



Tarmbakterier og overvægt i barnealderen

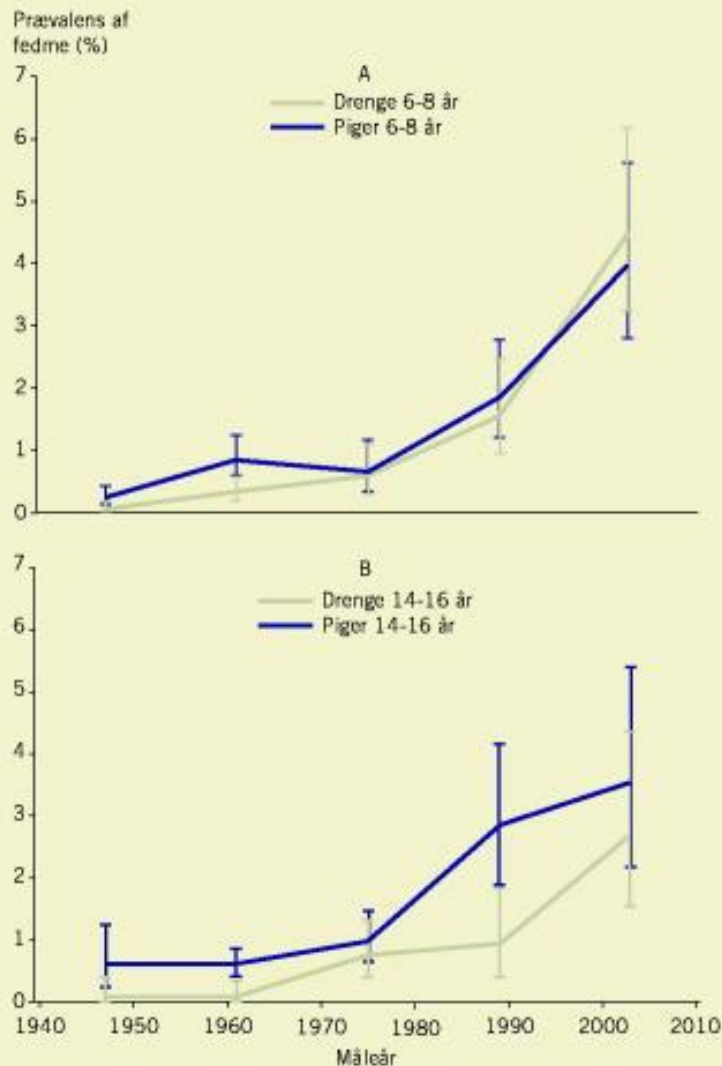
Cilius Esmann Fonvig, MD, PhD

H.C. Andersen Børnehospital, Odense Universitetshospital

Enheden for overvægtige børn og unge, Børneafdelingen,
Holbæk Sygehus

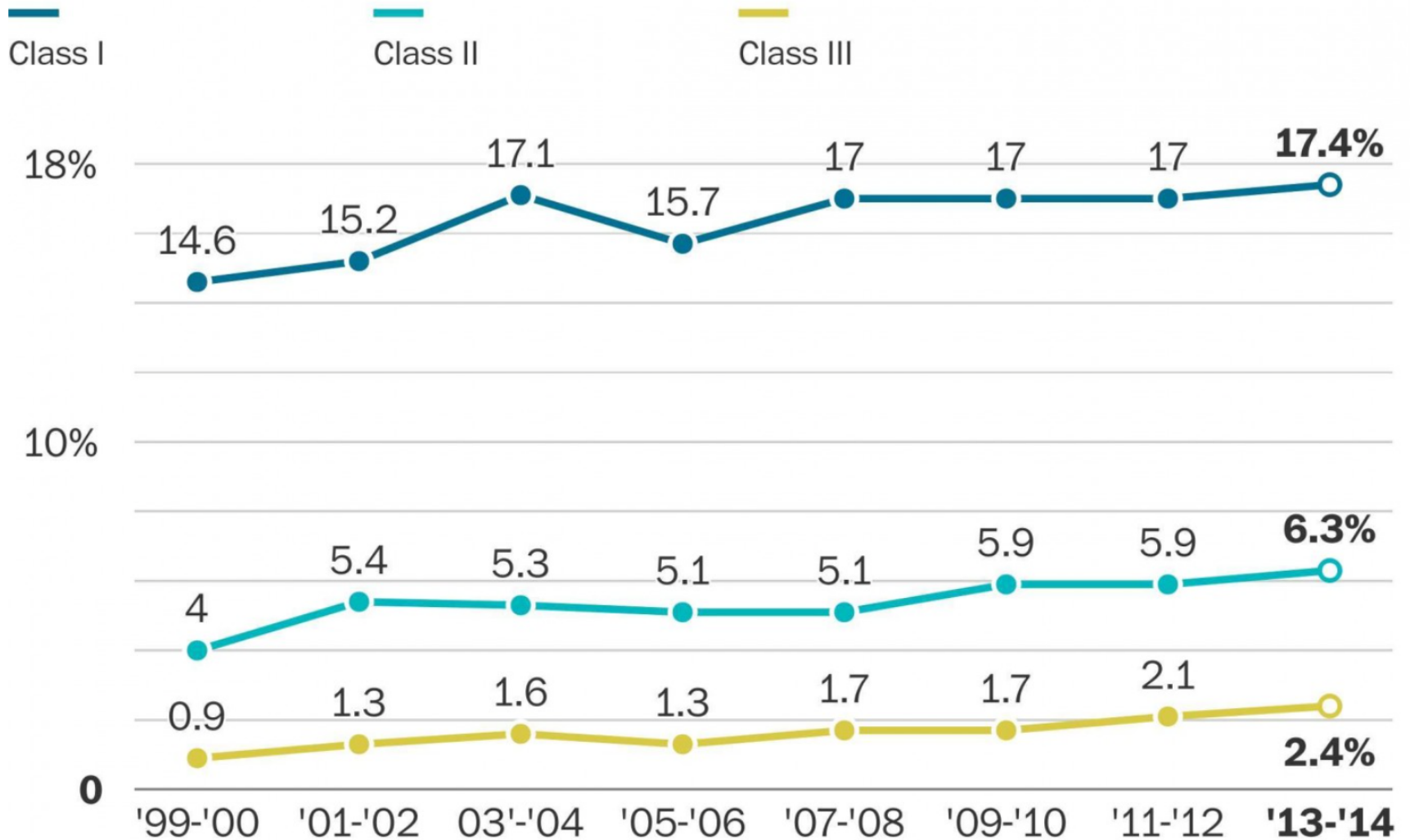
The Novo Nordisk Foundation Center for Basic Metabolic Research,
Københavns Universitet

Prævalens af overvægt i barnealderen 1947-2003

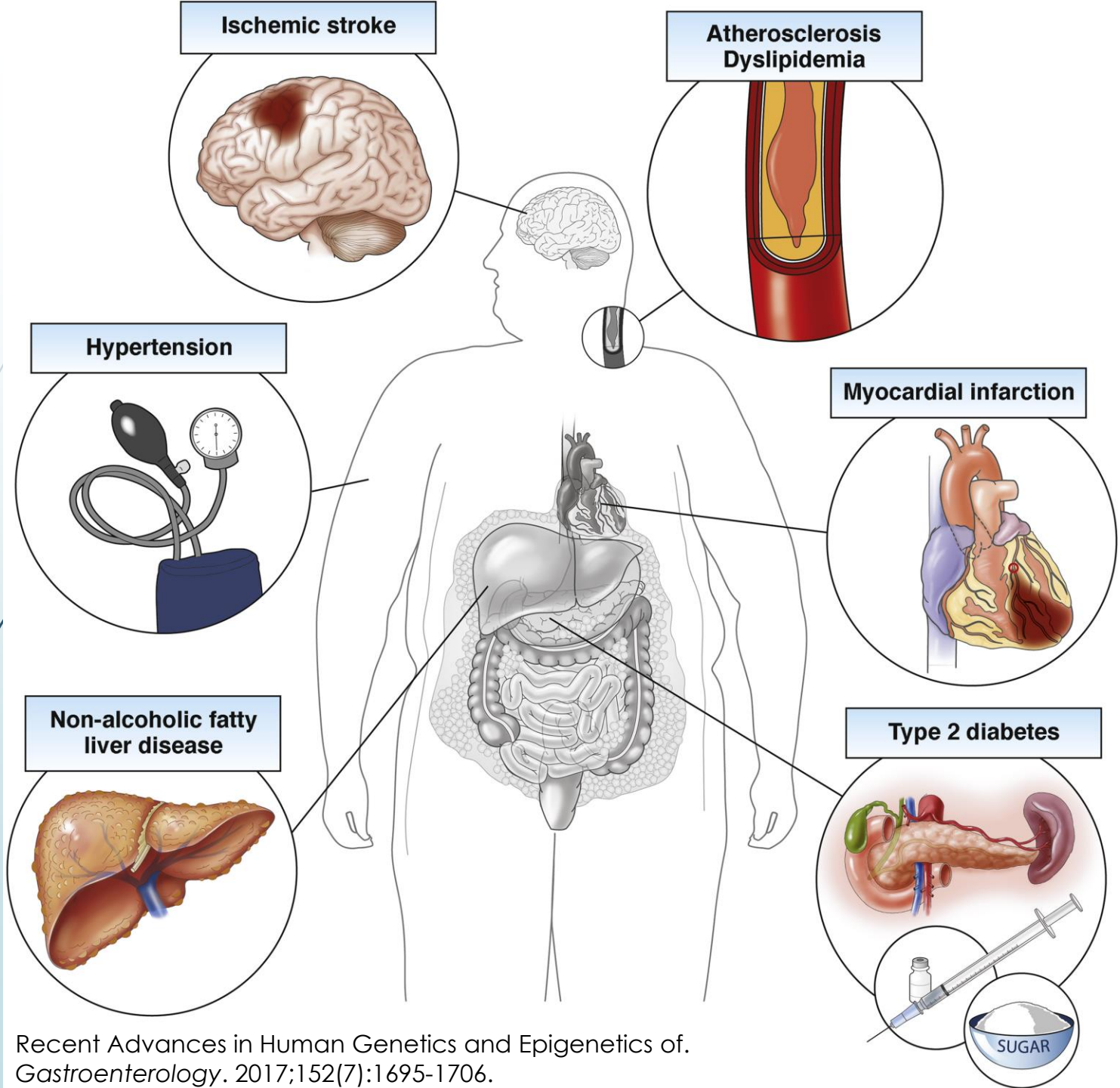


- 6-8 årige;
- Svær overvægt øget med
- 20 gange ♀
- 115 gange ♂
- 14-16 årige;
- Svær overvægt øget med
- 6 gange ♀
- 39 gange ♂

