

Ilek. Magda Fraszczyk-Tousty

Ocena bariery jelitowej u dzieci do 2 roku życia w oparciu o stężenie krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych

STRESZCZENIE

Wstęp: Bariera jelitowa składa się mikrobioty jelitowej, warstwy śluzu, komórek nabłonkowych, komórek układu immunologicznego, jelitowego układu nerwowego i drobnych naczyń krwionośnych. Jednym z kluczowych i najbardziej dynamicznych elementów bariery jelitowej jest mikrobiota jelitowa i produkowane przez nią metabolity. W skład mikrobioty jelitowej wchodzi wiele mikroorganizmów takich jak bakterie (głównie beztlenowe), grzyby i wirusy. Proces kształtowania się mikrobioty jelitowej trwa do około drugiego roku życia. Mikrobiota jelitowa przekształca składniki diety, w tym makro- i mikroelementy, błonnik i polifenole, w szereg metabolitów, w tym krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (SCFA), pochodne aminokwasów i witaminy. SCFA funkcjonują jako wolne kwasy i nie wymagają wiązania z białkami. Są produkowane w bliższym odcinku jelita grubego na drodze fermentacji beztlenowej. Podstawowymi krótkołańcuchowymi kwasami tłuszczowymi są kwas octowy, propionowy i masłowy. Wśród SCFA najwięcej jest kwasu octowego, następnie kwasu propionowego i masłowego. SCFA w ok. 95% zostają wchłonięte z przewodu pokarmowego, a pozostała ilość jest wydalana z kałem. W przewodzie pokarmowym SCFA, a szczególnie kwas masłowy, pobudzają proliferację komórek nabłonkowych jelit, działają miejscowo przeciwzapalnie oraz nasilają produkcję śluzu, regulują gospodarkę węglowodanową. Mogą wpływać na mózg bezpośrednio przechodząc przez barierę krew-mózg. Większe stężenie kwasu masłowego lub propionowego w kale związane jest z otyłością czy nadciśnieniem tętniczym. SCFA pełnią w organizmie wiele pożytecznych funkcji, między innymi regulują perystaltykę jelit, przyspieszają regenerację nabłonka jelitowego oraz sprzyjają kolonizacji jelit pożytecznymi bakteriami poprzez obniżenie jego pH. SCFA ze względu na różnorodność funkcji pełnionych w organizmie mogą odegrać istotną rolę w zwalczaniu chorób. Wiedza na temat kótkołańcuchowych

kwasów tłuszczowych u małych dzieci oraz ich roli w organizmie, a także możliwym wpływie na patogenezę chorób nie jest do końca znana.

Cel pracy: Celem pracy była ocena wpływu wybranych czynników ze strony matki (BMI, przyrost masy ciała w ciąży, antybiotykoterapia, sposób porodu) i ze strony dziecka (płeć, masa ciała, rodzaj karmienia) na stan bariery jelitowej poprzez ocenę stężenia krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych w stolcu dzieci do 2 roku życia.

Materiał i metody: Prezentowana rozprawa doktorska powstała jako kontynuacja badań nad barierą jelitową, które zostały przeprowadzone u 100 zdrowych, donoszonych noworodków urodzonych o czasie w Klinice Położnictwa, Ginekologii i Neonatologii Samodzielnego Publicznego Szpitala Klinicznego nr 2 Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie oraz u ich matek. Porody w 37% (n=32) przypadkach odbyły się drogami natury, a w 63% (n=54) przez cięcie cesarskie. Noworodki płci męskiej stanowiły 54% (n=46) badanej populacji, a noworodki płci żeńskiej 46% (n=40). Urodzeniowa masa ciała mieściła się w zakresie 2140 - 4960g. Rodzące zakwalifikowane do badania były zdrowe, z niepowikłanym przebiegiem ciąży poza infekcjami, w tym zakażeniami dróg moczowych. W celu wykluczenia z badania chorych infekcyjnie noworodków, u każdego dziecka przeprowadzono badanie podmiotowe i przedmiotowe, a także oznaczono stężenie parametrów stanu zapalnego (CRP, Il-6) we krwi pępowinowej. Następnie u noworodków pobierano smółkę, a kolejne próbki kału pobierano w siódmym dniu życia oraz w pierwszym, szóstym, dwunastym i dwudziestym czwartym miesiącu. Za pomocą chromatografii gazowej analizowano stężenia następujących kwasów tłuszczowych: octowego (C2:0), propionowego (C3:0), masłowego (C4:0), masłowego rozgałęzionego (C4:0 i), masłowego liniowego (C4:0 n). Do obliczeń statystycznych użyto programu Statistica ver. 13 oprogramowanie (StatSoft, Polska). Zastosowano 5% poziom istotności.

Wyniki: Wykazano, że całkowite stężenie SCFA w próbkach stolca dzieci wzrastało od urodzenia (próbka smółki) do 12 miesiąca życia. U dzieci matek, które w czasie ciąży otrzymywały antybiotyki, stwierdzono istotnie statystycznie wyższe stężenie kwasu octowego, kwasu propionowego oraz sumy krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych w smółce, a w wieku 6 miesięcy stężenie tych kwasów było istotnie niższe. Obserwowano, że stężenie kwasu masłowego było istotnie wyższe do 1. miesiąca życia u dzieci, które były urodzone przez cięcie cesarskie. Stężenie kwasu propionowego w 1. miesiącu życia oraz stężenie kwasu masłowego i całkowitego stężenia SCFA w 12. miesiącu życia było większe u dzieci karmionych sztucznie. U dzieci urodzonych siłami natury, które były karmione

mieszkanką modyfikowaną stwierdzono wyższe stężenie kwasu masłowego liniowego, octowego i sumy wszystkich SCFA w wieku 12 miesięcy. Wyższy poziom kwasu masłowego obserwowano u dzieci matek z prawidłowym BMI przed ciążą i u tych, które miały prawidłowy przyrost masy ciała w czasie ciąży. U dzieci w wieku 6 miesięcy, które były urodzone z masą ciała \geq 85. centyla było wyższe stężenie kwasu masłowego liniowego i sumy stężenia kwasu masłowego. U dziewczynek w wieku 24 miesięcy stężenie kwasu octowego było wyższe niż u chłopców.

Wnioski:

1. Uzyskane wyniki wskazują na dynamiczne zmiany stężenia SCFA w stolcu dzieci w pierwszym roku życia, po czym następuje stabilizacja i uzyskane stężenie jest zbliżone do wartości obserwowanych u dorosłych, co wskazuje na istotną rolę pierwszych lat życia w rozwoju funkcji metabolicznej mikrobioty.
2. Badane czynniki takie jak przyjmowanie antybiotyków w ciąży, sposób porodu, masa ciała przed ciążą i zmiany masy ciała w ciąży oraz sposób karmienia, masa i płeć dzieci w różny sposób wpływały na profil i stężenie SCFA.
3. Z uwagi na dynamiczne i nie zawsze spójne zmiany aktywności metabolicznej mikrobioty w pierwszych dwóch latach życia ocena funkcjonowania bariery jelitowej w oparciu o stężenie krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych jest niemożliwa.