربوط به تفاوت در ترکیب میکروفلور روده‌ای است. باکتری‌های گونه Archaea ساکن در محیط روده نیز، با افزایش کارایی و قابلیت تخمیر پلی‌ساکاریدهای غیر قابل هضم، تولید الکترون‌ها و خارج کردن انرژی در دسترس در هموستاز انرژی دخالت می‌کنند. ترکیبات پری‌بیوتیکی با تحریک رشد باکتری‌های مفید روده، افزایش تولید اسیدهای چرب کوتاه زنجیر و تعدیل ترشح هورمون‌های گوارشی در روند پیش‌گیری از چاقی نقش دارند. **نتیجه‌گیری:** مطالعات بیشتری در ارتباط با شناسایی گونه‌های خاص باکتری‌های پروبیوتیکی و سایر غذاهای فراسودمند به منظور پیش‌گیری از چاقی پیشنهاد می‌گردد.

**واژگان کلیدی:** پروبیوتیک، پری‌بیوتیک، چاقی، میکروبیوتای روده‌ای

\* نویسنده مسئول: تبریز، دانشگاه علوم پزشکی پزشکی تبریز، دانشکده بهداشت، گروه آموزش و ارتقا سلامت

Email: Shokrvash@Tbmed.ac.ir

## مقدمه

چاقی به واسطه عدم تعادل بین دریافت و مصرف انرژی ایجاد می‌گردد که طی آن چربی در بدن تجمع می‌یابد. این بیماری شایع‌ترین مشکل بهداشتی در کشورهای توسعه یافته و در حال توسعه است (۱). افراد چاق و دارای اضافه وزن در ابتلا به بیماری‌های مزمنی چون بیماری قلبی-عروقی، بیماری شریان‌های محیطی، مقاومت انسولینی و دیابت نوع ۲، افزایش چربی خون، پرفشاری خون، سکنه، آسم، ناباروری، سرطان‌های خاص، بیماری‌های کیسه صفرا و کبد چرب بیشتر مستعد هستند (۲). در طی سه دهه گذشته شیوع چاقی و اضافه وزن افزایش یافته است و بر طبق آمارهای سازمان بهداشت جهانی ۱/۶ میلیارد فرد بزرگسال (۱۵ سال و بالاتر) و ۴۰۰ میلیون نفر تا سال ۲۰۰۵ به ترتیب مبتلا به اضافه وزن و چاقی بودند و پیش‌بینی می‌شود که تا سال ۲۰۱۵، این تعداد به ۲/۳ میلیارد فرد دارای اضافه وزن و ۷۰۰ میلیون نفر فرد چاق افزایش یابد (۳). در ایران نیز در سال ۲۰۱۰، ۱۰/۵ درصد از مردان و ۲۲/۵ درصد از زنان ۲۲ تا ۲۵ سال چاق بودند (۴).

علاوه بر ژن‌های خاص (۵)، عوامل محیطی از جمله دریافت غذاهای پرکالری فقیر از مواد مغذی و غنی از قندهای ساده و چربی‌های اشباع و کاهش فعالیت فیزیکی در بروز چاقی دخالت دارند. با اندکی تعمق در سبک زندگی امروزی، نقش عوامل محیطی پررنگ‌تر می‌گردد (۶). علاوه بر عوامل مذکور، التهاب و افزایش استرس اکسیداتیو و مواجهه با انواع استرس (۷) و باکتری‌ها نیز می‌توانند در بروز چاقی نقش داشته باشند. اخیراً مطالعات مختلف ارتباط دوطرفه‌ای بین چاقی و میکروبیوتای روده‌ای نشان داده‌اند (۸).

در روده انسان باکتری‌های مفید و بالقوه آسیب‌رسان ساکن هستند. میکروبیوتای روده‌ای، علاوه بر حفظ سلامتی بافت روده، نقش‌های فیزیولوژیکی متعددی از جمله تعدیل سیستم ایمنی، شرکت در متابولیسم داروها، تجزیه مواد سرطان‌زای موجود در رژیم غذایی، سنتز ویتامین‌ها، تخمیر مواد غذایی غیر قابل هضم، جذب

الکترولیت‌ها، رشد و تمایز سلول‌های اپی‌تلیال روده‌ای، ممانعت از تجمع باکتری‌های بیماری‌زا و مضر نظیر اشرشیاکلی و کلاستریدیوم و غیره در محیط روده و پیش‌گیری از آلرژی میزبان را بر عهده دارند (۱۰).