Prevalence of class I, II, and III obesity among children, 2-17

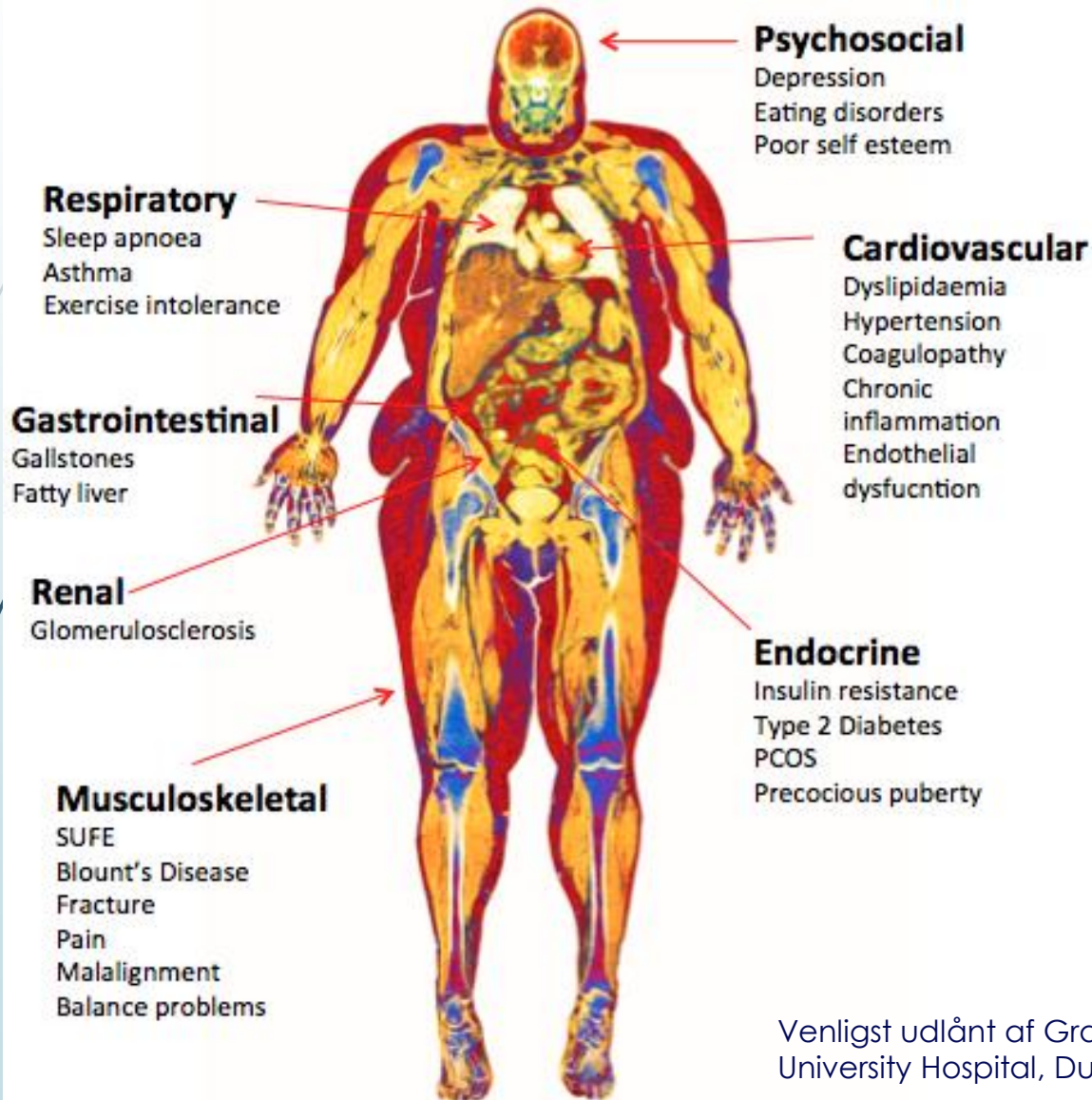


Source: National Health and Nutrition Examination Survey via Asheley Cockrell Skinner, Eliana M. Perrin and Joseph A. Skelton

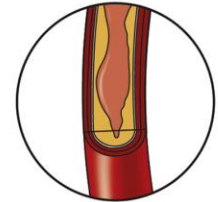
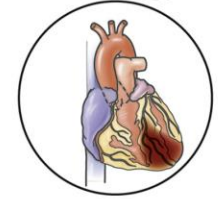
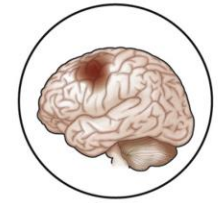


Recent Advances in Human Genetics and Epigenetics of.
Gastroenterology. 2017;152(7):1695-1706.

Komplikationer til overvægt i barnealderen



Venligst udlånt af Grace O'Malley, PhD, The Children's University Hospital, Dublin 1, Ireland



AGBL4
 ASB4 BCDIN3D-FAIM2 C6orf106-SNRPC
 C9orf93 CADM1 CADM2 CALCR-hsa-miR-65
 CBLN1 CLIP1 CREB1-KLF7 EHBP1 ELAVL4
 EPB41L4B-C9orf ERBB4 ETS2 FHIT FIGN LINC01122
 FOXO3-HSS0029640 FPGT-TNNI3K FUBP1-USP33 GALNT10
 GBE1 GDF15-PGPEP GNAT2-AMPD2 GPRC5B-IQCK GRID1 GRP
 HHIP HIF1AN HIP1-PMS2L HNF4G HSD17B12 IFNGR1-OLIG3
 KAT8-ZNF64 KCNK3 KCTD15 LINGO2 LMX1B LOC100287559-BBS4
 LOC284260-RIT2 LOC285762 LRP1B MAP2K5-LBXCOR1 MAPK3-KCTD13
 MIR548A2 MIR548X2-PCDH9 MTCH2-C1QTNF4 MTIF3-GTF3A NAV1
 NLR3 NPC1-C18orf8 NRXN3 NT5C2-CYP17A NUP54-
 SCARB OLFM4 PARK2 PLCD4-CYP27A1 PMS2L11 POC5-
 HMGCR PRKD1 PTBP2 QPCTL-GIPR RABEP1
 RALYL RARB RASA2 RPTOR SCG3-DMXL
 SMG6-N29617 STXPB6 TAL1 TCF7L2 TDRG1-LRFN TLR
 UBE2E3 ZBTB10 ZC3H4 ZFP64 ADCY3-POMC

BMI

- >140 overvægtsrelaterede gener
- Mange af dem aldersspecifikke

IRS1-LOC646736
 TOMM40
 TUFM-SBK1-
 SH2B1

SAT

FTO

MC4R
SEC16B
TMEM18

BDNF ETV5 GNPDA2
NEGR1 TFAP2B

CRTC1 IGF2BP1
PLA2G6-PICK1 SPRY2

Body fat%

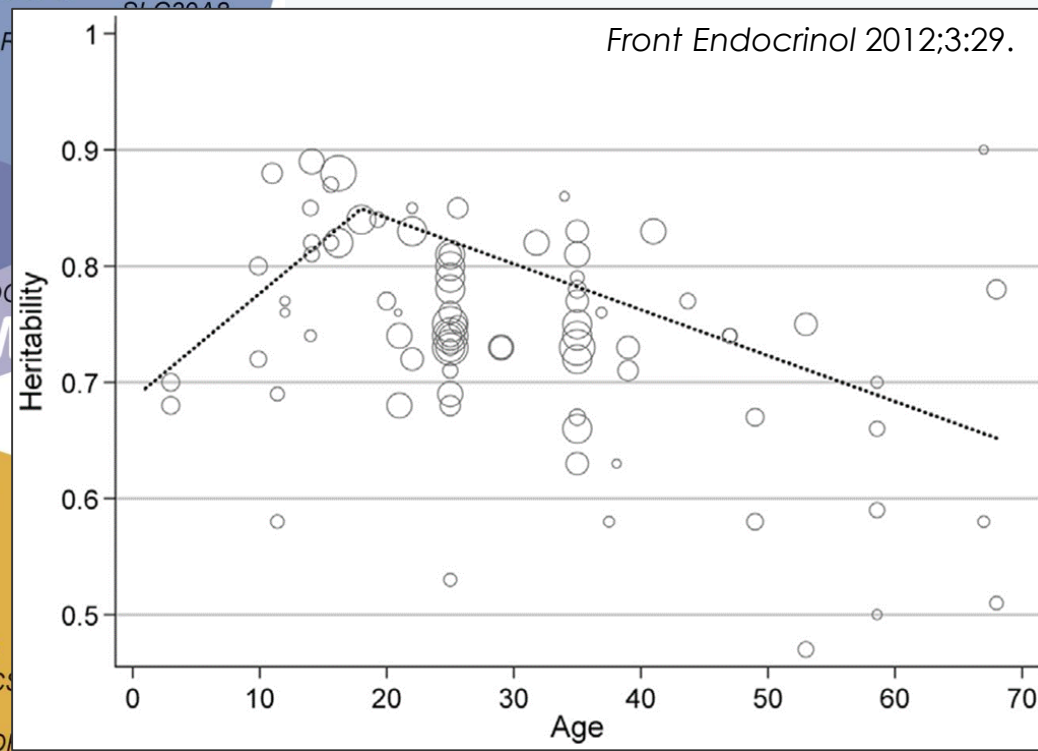
Extreme BMI

COBLL1-GRB14
Extreme WHR

LY86 RSPO3 LYPLAL1 VAT/
SAT

ABCA1 ADAMTS9 BCL2 BMP2BTNL2 CALCRL CCDC92
 CMIP CPEB4 DC
 PIGC EYA2
 FGFR4
 HMGA1
 ITPR2-SSPN JUND KCNJ2 KLF13 LEKR1
 MACROD1-VEGFB MAP3K1 MEIS1 MSC NFE2L3 NKX2
 NMU PBRM1 PENT PLXND1 PPARG RFX7
 SFXN2 SMAD6 SNX10 SPATA5-FGF2
 TBX15-WARS2 TNFAIP8-HSD17B4
 VEGFA ZNRF3

