

Hvorfor har vi tykktarm?

Tykktarmen er et aktivt metabolsk organ og spiller en avgjørende rolle i nedbrytningen av komplekse karbohydrater. Denne funksjonen er livsviktig for planteetende dyr og kan ha stor klinisk betydning for mennesker. Forstyrrelser i tykktarmens metabolisme er trolig undervurdert som årsak til sykdommer både i og utenfor mage-tarm-systemet. Kunnskap om næringsutvekslingen i kroppens fermenteringsorgan kan gi bedre sykdomsforståelse og behandlingsmuligheter for en rekke lidelser.

Jørgen Valeur

jorgen.valeur@med.uib.no

Arnold Berstad

Seksjon for gastroenterologi

Institutt for indremedisin

Universitetet i Bergen

Haukeland Universitetssykehus

5021 Bergen

Tykktarmen fremtrer i mange sammenhenger som et lite attraktivt organ, og colofysiologi blir selv i større læreverker behandlet relativt overflatisk. Tykktarmen rommer en omfattende bakterieflora (1) og har flere funksjoner enn å redusere vanninnholdet i avføringen. Nedbrytning av tungt fordøyelige næringsstoffer er blant tarmbakterienes fremste oppgaver, og kanskje hovedgrunnen til at vi på et eller annet utviklingsstadium valgte å alliere oss med dem.

Mikrobenes bidrag til fordøyelsen

Ulike arter løser problemet med å fordøye maten på forskjellige måter, og dette avspeiler seg i de indre organers oppbygning og funksjon. «Vis meg din tarmkanal og jeg skal si deg hva du bør spise,» kunne man kanskje sagt (fig 1). Dyr som spiser mye plantepolysakkarid, overlater store deler av fordøyelsen til bakteriene, og kan faktisk dø hvis de behandles med antibiotika. Planteetere har derfor enten et ekstra fermenteringskammer foran magesekken (drøvtyggere som ku, sau og geit) eller en svært stor tykktarm (enmagede planteetere som hest, elefant og ape). Fordelen med et flermagesystem er at mikrobenes som «føres opp» i formagene senere kan fordøyes i tynntarmen; et næringstillegg som enmagede planteetere går glipp av. For å bøte på dette praktiserer en del enmagede planteetere (spesielt haredyr) koprofagi – «å spise ekskrementer». Dette foregår vesentlig om natten og gir et viktig tilskudd av blant

annet B-vitaminer. Kun ekskrementer med opphav i coecum spises, og disse har en annen konsistens og farge enn den vanlige avføringen. Kjøttetere, som hunder, har svært kort tykktarm, mens altetere, som mennesker, befinner seg et sted mellom rene planteetere og rene kjøttetere hva angår fermenteringsorganets størrelse.

Bakteriene deltar aktivt i nedbrytning av næringsstoffer som ikke blir tatt opp i tynntarmen, og forsyner derved verten med energi som ellers ville gått tapt. Hvordan foregår dette?

Fermentering

Både fett og proteiner tas godt opp i tynntarmen; fett bedre enn proteiner. Mono- og disakkarider absorberes nærmest fullstendig, med unntak av laktose ved laktase-mangel og enkelte andre sukkerstoffer. Stivelse spaltes av amylase i spytt og/eller fra bukspyttkjertelen, og 80–98 % absorberes i tynntarmen. Det som passerer ufordøyd over til tykktarmen – den fysiologiske malabsorpsjon – er derfor stort sett komplekse karbohydrater. Dette inkluderer resistent stivelse, samt det vi gjerne kaller fiber. Diettfiber deles tradisjonelt inn i to grupper: Vannløselig fiber (strukturfiber), som passerer ufordøyd og ufermentert gjennom hele tarmsystemet, og vannløselig fiber (geldannende fiber), som blir fermentert i colon. Man regner med at bakteriene i tykktarmen sammenlagt spiser 60–80 g karbohydrater per døgn.