۹۰-۸۰ درصد از باکتری‌های روده‌ای در دو شاخه باکترئیدس -Bacteroidetes (باکترئیدها) (Bacteroides) و پری‌وتلاها (Prevotella) و فرمیکوتس (پیتواسترپتوکوکوس) (Peptostreptococcus)، کلاستریدیوم (Clostridium)، انتروکوکوس (Enterococcus)، لاکتوباسیلوس (Lactobacillus) و رومینوکوکوس‌ها (Ruminococcus) قرار گرفته‌اند.

علاوه بر این دو شاخه، اکتینوباکتری‌ها (Actinobacteria) و پروتئوباکتری‌ها (Proteobacteria)، دیگر باکتری‌های ساکن در روده را تشکیل می‌دهند. از مهم‌ترین عوامل موثر بر ترکیب و تعداد جمعیت میکروبیوتای روده‌ای می‌توان به سن، ویژگی میکروبیوتای ساکن و ژنوتیپ میزبان، تغییر در محیط روده و وضعیت تغذیه‌ای فرد اشاره نمود که از این میان ژنوتیپ میزبان، نقش برجسته‌تری دارد (۱۱). شواهد حاکی از آن است که میکروبیوتای روده‌ای انسان در اولین سال زندگی او بنا نهاده می‌شود (۱۲). نشان داده شده است که در افراد چاق تعداد باکتری‌های باکترئیدس ساکن در محیط روده کمتر و باکتری‌های فرمیکوتس بیشتر است. این در حالی است که این ترکیب در افراد لاغر معکوس می‌باشد (۱۳). هم‌چنین در افراد چاق نسبت باکتری‌های فرمیکوتس به باکترئیدس و زیرگروهی از شاخه باکترئیدس با نام پری‌وتلا به طور معنی‌داری بالاتر است که با پیروی از رژیم‌های کاهش وزن، این نسبت معکوس می‌گردد (۱۴). دلیل بالا بودن فرمیکوتس مشخص نیست. احتمالاً وجود ویژگی‌های ژنوتیپی ناشناخته در میزبان منجر به غالب شدن فرمیکوتس در افراد چاق می‌گردد. انواع باکتری‌های فرمیکوتس، اخذ انرژی از سوبسترا را تسهیل می‌نمایند (۱۵).

چاقی و مقاومت انسولینی به عنوان التهاب سیستمیک درجه پایین در نظر گرفته می‌شود (۱۶).

بالتر بود، اگرچه آنها دریافت غذایی پایینی داشتند (۱۸). از جمله مهم‌ترین مکانیسم‌های احتمالی در اخذ انرژی از مواد غذایی، می‌توان به افزایش جذب مونوساکاریدها از روده، القاء سنتز چربی در کبد در میزبان با واسطه دو گروه از پروتئین‌های سیگنالی (Carbohydrate Response Element-Binding Protein Type) CHREBP و (Liver Sterol Response Element- Binding Protein Typ1) SREBP-1 در بافت‌های محیطی با کاهش فاکتور آدیپوسیتی القا شده توسط گرسنگی (Fasting-Induced Adipocyte Factor-FIAF)، افزایش جذب اسیدهای چرب کوتاه زنجیر (استات، بوتیرات و پروپیونات) حاصل از تخمیر پلی‌ساکاریدهای غیر قابل هضم، تنظیم بیان ژنی عوامل افزایش دهنده بافت چربی و القاء فعالیت (Adenosine Monophosphate-Activated Protein Kinase) AMPK در اکسیداسیون اسیدهای چرب توسط گروهی از میکروب‌های روده‌ای اشاره نمود (۱۹).

FIAF با تنظیم فعالیت لیپوپروتئین لیپاز و PPAR- $\gamma$  به عنوان فاکتور افزایش دهنده بیان ژن‌های کد کننده آنزیم‌های اکسیداسیون اسیدهای چرب در میتوکندری، اثر خود را اعمال می‌نماید (۲۰).