WHRadjBMI

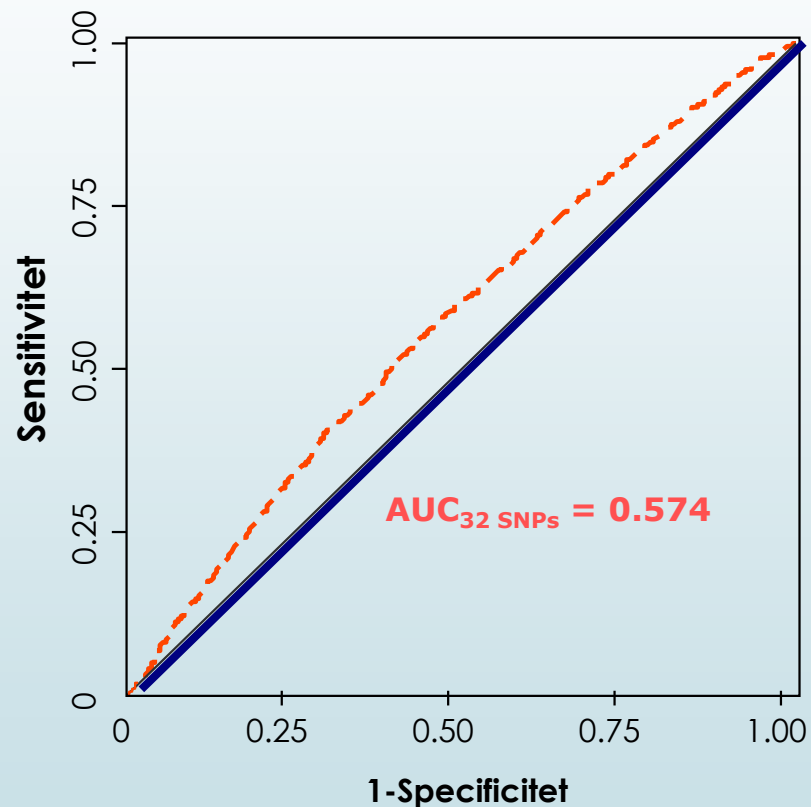
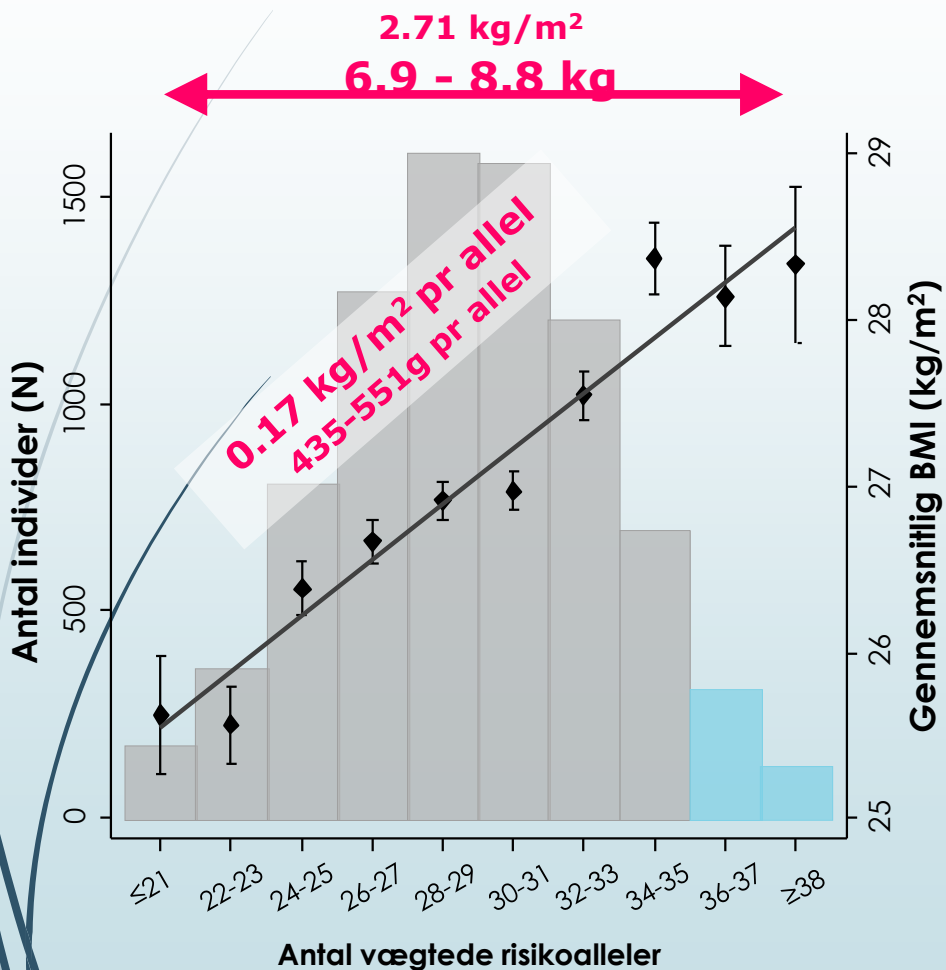


Klinikerens synspunkt...



Kummulativ effekt and prediktiv værdi af 32 BMI-loci

- 8,120 individer, populations-baseret, kaukasere (ARIC-studiet)



Effect size (OR)

High

Inter-mediate

Modest

Low

Monogenic mutations
LEP
LEPR
MC4R
POMC
PCSK1
SIM1
BDNF
NTRK2

Deletion
16p11.2,
SH2B1
ABCB5
EDIL3
FOXP2
NEGR1
S1PR5
ZPLD1

Duplications
ARL15
KIF2B

Sjældne mutationer

- God individual prediktion i sjældne cases
- For sjældent til at forklare populationseffekt

Mere almindelige mutationer med lav penetrans
- Effekten er for lille til at forklare individuel prediktion

Hvad kan så forklare alt det i midten ?

PRKD1 PTER TMEM160 RBJ
TMEM18 MC4R NRXN3 PFKP RPL27A
FAIM2 BDNF CADM2
FTO CTNNBL1
NUDT3 FANCL FLJ35779 PRL
KCTD15 GNPDA2 GPRC5B PTBP2
LRP1B LRRN6C MAF SH2B1
ZNF608 MAP2K5 MTCH2 PCSK1
MTIF3 NEGR1 NPC1 SEC16B
CTL ETV5/SFRS10

Very rare

0.1%

Rare

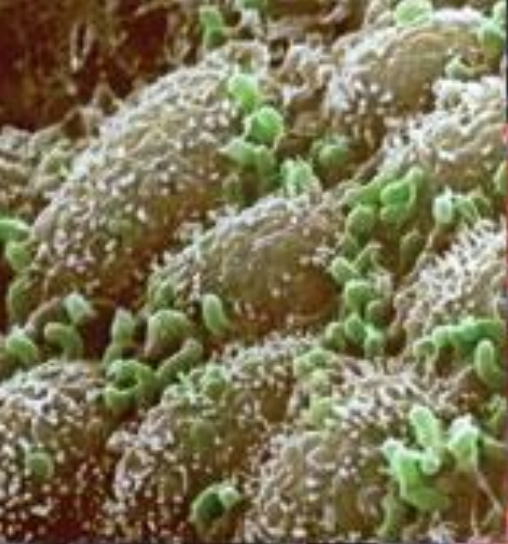
0.5%

Low frequency

5%

Common

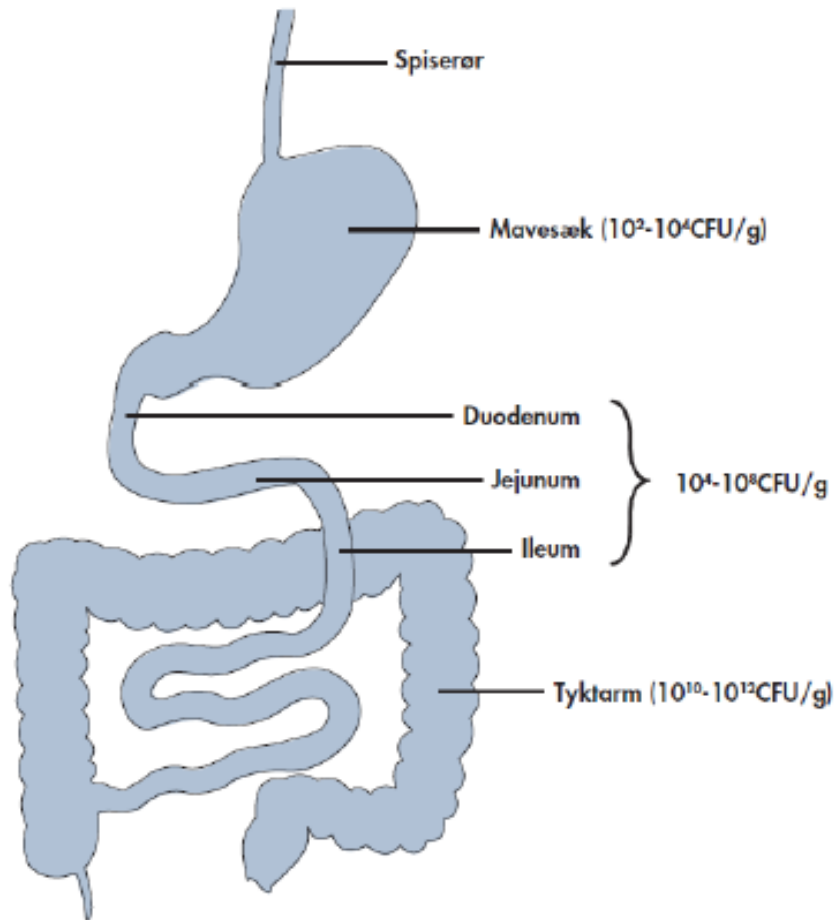
Allele frequency (%)



Is an imbalance in gut bacteria in part to blame for obesity?

The bacteria in our distal intestines function as a metabolic organ

The gut microbiota



Lactobaciller
Enterokokker
Gær

Lactobaciller
Coliforme
Enterokokker
Bacteroides
Bifidobakterier
Fusobakterier

Bacteroides-
Prevotella
Bifidobakterier
Enterokokker
Fusobakterier
Coliforme
Clostridier
Veilonella
Lactobaciller
Proteus
Staphylokokker
Pseudomonader
Gær
Protozoer

- ▶ 10^{14} bakterier (1-2 kg) i tyktarmen.
- ▶ >500 forskellige arter, hvoraf de fleste ikke kan dyrkes (>80%).
- ▶ Sammensætningen afhænger af lokalisation.



Tarmbakteriernes funktioner

- Trofiske:
 - Kontrol af epitelcelle-proliferation og -differentiering
- Protektive:
 - Beskyttende mod patogener
- Metaboliske:
 - Energi til tarmvæggen (fermentering af ikke-nedbrydelige sukkerarter)
 - Energilagring i værtens fedtdepoter

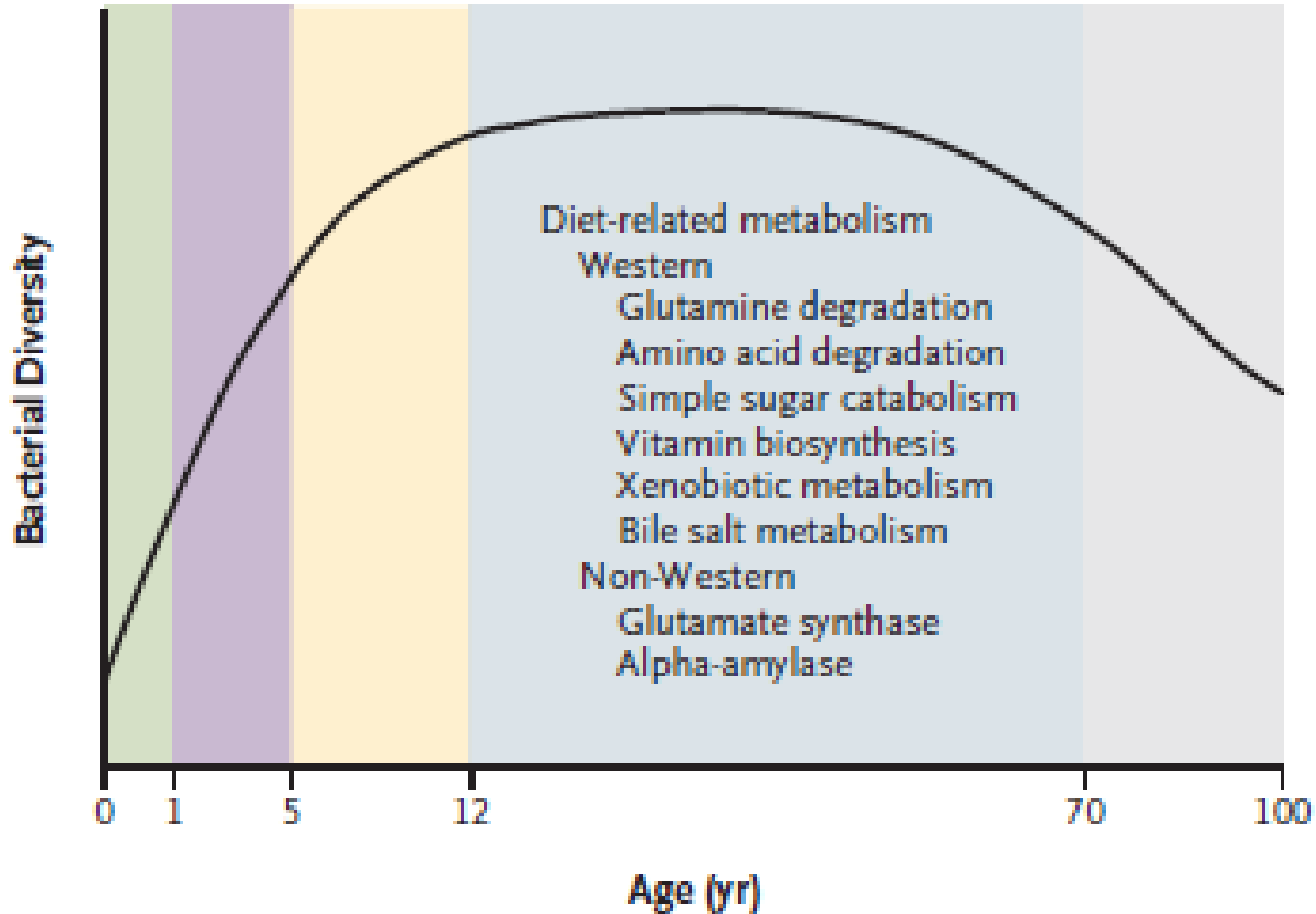
Fakta om mikroberne i vores tarm

- ▶ Ordbog:
- ▶ Mikrobiota: Samlebetegnelse for mikroberne i et økosystem
- ▶ Mikrobiomet: Mikrobernes gener

- ▶ Det mikrobielle miljø er enormt stabilt
- ▶ Variationen mellem individer er langt større end variationen over tid
- ▶ Som med finger-aftryk har vi hver især vores eget afførings-aftryk.



tarm-mikrobiota diversitet



A dark grey arrow points to the right from the left edge of the slide. Several thin, curved lines in shades of blue and grey originate from the left side and sweep across the slide, creating a dynamic, abstract background.