### نقش میکروبیوتای روده‌ای در هموستاز انرژی

اگرچه باکترئوئیدس و فرمیکوتس، میکروارگانیزم‌های غالب روده انسان تلقی می‌شوند اما باکتری‌های گونه Archaea تولید کننده متان نیز در روده ساکن هستند که از بین انواع آنها Methanobrevibacter Smithii بالاترین درصد را در افراد سالم به خود اختصاص داده است (۱۰ درصد باکتری‌های بی‌هوازی). Archaea در هموستازی انرژی، با افزایش کارایی و قابلیت تخمیر پلی‌ساکاریدهای غیر قابل هضم، ممانعت از ساخت هیدروژن و فرآورده‌های نهایی واکنش‌های دیگر وارد عمل می‌گردند. در مقابل، تشکیل متان، الکترون‌های زیادی را تولید نموده و انرژی را از دسترس خارج می‌نماید. در دستگاه گوارش انسان گونه‌های Methanobrevibacter Archaea ساکن هستند که تنها هیدروژن و فرمات و نه

میکروب‌های روده‌ای هم‌چنین می‌توانند در پیش‌گیری یا بروز التهاب نقش ایفا کنند. لیپوپلی‌ساکارید (Lipopolysaccharide-LPS) موجود در غشای باکتری‌های گرم منفی ساکن در روده، به عنوان یک فاکتور اولیه در شروع فرایندهای التهابی و بیماری‌های متابولیک ناشی از آنها عمل می‌نمایند. رژیم حاوی چربی زیاد، جذب لیپوپلی‌ساکاریدهای پیش التهابی را از روده تسهیل، نفوذپذیری آنها را افزایش و جمعیت باکتریایی (کاهش بیفیدوباکتریایا) را تغییر می‌دهد (۱۷). در این مقاله بر آن شدیم تا نقش میکروبیوتای روده‌ای و مکانیسم‌های مرتبط را در استحصال انرژی از مواد غذایی دریافتی و دخالت آنها در هموستاز انرژی به همراه راهکارهای تغذیه‌ای موثر (مکمل‌های پروبیوتیکی و پری‌بیوتیکی) در تغییر میکروبیوتای روده‌ای و مدیریت چاقی را مورد بحث قرار دهیم.

### مواد و روش‌ها

در این مقاله مروری، تمامی مقالات ثبت شده در پایگاه‌های علمی اطلاعاتی معتبر با نام‌های PubMed (با محدود کردن زیر مجموعه‌ها به بخش Medline)، Web of Science و Google Scholar، از سال‌های ۲۰۰۰ تا ۲۰۱۴ با کلید واژه‌های چاقی، پروبیوتیک، پری‌بیوتیک و میکروبیوتای روده‌ای بررسی و نتایج آنها بحث و ارائه گردید.

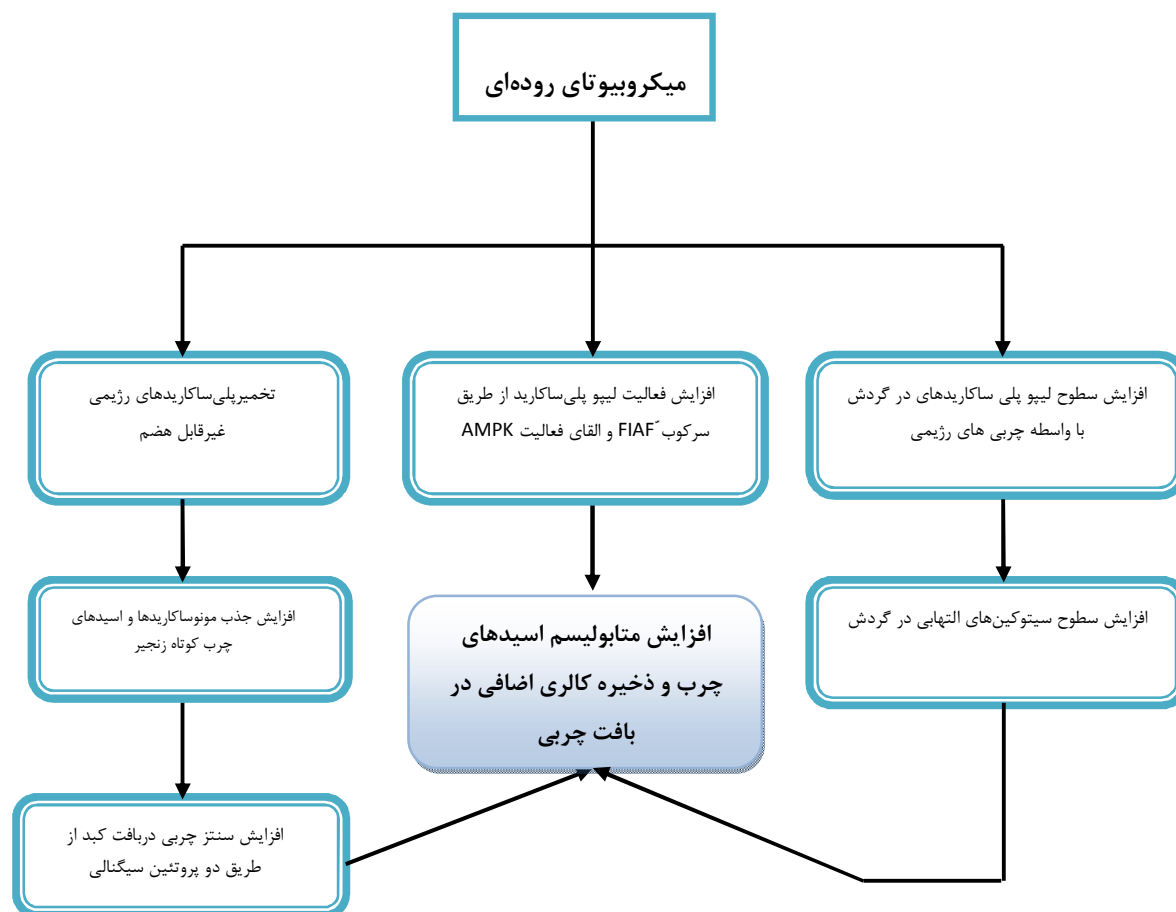
### یافته‌ها

#### نقش میکروبیوتای روده‌ای در استحصال انرژی از مواد غذایی

فعالیت متابولیکی میکروب‌های روده‌ای در استحصال انرژی از مواد غذایی نقش عمده‌ای دارد و گروهی از آنها ممکن است مستعد کننده فرد به چاقی باشند. بکد و همکاران نشان دادند که در موش‌های تغذیه شده با رژیم معمولی در مقایسه با موش‌های فاقد میکروب روده‌ای، مقدار چربی بدن ۴۰ درصد و مقدار چربی گنادها ۴۷ درصد،

بakteroidetes Thetaiotaomicron را به عنوان یک باکترئید متابولیزه کننده کربوهیدرات‌های غیر قابل هضم و تسهیل‌گر استخراج انرژی از سوبسترا تحت تاثیر قرار داده و در هموستاز انرژی نقش ایفا می‌کند(۲۲). بنابراین احتمالا استفاده از Methanobrevibacteres Mithii به عنوان یک روش درمانی برای کاهش جذب انرژی توسط افراد چاق می‌تواند مفید واقع شود. نمودار ۱ نقش میکروبیوتای روده‌ای را در هموستازی انرژی نشان می‌دهد.

بوتیرات و استات تولیدی در کولون را مصرف می‌نمایند. با حذف هیدروژن و فرمات توسط Methanobrevibacter، امکان فعالیت باکترئیدها جهت تولید استات و بوتیرات به عنوان منبع مهم کربن برای سلول‌های اپی‌تلیال کولون افزایش می‌یابد. احتمالا وجود این رابطه بین Bacteria- Archaea، در استحصال انرژی از رژیم‌های غنی از پلی‌ساکاریدهای غیر قابل هضم دخیل باشد(۲۱). مطالعه ساموئل در موش‌ها نشان داد که Methanobrevibacteresmithii متابولیسم



نمودار ۱. مکانیسم‌های احتمالی نقش میکروبیوتای روده‌ای را در بروز چاقی

در رژیم و فعالیت فیزیکی حاصل می‌گردد. به نظر می‌رسد کاربرد پری‌بیوتیک‌ها و پروبیوتیک‌ها در رژیم به عنوان غذاهای فراسودمند، با تعدیل فلور میکروبی روده، یک روش درمانی موثر با عوارض جانبی کمتر باشد. با این فرض، ضمن معرفی این ترکیبات، به بررسی مکانیسم‌های مربوطه می‌پردازیم:

**استفاده از پروبیوتیک‌ها و پری‌بیوتیک‌ها به عنوان تعدیل کننده جمعیت میکروبی ساکن در محیط روده در درمان چاقی**

بهترین روش برای کاهش میزان بروز چاقی، بهره‌گیری از سیستم‌های زیستی میزبان برای تنظیم هموستاز انرژی می‌باشد که با اعمال تغییرات جزئی اما طولانی مدت