Faktorer der påvirker tarm- mikrobiota

- Fødselsmåde
- Maternel bakteriesammensætning

...hos mor og barn

Gestational risk factors influencing the maternal microbiota

Weight gain

Maternal BMI

Diet

Antibiotics



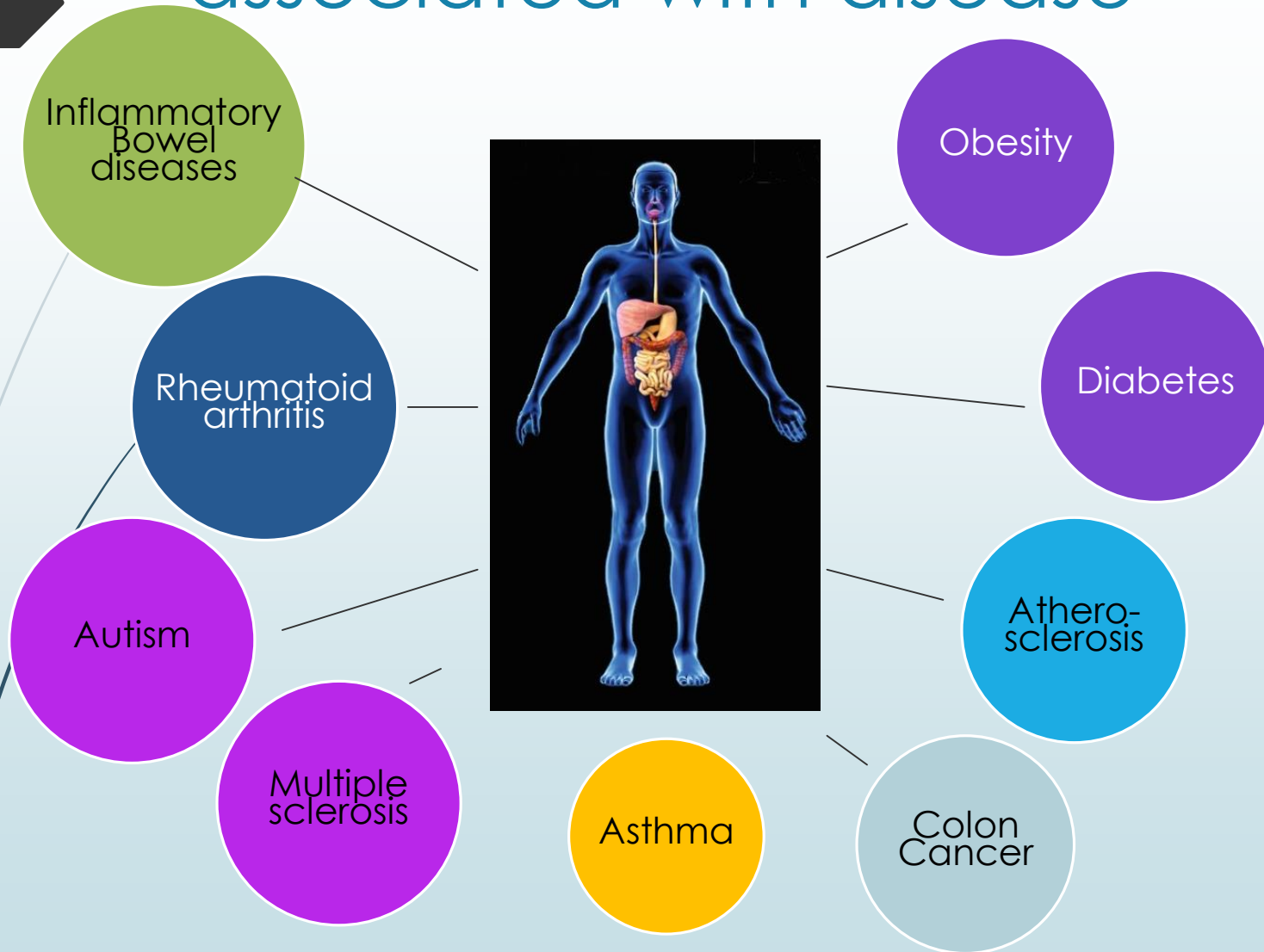
Infant exposed to maternal microbiota at birth



Faktorer der påvirker tarm- mikrobiota

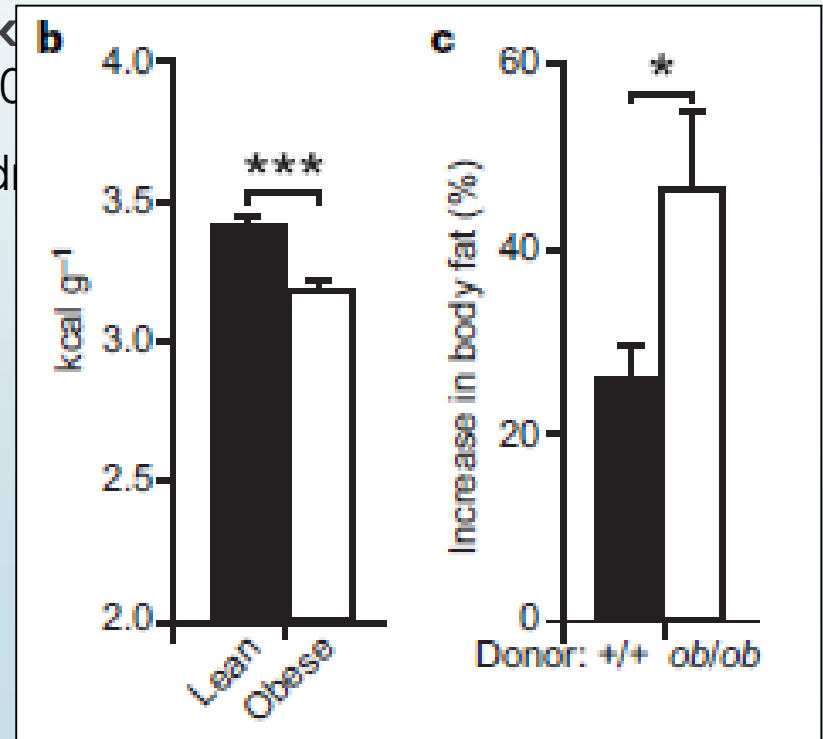
- Fødselsmåde
- Maternel bakteriesammensætning
- Genetik hos værten
- Værtens immunrespons (regulatorisk T-celle modulering)
- Infektioner
- Kosten (inkl. Kosttilskud og amning/modermælkserstatning)
- Pre-, pro, syn- og antibiotika
- Anden medicin
- Miljømaessig mikrobiel påvirkning
- Mikroorganismer udefra.

Gut microbiota are associated with disease



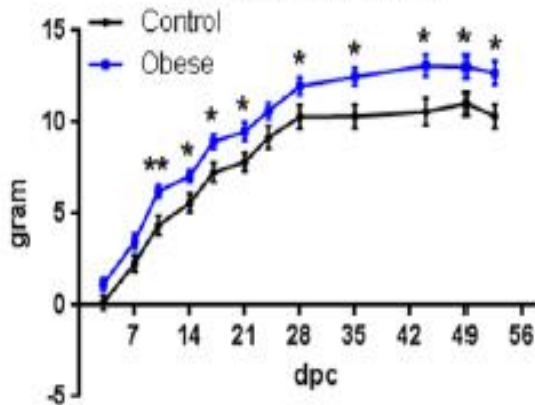
De første studier om tarm-mikrobiomet og overvægt

- Konventionelt opdrættede mus havde 40% højere fedt-procent end **kim-frie mus**.
- Konventionalisering af kim-frie mus med konventionel tarm-mikrobiota resulterer i 60% mindre fedt.
- Tarm-mikrobiota forbedrer energibalancen og reducerer kosten.



Fæces Tx fra svært overvægtige børn til kim-frie mus

Body weight gain



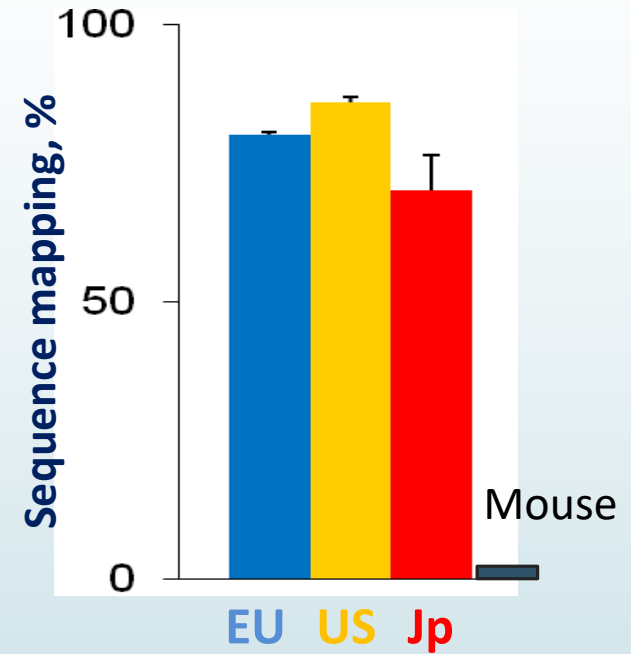
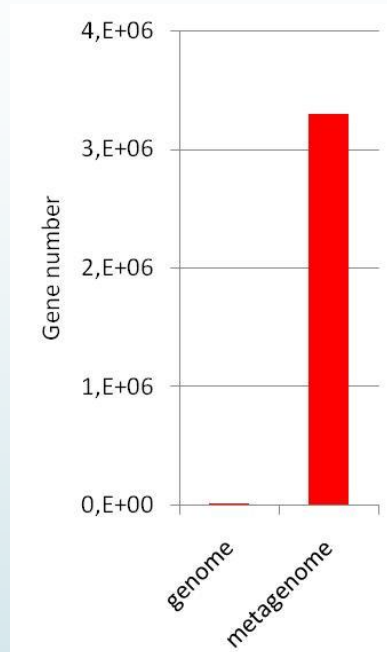
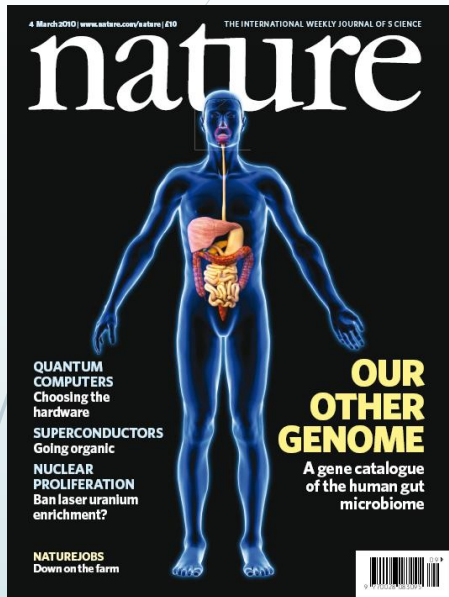
- Allerede efter 7 dage var der signifikant vægtøgning hos de mus der var transplanterede med afføring fra børn med overvægt.
- Vægtøgningen korrelerede med fedtprocenten hos donorbørnene.
- Også her ses en forskel i evnen til at optage energi fra føden trods samme fødeindtag.