### پروبیوتیک‌ها و نقش آنها در چاقی

پروبیوتیک‌ها میکروارگانیسم‌های زنده غیر بیماری‌زایی هستند که در صورت مصرف در مقادیر کافی اثرات مفیدی زیادی بر سلامت میزبان دارد. امروزه مطالعات زیادی اثرات مفید این میکروارگانیسم‌ها را از طریق مکانیسم‌های مختلف در درمان وضعیت‌های بالینی مختلف از جمله اسهال، درماتیت آتوپیک، آسم، هیپرکلسترولمی، اختلالات گوارشی و بیماری‌های قلبی-عروقی نشان داده‌اند (۲۳).

مطالعات نشان داده است که اسید لینولئیک کونژوگه اثرات سلامت بخشی نظیر کاهش چربی بدنی دارد (۲۴، ۲۰). *Lactobacillus Rhamnosus* از جمله باکتری‌های مفید ساکن در روده است که توانایی تولید این اسیدهای چرب را از رژیم غذایی مصرفی دارد. لی و همکاران نشان دادند که مصرف خوراکی PL60 *L. Rhamnosus* در موش‌ها، پس از ۸ هفته، منجر به کاهش وزن و کاهش اندازه سلول‌های بافت چربی، بدون کاهش دریافت کالری گردید که علت کاهش وزن در بافت چربی سفید، عمدتاً کاهش در تعداد سلول‌ها نسبت به اندازه سلول‌ها بیان شد. این محققان پیشنهاد کردند که مکانیسم‌های درگیر در اثرات ضد چاقی این گونه باکتریایی احتمالاً مربوط به القای فرایند آپوپتوز و بیان RNA پیام‌رسان در بافت چربی سفید می‌باشد (۲۵). نقش این پروبیوتیک در انسان واضح نبوده و نیاز به مطالعه دارد.

در مطالعات انسانی جیل و همکاران، میکروبیوتای روده‌ای افراد سالم غنی از باکتری‌های گروه Orthologous بود که نماینده‌ای از ژن‌های کلیدی مسیر تولید کننده متان است (۲۶). *Smitlii* *Methanobrevibacter* به عنوان زیر گروهی از این باکتری، به عنوان یک فاکتور درمانی در کاهش برداشت انرژی از فرآورده‌های حاصل از تخمیر در روده افراد چاق مطرح است. این باکتری نماینده اصلی تولید کننده متان روده انسانی است و نشان داده شده که میزان آن در افراد چاق نسبت به افراد لاغر کمتر است (۲۷). نوع گونه باکتریایی

بیفیدوباکتر ساکن در روده هم در بروز چاقی دخیل است. مطالعه موش‌های چاق دریافت کننده رژیم غنی از چربی نشان داد که گونه‌های باکتریایی بیفیدوباکتر M13-4 در موش‌های چاق منجر به افزایش وزن شده در حالی که L66-5 منجر به کاهش وزن در موش‌های با دریافت رژیم غنی از چربی شد. بنابراین L66-5 هم می‌تواند به عنوان یک فاکتور درمانی پروبیوتیکی در کنترل وزن مورد توجه قرار گیرد (۲۸). برای بهره‌گیری از این یافته‌ها در هموستاز انرژی و به طور کلی در سلامت انسان‌ها، نیاز به مطالعات بیشتری است ولی تصور می‌رود که پروبیوتیک‌ها دینامیک میکروب‌های روده را به طور کامل تغییر دهند.

### پری‌بیوتیک‌ها و نقش آنها در چاقی

پری‌بیوتیک‌ها، کربوهیدرات یا لیگوساکاریدهای رژیمی غیر قابل هضمی هستند که غذای میکروب‌های کولونی بوده و رشد میکروارگانیسم‌های مفید از جمله بیفیدوباکتریوم و لاکتوباسیلوس را افزایش می‌دهند. این ترکیبات توانایی تغییر در تعداد و ترکیب میکروبیوتای روده‌ای را دارند که با این عمل اثرات ضد چاقی خود را اعمال می‌کنند. اینولین و فروکتولیگوساکاریدها از مهمترین پری‌بیوتیک‌هایی هستند که اثرات ضد چاقی آنها در سال‌های اخیر توجه محققین را بخود جلب نموده است (۲۹).

پری‌بیوتیک‌ها در گذر از شرایط اسیدی معده و قلیائیت ابتدای روده دچار کاهش نمی‌شوند و با طرق مختلفی در کاهش روند چاقی دخالت می‌نمایند. این ترکیبات باعث افزایش تعداد بیفیدوباکتر در میکروبیوتای روده‌ای می‌گردند. تغذیه موش‌ها با پری‌بیوتیک‌ها، منجر به افزایش گونه‌های بیفیدوباکترها گردید که ارتباط مثبت و معنی‌داری با مارکرهای بهبود هموستاز گلوکز و ایندوتوکسیمای متابولیک داشت و سیتوکین‌های پیش التهابی بافت چربی و پلازما را نرمال نمود. تخمیر ترکیبات پری‌بیوتیکی منجر به تولید اسیدهای چرب کوتاه زنجیر (Short Chain Fatty Acid-SCFA) می‌گردد. ترکیبات پری‌بیوتیکی با تحریک رشد باکتری‌های روده و افزایش SCFA، باعث تعدیل ترشح هورمون‌های گوارشی توسط

مکانیسم‌های پیشنهادی برای اثرات ضد چاقی میکروبیوتای روده‌ای ساکن در محیط روده عبارت از القای فرایند آپوپتوز و بیان RNA پیام‌رسان در بافت چربی سفید، افزایش جذب مونوساکاریدها از روده، القاء سنتز چربی در بافت کبد با واسطه دو گروه از پروتئین‌های سیگنالی CHREBP و SREBP-1، افزایش ذخایر چربی در بافت‌های محیطی با کاهش فاکتور القا شده توسط گرسنگی (FIAF)، افزایش جذب اسیدهای چرب کوتاه زنجیر حاصل از تخمیر پلی‌ساکاریدهای غیر قابل هضم، تنظیم بیان ژنی عوامل افزایشنده بافت چربی و القاء فعالیت AMPAK (دخیل در در اکسیداسیون اسیدهای چرب) می‌باشند. روده انسان غنی از میکروارگانیزم‌هایی است که تعداد آن نسبت به سایر ارگان‌های بدن بیشتر است و هر گونه دستکاری در محتوای میکروبیوتای روده‌ای ممکن است به عنوان روش مفید در درمان چاقی و کنترل وزن باشد. لذا استفاده از ترکیبات فراسودمند هم‌چون باکتری‌های پروبیوتیکی و مکمل‌های غذایی پری‌بیوتیکی به دلیل عوارض جانبی کمتر و عدم نیاز به تغییرات قابل توجه در رژیم غذایی، از مطلوبیت بیشتر برخوردار خواهد بود. به ویژه پری‌بیوتیک‌ها به دلیل ثبات بیشتر در محیط معده و روده و نیز ارزان بودن، بسیار مناسب بوده و از طریق مکانیسم‌هایی چون تحریک رشد باکتری‌های مفید روده و افزایش اسیدهای چرب کوتاه زنجیر، مهار سنتز چربی در بافت کبد و نیز افزایش سطوح هورمون‌های سیری P-YY، GLP2 و GLP-1 و کاهش ترشح هورمون گرسنگی گرلین اثرات ضد چاقی خود را نشان داده‌اند (۳۴، ۳۵). مطالعات بالینی بیشتری برای شناسایی و ارزیابی اثرات انواع مختلف گونه‌های پروبیوتیکی و مکمل‌های پری‌بیوتیکی با دوزهای مختلف بر روی افراد چاق ضروری به نظر می‌رسد. هم‌چنین طراحی مطالعات آینده‌نگر جهت ارزیابی اثرات طولانی مدت تغییرات میکروبی ایجاد شده در روده و میزان تثبیت آنها با مداخلات پری‌بیوتیکی و پروبیوتیکی، می‌تواند به عنوان یکی از راهکارهای موثر در مدیریت چاقی و سایر بیماری‌های مزمن پیشنهاد گردد.