Tarm-mikrobiomet og overvægt

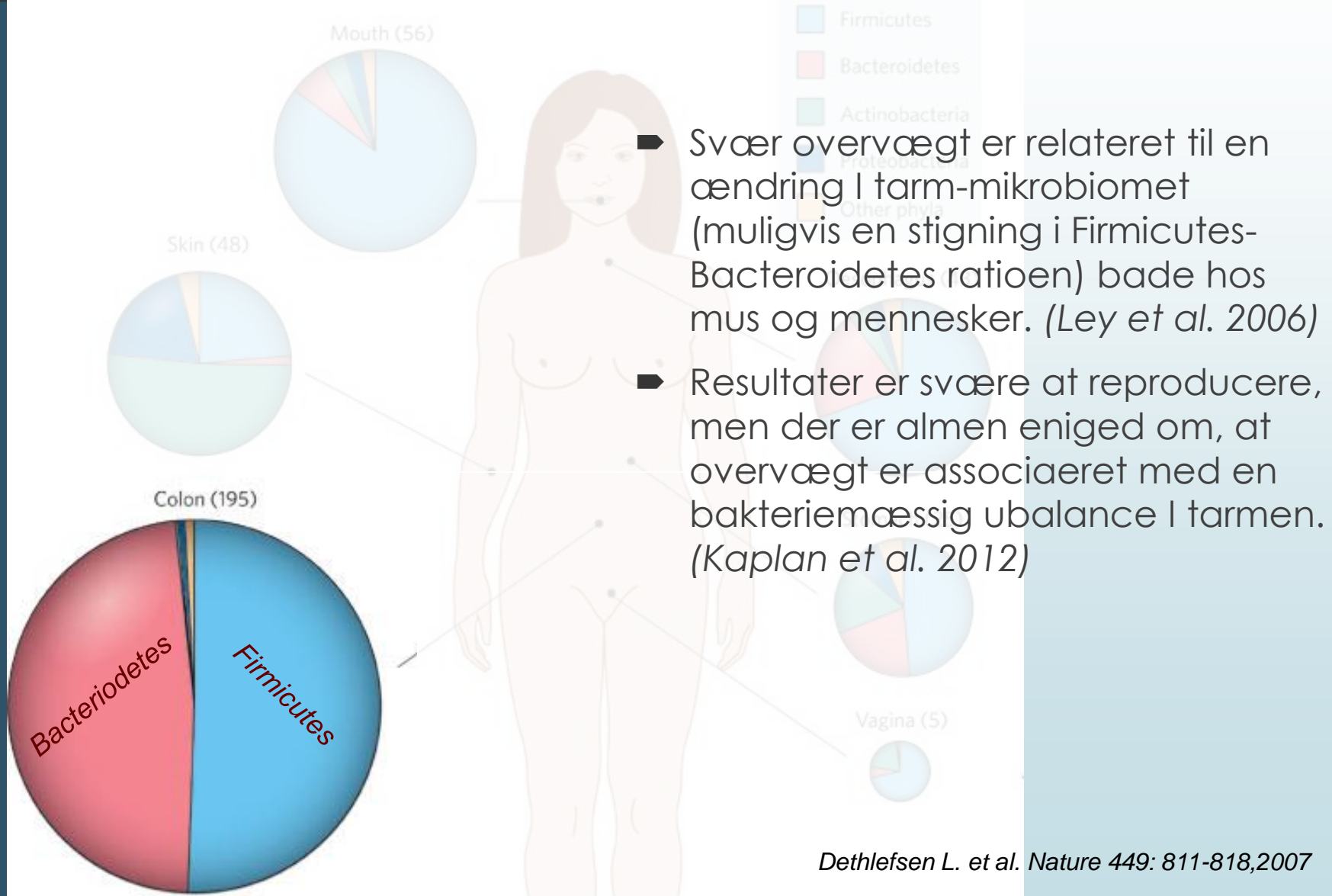
- ▶ Studier af transplanterede **kim-frie mus** muliggør udelukkelsen af mange af de fejlkilder der er ved studier på mennesker. Det har medført identificeringen af specifikke mikrobielle sammensætninger og aktiviteter som er kausalt relateret til overvægt (*Turnbaugh et al., 2008; Ridaura et al., 2013; Goodrich et al., 2014*).

Gen-katalog for tarm-mikrobiomet



- 3.3 millioner bakterielle gener
- = 150 gange så mange som i det humane genom
- Fra en kohorte på 124 Eropæere (DK + Spanien)
- Sammenlignelige med individer fra USA + Japan

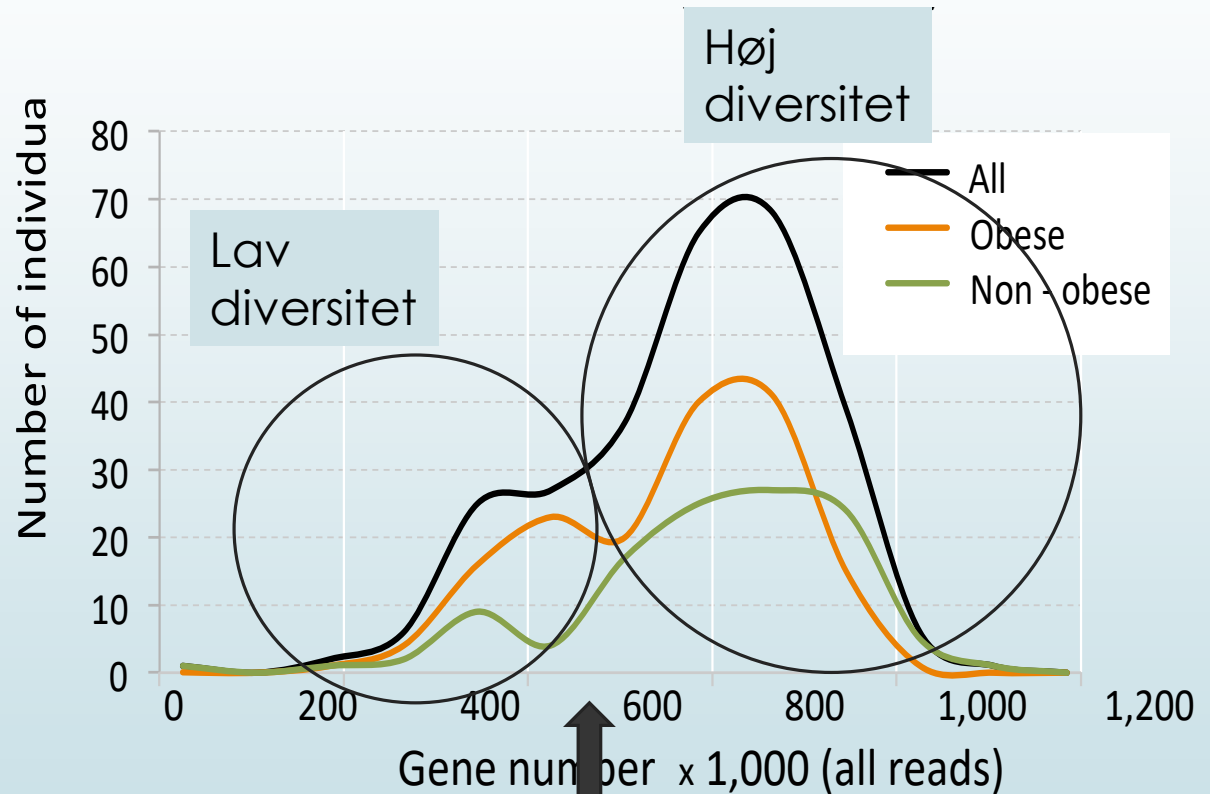
Hvem, hvad, hvor?



Diversiteten af tarmbakterierne er relateret til metabolisk sundhed

Individer med høj diversitet:
640.000 gener

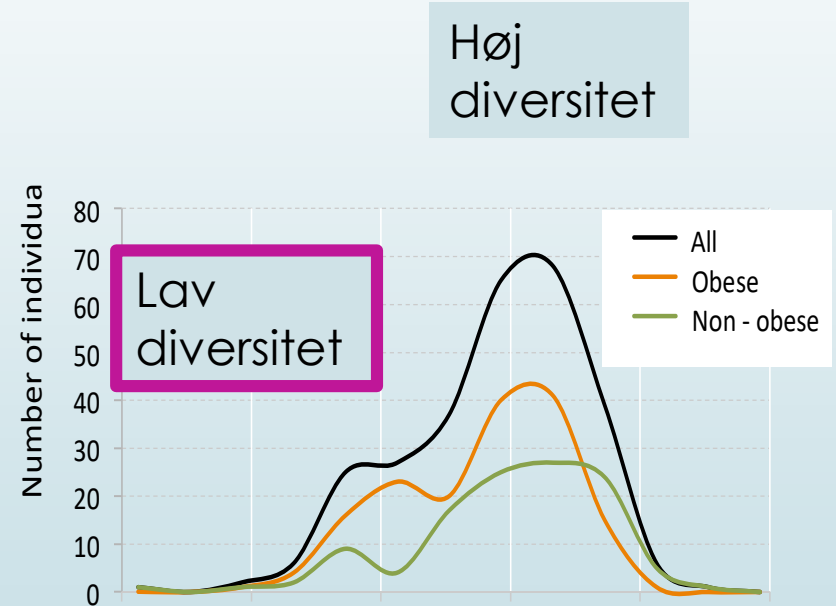
Individer med lav diversitet:
380.000 gener



480.000 gener

Individer med **lav diversitet** er mere insulinresistente og tegn til 'low-grade inflammation'

BMI	↑
Fedt %	↑
Insulinresistens (HOMA-IR)	↑
Triglycerider	↑
HS-CRP	↑
FFA	↑
Adiponectin	↓



A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes

Junjie Qin^{1*}, Yingrui Li^{1*}, Zhiming Cai^{2*}, Shenghui Li^{1*}, Jianfeng Zhu^{1*}, Fan Zhang^{3*}, Suisha Liang¹, Wenwei Zhang¹, Yuanlin Guan¹, Dongqian Shen¹, Yangqing Peng¹, Dongya Zhang¹, Zhuye Jie¹, Wenxian Wu¹, Youwen Qin¹, Wenbin Xue¹, Junhua Li¹, Lingchuan Han³, Donghui Lu³, Peixian Wu³, Yali Dai³, Xiaojuan Sun², Zesong Li², Aifa Tang², Shilong Zhong⁴, Xiaoping Li¹, Weineng Chen¹, Ran Xu¹, Mingbang Wang¹, Qiang Feng¹, Meihua Gong¹, Jing Yu¹, Yanyan Zhang¹, Ming Zhang¹, Torben Hansen⁵, Gaston Sanchez⁶, Jeroen Raes^{7,8}, Gwen Falony^{7,8}, Shujiro Okuda^{7,8}, Mathieu Almeida⁹, Emmanuelle LeChatelier⁹, Pierre Renault⁹, Nicolas Pons⁹, Jean-Michel Batto⁹, Zhaoxi Zhang¹, Hua Chen¹, Ruifu Yang^{1,10}, Weimou Zheng¹, Songgang Li¹, Huanming Yang¹, Jian Wang¹, S. Dusko Ehrlich⁹, Rasmus Nielsen⁶, Oluf Pedersen^{5,11,12}, Karsten Kristiansen^{1,13} & Jun Wang^{1,5,13}

- Svær overvægt og type 2 diabetes er relateret til:
 - Dysbiose i tarm-mikrobiota (ensartethed i tarmbakteriesammensætningen)
 - Nedsat funktion (færre butyrat-producerende bakterier)
 - og diversiteten af bakterier i menneskets tarm.