سلول‌های L-اندوکرینی دستگاه گوارش می‌گردند. افزایش هورمون‌های سیری GLP-2، P-YY و GLP-1 و کاهش ترشح هورمون گرسنگی گرلین (Ghrelin) با کاهش بروز چاقی همراه است. PYY با کاهش اشتها و کاهش ترشح گرلین و GLP-1 با دخالت در مهار دریافت غذا، به تأخیر انداختن تخلیه معده، تنظیم وزن، تحریک ترشح انسولین و هموستاز گلوکز، دریافت و مصرف انرژی را کاهش داده و از افزایش وزن و توده چربی جلوگیری می‌کند. کاهش گرلین نیز با کاهش اشتها همراه است (۳۰). افزایش GLP-2 با بهبود عملکرد سد روده‌ای و کاهش جذب LPS، منجر به کاهش ایندوتوکسیما در روده، کاهش لیپوزنز، التهاب، استرس کسیداتیو و افزایش حساسیت انسولینی در کبد و کاهش نفوذ ماکروفاژها به سلول‌های چربی، در بافت چربی می‌گردد (۳۱). ساموئل اظهار داشت نه تنها SCFA حاصل از فرمانتاسیون به عنوان سوبسترای انرژی برای میزبان محسوب می‌شوند بلکه به عنوان یک مولکول سیگنالی هم عمل می‌نمایند (۳۲). SCFA به عنوان لیگاند برای حداقل دو نوع پروتئین GPR41، GPR43 است. در مطالعه ساموئل بر روی موش‌های GPR41 سطح PYY کاهش یافته، حرکات روده را افزایش داد.

هم‌چنین پری‌بیوتیک‌ها با مهار سنتز چربی در بافت کبد و افزایش فعالیت سلول‌های نوع T کشنده طبیعی (Natural Killer T Cells NKC) دخیل در حفظ تعادل بین تولید سیتوکین‌های پیش التهابی و ضد التهابی، از اختلالات کبدی ناشی از چاقی ممانعت و منجر به بهبود متابولیسم گلوکز و لیپید و با افزایش فعالیت سلول‌های کوپفر (Cells Kupffer) کبدی منجر به کاهش مسمومیت کبدی LPS می‌گردند (۳۳).

### نتیجه گیری

اخذ شواهدی که ترکیب میکروبیوتای روده‌ای می‌تواند بین افراد چاق و افراد با وزن طبیعی متفاوت باشد منجر به شکل‌گیری این فرضیه که میکروبیوتای روده‌ای می‌تواند در سبب شناسی چاقی نقش داشته باشد، گردید.

12. Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, Relman DA, Brown PO. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS biology*. 2007; 5(7):e177-8.
13. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature*. 2006; 444(7122): 1022-3.
14. Zhang H, DiBaise JK, Zuccolo A, Kudrna D, Braidotti M, Yu Y, et al. Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2009;106(7):2365-70.
15. Turnbaugh PJ, Bäckhed F, Fulton L, Gordon JI. Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome. *Cell host & microbe*. 2008;3(4):213-23.
16. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *Journal of Clinical Investigation*. 2005;115(5):1111-9.
17. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2007;56(7):1761-72.
18. Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2004;101(44):15718-23.
19. DiBaise JK, Zhang H, Crowell MD, Krajmalnik-Brown R, Decker GA, Rittmann BE, editors. Gut microbiota and its possible relationship with obesity. *Mayo Clinic Proceedings*. 2008; 83(4): 460-9.
20. Conterno L, Fava F, Viola R, Tuohy KM. Obesity and the gut microbiota: does up-regulating colonic fermentation protect against obesity and metabolic disease? *Genes & nutrition*. 2011;6(3):241-60.
21. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*. 2005;308(5728):1635-8.
22. Samuel BS, Gordon JI. A humanized gnotobiotic mouse model of host-archaeal-bacterial mutualism. *Proceedings of the*

## تشکر و قدردانی

در پایان از تمامی کسانی که ما را در انجام این مطالعه یاری نمودند، تشکر و قدردانی می نمایم.