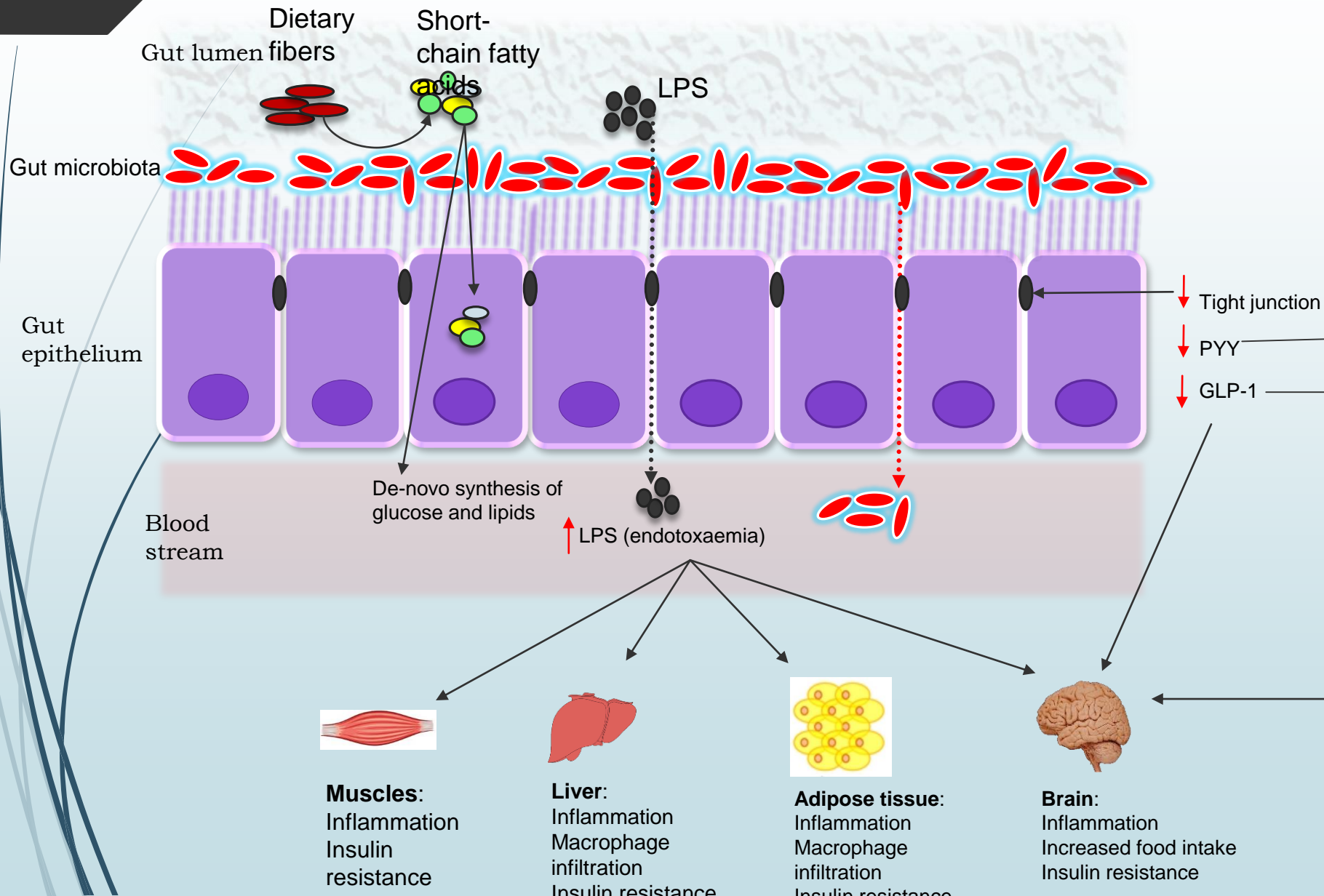
Kilder:

Ley RE et al. *Microbial ecology: Human gut microbes associated with obesity*. *Nature* 2006;444:1022–1023.

Turnbaugh et al. *A core gut microbiome in obese and lean twins*. *Nature* 2009;457:480–484.

Qin et al. *A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes*. *Nature* 2012;490:55–60.

Tarm-mikrobiomet og værts-stofskiftet



Dobbel-blindet RCT

FIGURE 1. OVERWEIGHT AND OBESITY

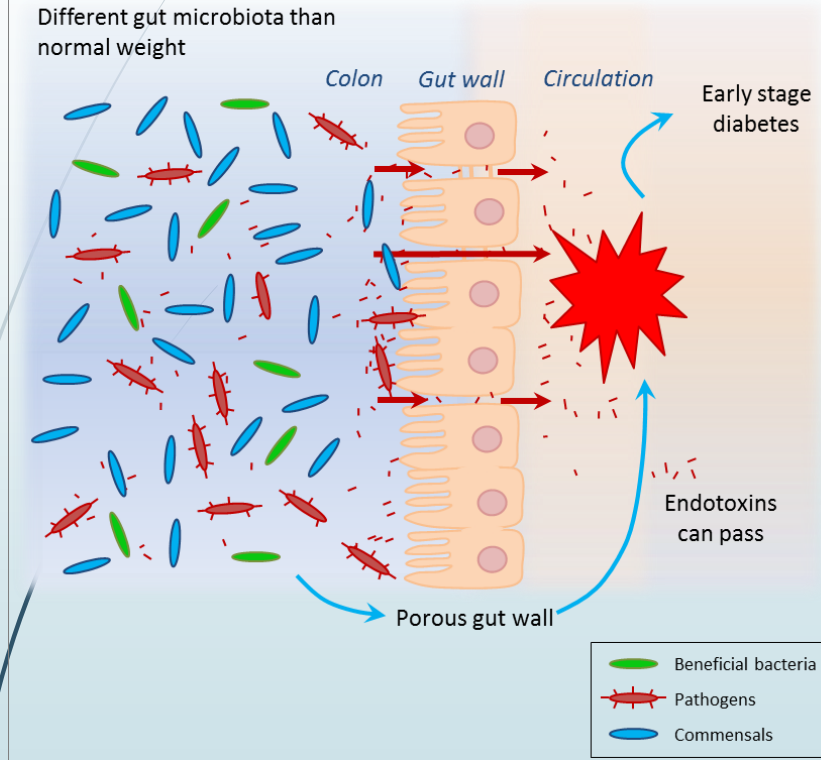
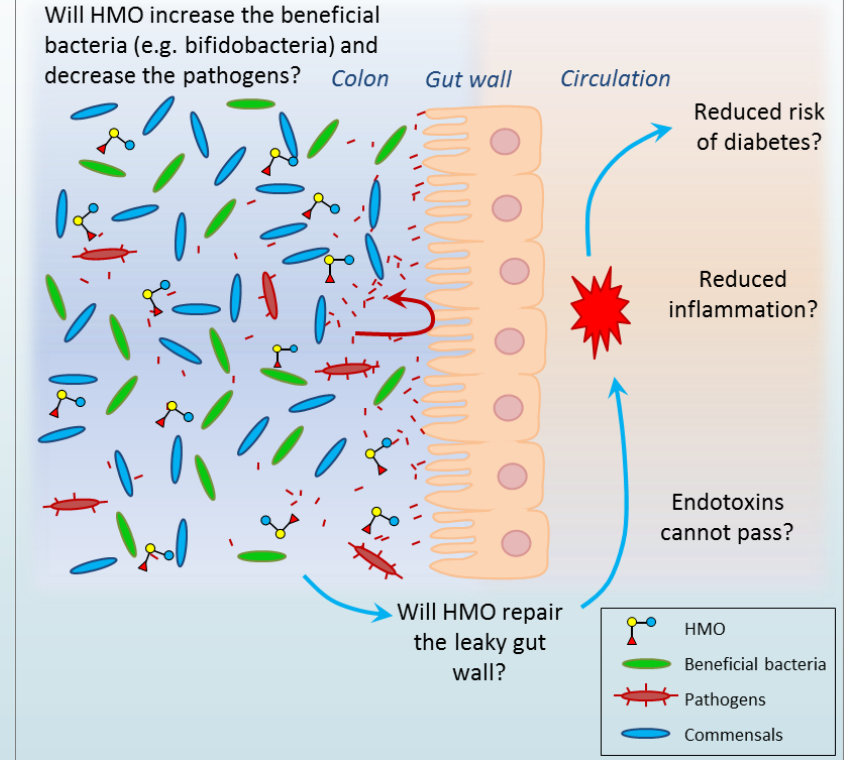
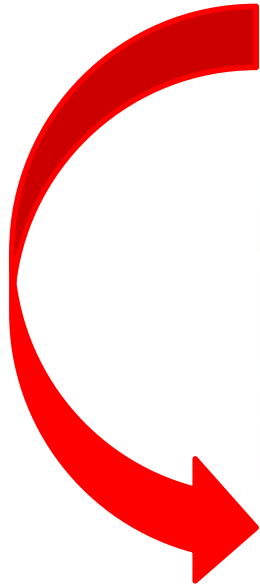
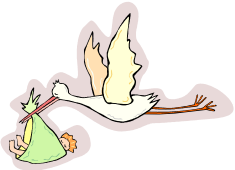


FIGURE 2. WHAT WE WANT TO INVESTIGATE



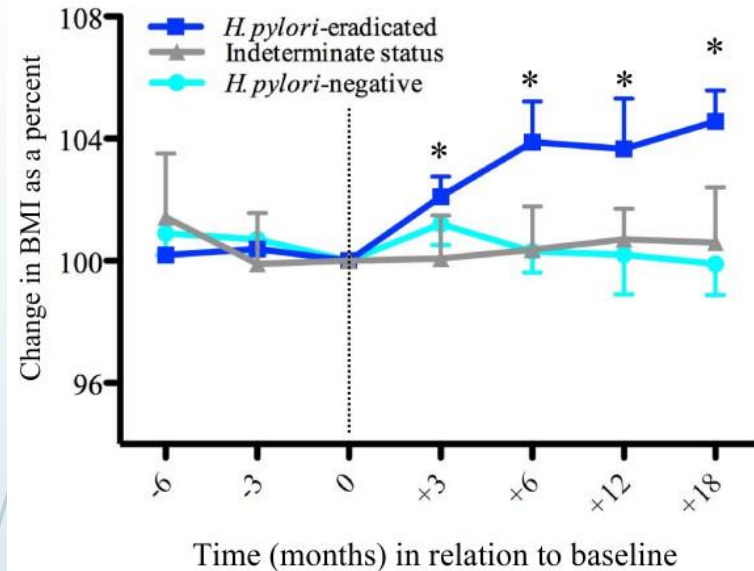


Kausalitet?

Antibiotika

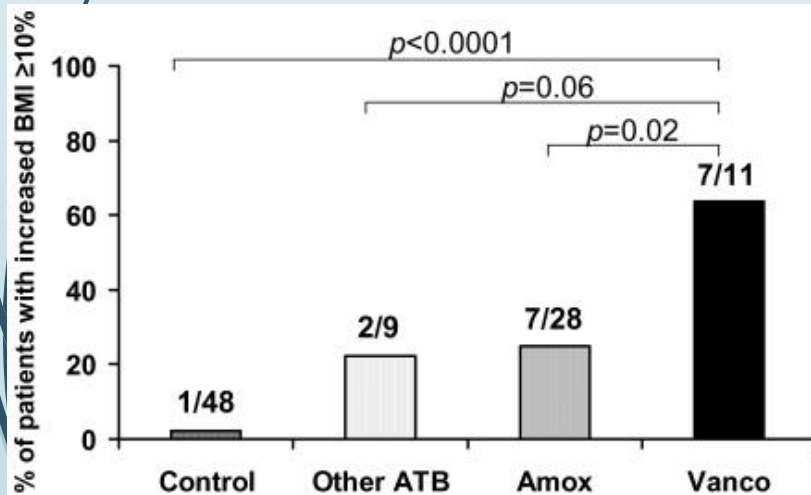


Vægtøgning efter antibiotika



BMI samt leptin og ghrelin koncentrationer postprandialt ændres signifikant efter $H. pylori$ eradikationsbehandling

BMC Gastroenterol., 2011; 11: p37



Vægtøgning efter 6 ugers week intravenøs behandling med vancomycin + gentamycin for infektiøs endocarditis

Thuny et al. Plos One, 2010; 5 p e9074

Antibiotika tidligt i livet øger risiko for overvægt i barnealderen



International Journal of Obesity (2011) 35, 522–529
© 2011 Macmillan Publishers Limited All rights reserved 0307-0565/11
www.nature.com/ijo

PEDIATRIC ORIGINAL ARTICLE

Childhood overweight after established microbiota: the role of delivery mode, pre-pregnancy weight and early administration of antibiotics

TA Ajslev, CS Andersen, M Gamborg, TIA Sørensen and T Jess

Antibiotika i de første 6 levemåneder -> øget risiko for overvægt blandt børn af normalvægtige mødre.



International Journal of Obesity (2013) 37, 16–23
© 2013 Macmillan Publishers Limited All rights reserved 0307-0565/13
www.nature.com/ijo

PEDIATRIC ORIGINAL ARTICLE

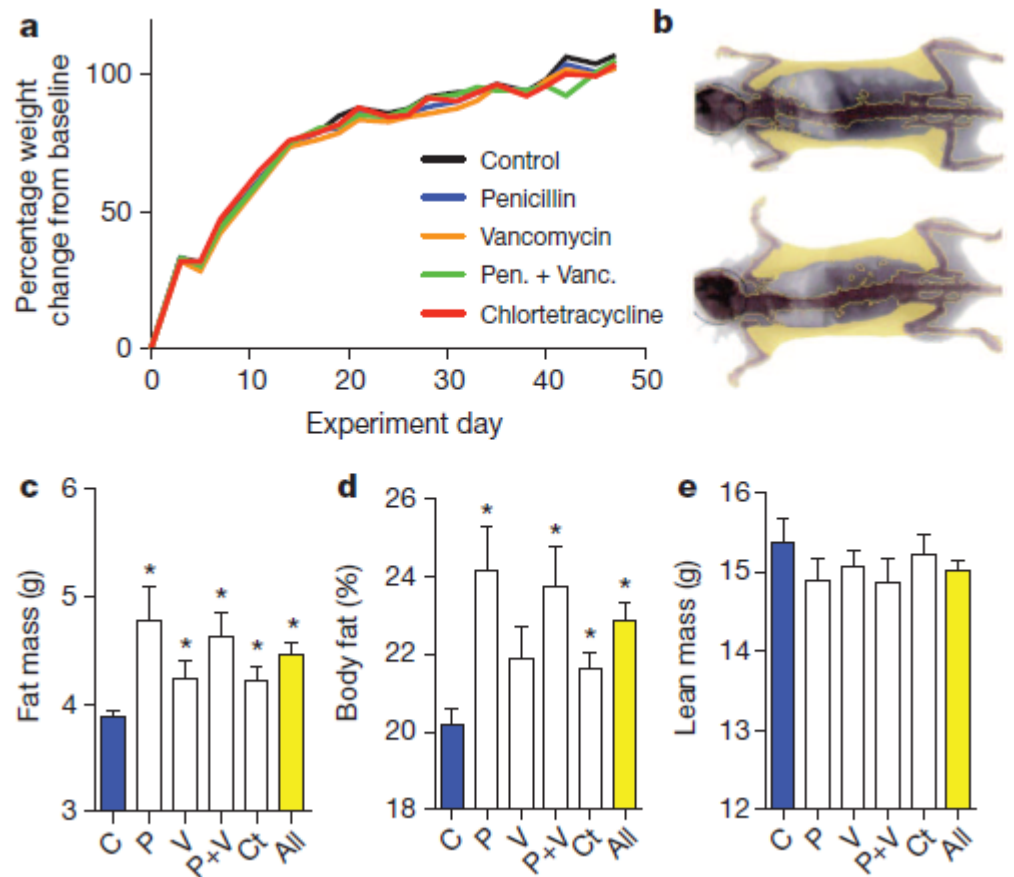
Infant antibiotic exposures and early-life body mass

L Trasande^{1,2,3}, J Blustein^{3,4}, M Liu², E Corwin³, LM Cox⁵ and MJ Blaser^{4,5}

Antibiotika i de første 6 levemåneder -> øget risiko for overvægt i alderen 10 – 38 måneder.

Antibiotika

- Antibiotikak af high-fat-c
- Forsøg med antibiotikak signifikant a inducerer sv



Kilder:

Cho et al. Antibiotics in... adiposity. *Nature* 2012;488:621–626.

Cox et al. Altering the intestinal microbiota during a critical developmental window has lasting metabolic consequences. *Cell* 2014;158:705–721.

Antibiotika - mennesker

- Det lader til, at antallet af antibiotiske behandlinger i den tidlige barnealder er korreleret til ændringen i tarmbakteriesammensætningen.
- 979 børn
- Follow-up ved 10 års-alderen viste øget vægt hvis:
- Alder 0-6 måneder: AB \geq 1 behandling
- Før 2-års alderen: AB \geq 2 behandlinger

Kilde:

Mbakwa et al. *Early Life Antibiotic Exposure and Weight Development in Children. Pediatr* 2016;176:105-13)



Antibiotika

- Efter endt antibiotikabehandling var tarmbakteriesammensætningen i musene i stand til at vende tilbage til sit oprindelige udgangspunkt, men den metaboliske fænotype persisterede.
- Det antyder, at tarmbakteriesammensætningen tidlig i livet er en del af metabolisk programmering

Kilde: Cox et al. Altering the intestinal microbiota during a critical developmental window has lasting metabolic consequences. Cell 2014;158:705–721.



Tarm-mikrobiomet og overvægt

- ▶ Et studie på tvillinger diskordante for overvægt har vist, at inokulation af fæces i normalvægtige kim-frie mus resulterer i hurtig udvikling af overvægt i de mus der fik fæces fra tvillingen med overvægt.
- ▶ Når musene med normal vægt er i same bur som dem med overvægt - grundet deres koprofagiske natur - så stopper den eksessive vægtudvikling hos musene med overvægt og deres tarm-mikrobiom antager en sammensætning som normalvægtig.

Kilde: Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. Science 2013;341:1241214.



Tarm-mikrobiomet og overvægt

- ▶ På trods af diskrepans mellem studier af hvilke bakterie-phyla der associerer med overvægt, så synes de vigtigste at være:
 - ▶ Bifidobacteria (lav hos børn med overvægt)
 - ▶ Escherichia coli (høj hos børn med overvægt)
 - ▶ Bifidobacteria (høje koncentrationer) virker beskyttende mod overvægt i både barndom (*Kalliomäki, 2008*) og voksenalder (*Angelakis, 2012*).

Kilde: Gao X, Jia R, Xie L, et al. Obesity in school-aged children and its correlation with gut E. coli and Bifidobacteria: A case-control study. BMC Pediatr 2015;15:64.



Tarm-mikrobiomet og overvægt

- ▶ Hos 300 Danske 1-3-årige børn var vægtøgning positivt associeret med forekomsten af butyrat-producerende bakterier fra Firmicutes phylum og negativt korreleret med forekomsten af Enterobacteriaceae.
- ▶ Ydermere, når Firmicutes er dominant, så er epigenetiske mytheleringer af tarmbakteriegenerne korreleret til en øget risiko for CVD gennem en påvirket lipid-metabolisme, overvægt og inflammation.

Kilder:

Bergström et al. Establishment of intestinal microbiota during early life: A longitudinal, explorative study of a large cohort of Danish infants. *Appl Environ Microbiol* 2014;80: 2889–2900.

Kumar et al. Gut microbiota as an epigenetic regulator: Pilot study based on whole-genome methylation analysis. *mBio* 2014;5. pii: e02113-14.

Kan bakteriesammensætningen forbedres?