## منابع

1. Prentice AM. The emerging epidemic of obesity in developing countries. *International journal of epidemiology*. 2006;35(1):93-9.
2. Ogden CL, Yanovski SZ, Carroll MD, Flegal KM. The epidemiology of obesity. *Gastroenterology*. 2007;132(6):2087-102.
3. Organization WH. Fact sheet: obesity and overweight. Internet: <http://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/facts/obesity/en/> (accessed 3 January 2005). 2006.
4. Ayatollahi S, Ghorehshizadeh Z. Prevalence of obesity and overweight among adults in Iran. *Obesity reviews*. 2010;11(5):335-7.
5. Fawcett KA, Barroso I. The genetics of obesity: FTO leads the way. *Trends in Genetics*. 2010;26(6):266-74.
6. Sallis JF, Glanz K. Physical activity and food environments: solutions to the obesity epidemic. *Milbank Quarterly*. 2009;87(1):123-54.
7. Hotamisligil G. Inflammation and endoplasmic reticulum stress in obesity and diabetes. *International journal of obesity*. 2008;32:S52-S4.
8. Cani PD, Delzenne NM, Amar J, Burcelin R. Role of gut microflora in the development of obesity and insulin resistance following high-fat diet feeding. *Pathologie Biologie*. 2008;56(5):305-9.
9. Delzenne NM, Cani PD. [Gut microflora is a key player in host energy homeostasis]. *Medecine sciences: M/S*. 2008;24(5):505-10.
10. Hooper LV, Midtvedt T, Gordon JI. How host-microbial interactions shape the nutrient environment of the mammalian intestine. *Annual review of nutrition*. 2002;22(1):283-307.
11. Hopkins M, Sharp R, Macfarlane G. Age and disease related changes in intestinal bacterial populations assessed by cell culture, 16S rRNA abundance, and community cellular fatty acid profiles. *Gut*. 2001;48(2):198-205.



- National Academy of Sciences. 2006; 103(26): 10011-6.
23. Homayoni A, Ehsani MR. Therapeutical effects of probiotics, prebiotics and synbiotics. Proceeding of 17<sup>th</sup> national congress of food industry, Urmia, Iran. 2007. [Persian]
24. Kennedy A, Martinez K, Schmidt S, Mandrup S, LaPoint K, McIntosh M. Antiobesity mechanisms of action of conjugated linoleic acid. The Journal of nutritional biochemistry. 2010;21(3):171-9.
25. Lee H-Y, Park J-H, Seok S-H, Baek M-W, Kim D-J, Lee K-E, et al. Human originated bacteria, *Lactobacillus rhamnosus* PL60, produce conjugated linoleic acid and show anti-obesity effects in diet-induced obese mice. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*. 2006; 1761(7): 736-44.
26. Gill SR, Pop M, DeBoy RT, Eckburg PB, Turnbaugh PJ, Samuel BS, et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science*. 2006;312(5778):1355-9.
27. Million M, Maraninchi M, Henry M, Armougom F, Richet H, Carrieri P, et al. Obesity-associated gut microbiota is enriched in *Lactobacillus reuteri* and depleted in *Bifidobacterium animalis* and *Methanobrevibacter smithii*. *International journal of obesity*. 2011;36(6):817-25.
28. Yin Y-N, Yu Q-F, Fu N, Liu X-W, Lu F-G. Effects of four *Bifidobacteria* on obesity in high-fat diet induced rats. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2010;16(27):3394-401.
29. Homayouni A, Azizi A, Ehsani M R, Razavi S H and Yarmand MS. Effects of bicroencapsulation and resistant starch on the probiotic survival and sensory properties of synbiotics ice cream. *Food Chemistry*. 2008; 111(1): 50-5. [persian]
30. Cani PD, Neyrinck AM, Maton N, Delzenne NM. Oligofructose Promotes Satiety in Rats Fed a High-Fat Diet: Involvement of Glucagon-Like Peptide-1. *Obesity research*. 2005; 13(6): 1000-7.
31. Amar J, Burcelin R, Ruidavets JB, Cani PD, Fauvel J, Alessi MC, et al. Energy intake is associated with endotoxemia in apparently healthy men. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2008;87(5):1219-23.
32. Samuel BS, Shaito A, Motoike T, Rey FE, Backhed F, Manchester JK, et al. Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short-chain fatty-acid binding G protein-coupled receptor, Gpr41. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2008; 105(43): 16767-72.
33. Cani PD, Lecourt E, Dewulf EM, Sohet FM, Pachikian BD, Naslain D, et al. Gut microbiota fermentation of prebiotics increases satietogenic and incretin gut peptide production with consequences for appetite sensation and glucose response after a meal. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2009;90(5):1236-43.
34. Homayoni Rad A, Mehrabany EV, Alipoor B, Mehrabany LV, Javadi M. Do probiotics act more efficiently in foods than in supplements? *Nutrition*. 2012;28(7):733-6.
35. Homayoni Rad A, Akbarzadeh F, Mehrabany EV. Which are more important: Prebiotics or probiotics? *Nutrition*. 2012; 28(11):1196-7.