Tarmbakterie-baserede behandlingsmåder

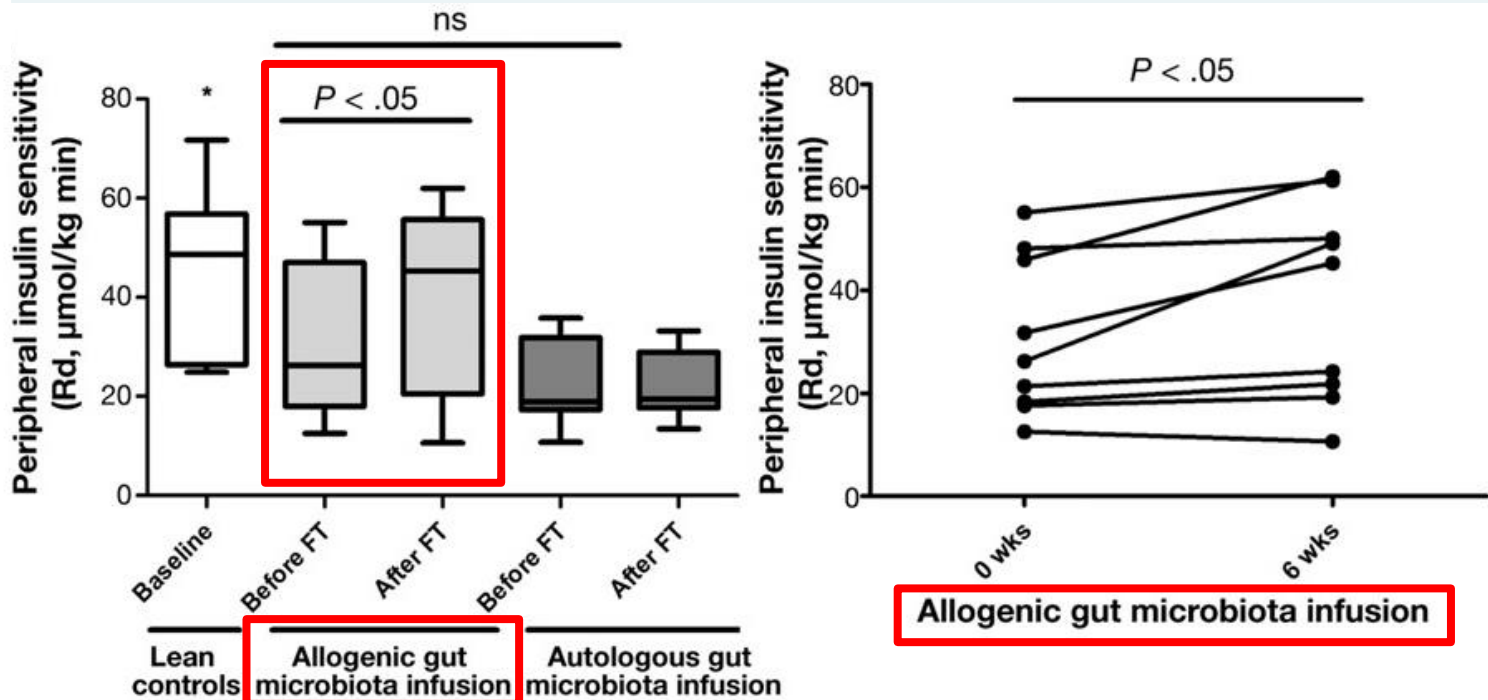


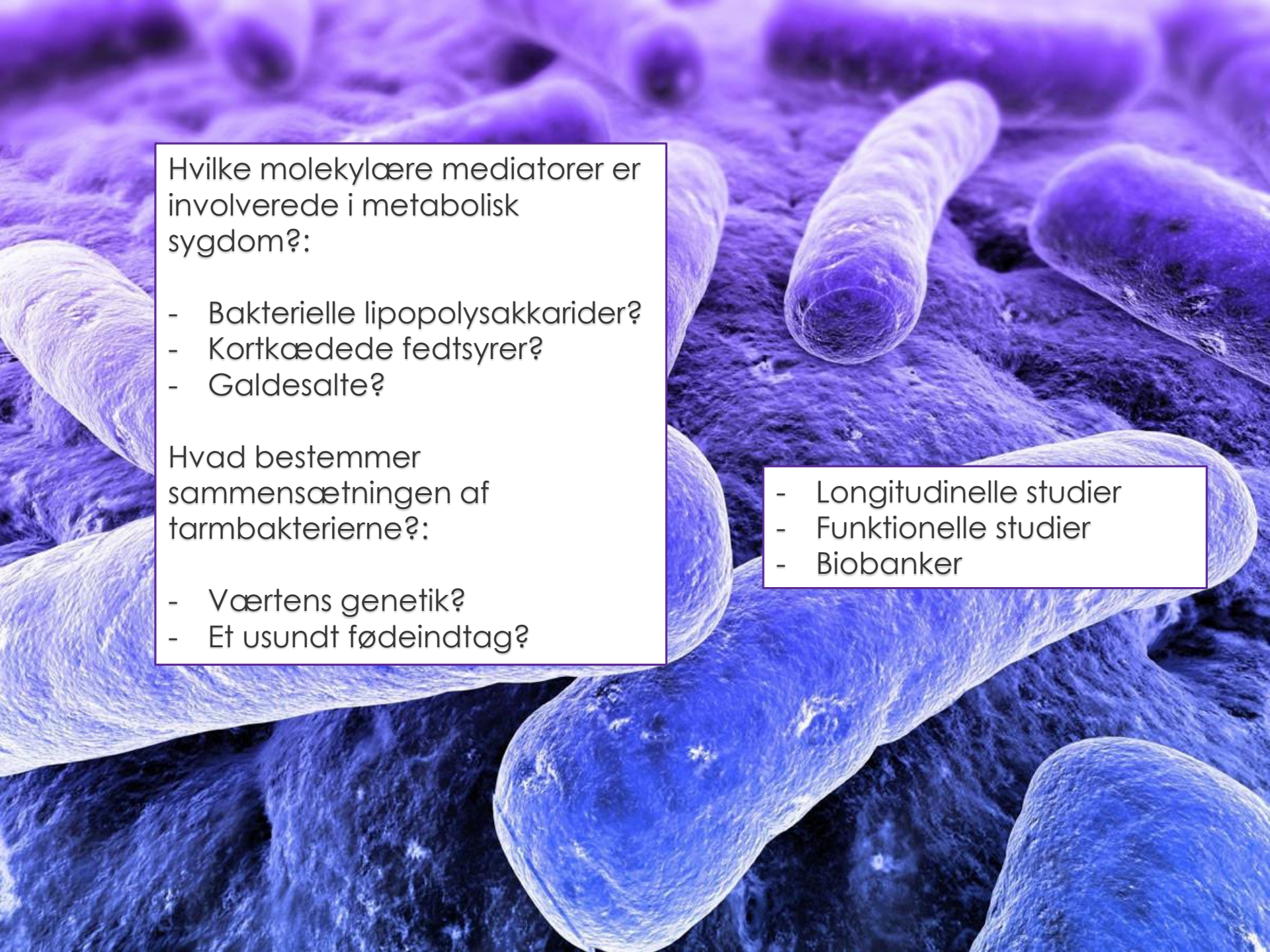
- **Fæces-transplantation** fra normalvægtige til overvægtige voksne har vist sig at forbedre insulinfølsomhed og lipidstofskiftet (Vrieze, *Gastroenterology* 2012), men langtidseffekterne er endnu ukendte.
- **Præbiotika** (ufordøjelige kostfibre = næring til probiotika)
- **Probiotika** (levende mikroorganismer der er sundhedsfremmende)

Kilde: Khan MT, Nieuwdorp M, Baückhed F. Microbial modulation of insulin sensitivity. *Cell Metab* 2014;20:753–760.

Fæces Tx fra normalvægtige forbedrer insulinfølsomheden

- 9 tx med fæces fra normalvægtige donorer (allogen)
- 9 tx med fæces fra dem selv (autolog)



A scanning electron micrograph (SEM) showing a dense population of rod-shaped bacteria. The bacteria are oriented in various directions, some appearing as long, thin filaments and others as shorter, thicker rods. The surface of the bacteria shows fine, longitudinal ridges and grooves, giving them a textured appearance. The background is a complex, interconnected network of similar structures, suggesting a biofilm or a high concentration of these organisms.

Hvilke molekulære mediatorer er involverede i metabolisk sygdom?:

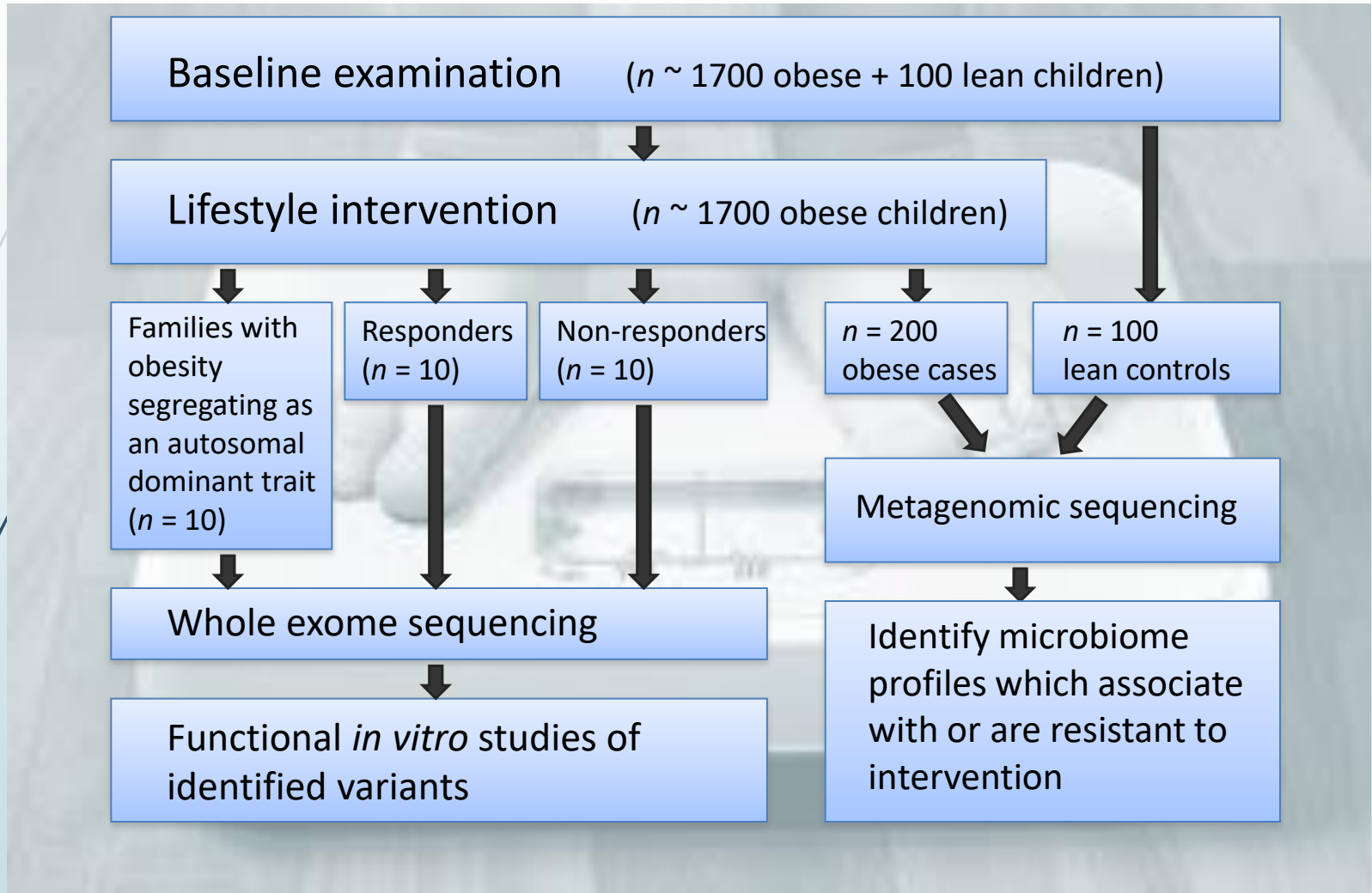
- Bakterielle lipopolysakkarider?
- Kortkædede fedtsyrer?
- Galdesalte?

Hvad bestemmer sammensætningen af tarmbakterierne?:

- Værtens genetik?
- Et usundt fødeindtag?

- Longitudinelle studier
- Funktionelle studier
- Biobanker

TARGET - The impact of our genomes on individual treatment response in obese children





Perspektivering



- ▶ Fremtidige forskningsresultater kan muligvis medvirke til udviklingen af nye profylaktiske og behandlingsmæssige strategier for overvægt i barnealderen.
- ▶ ...duodenale fæces-infusioner
- ▶ eller
- ▶ dagligt supplement til vores komplekse bakterielle økosystem i en anaerob kapsel...??

- ▶ Synbiotika
- ▶ Sund, fiberrig kost



Velbekomme!