Bakteriene metaboliserer karbohydrater i fravær av oksygen (anaerobt), og prosessen kalles fermentering eller gjæring. Fermenteringslæren – zymologi eller zymurgi – ble grunnlagt av Louis Pasteur, da han fikk i oppdrag av Napoleon III å hjelpe bøndene med å forbedre vinkvaliteten. Han oppdaget at vinen ble forringet ved mikrobiell gjæring, og at mikroorganismer kunne drepes ved kortvarig oppvar-

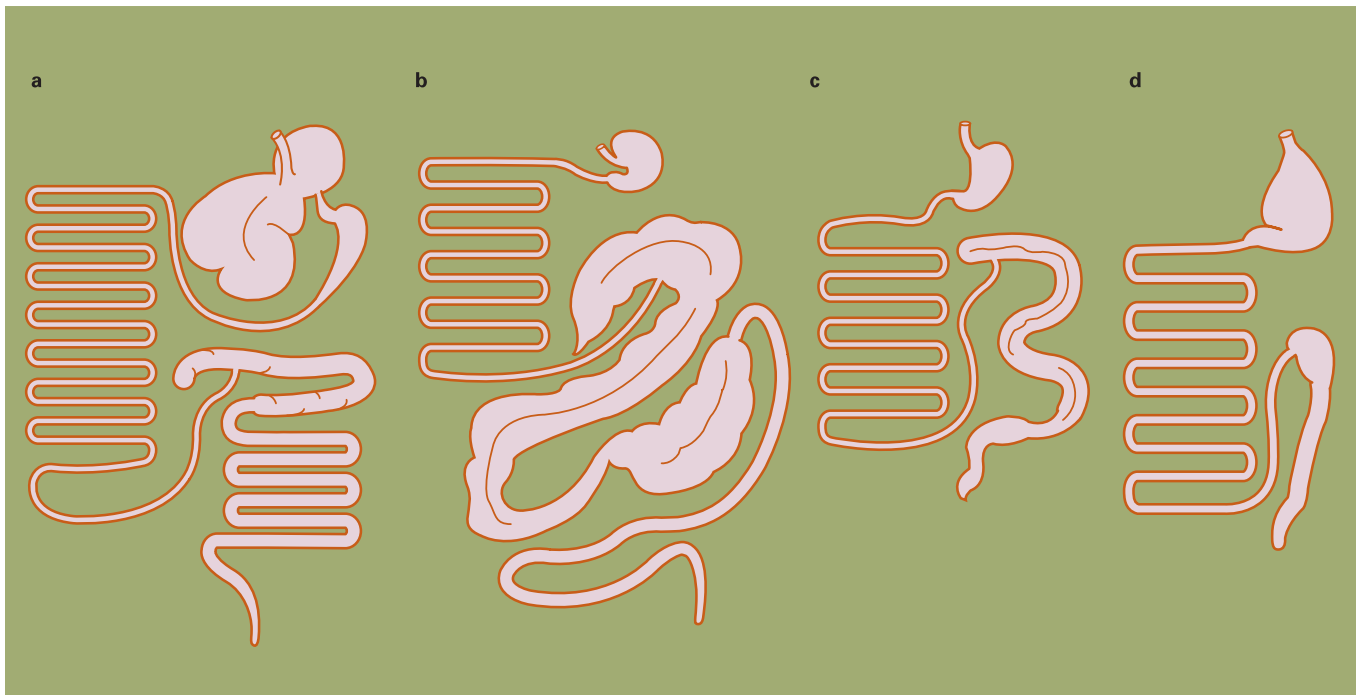
ming (i dag kalt pasteurisering). Ved bakteriell fermentering av karbohydrater i tykktarmen dannes både gasser (H_2 , CO_2 , CH_4) og flyktige eller kortkjedede fettsyrer. Tarmgass er tidligere omtalt i Tidsskriftet (2) – kortkjedede fettsyrer har en rekke interessante biologiske effekter som blir beskrevet her.

Kortkjedede fettsyrer

Kortkjedede fettsyrer – acetat, propionat og butyrat – dannes overveiende i coecum, der både substrattilgangen og fermenteringskapasiteten er størst. Produksjonen bidrar her til en lokal surgjøring av lumen (pH 5–6), og trolig er denne «syrelåsen» viktig for å motvirke vekst av patogene tarmbakterier. Interessant nok brukes dette prinsippet også i landbruket, for å konservere gress ved ensilering. Fettsyrene absorberes lett og nesten fullstendig (95 %), og kun små mengder (15–20 mmol/døgn) blir normalt skilt ut med avføringen.

Avhengig av kostens sammensetning vil de kortkjedede fettsyrene kunne bidra med rundt 200 kcal/døgn og dermed dekke 5–10 % av vårt daglige energibehov. Til sammenlikning har man anslått at mikrobielle fermenteringsprodukter dekker hele 60–90 % av energibehovet hos drøvtyggere og 30–40 % hos enmagede planteetere. Ikke minst er tykktarmens evne til å berge energi fra malabsorberte karbohydrater viktig for pasienter med korttarmsyndrom, og som tommelfingerregel er den kritiske lengden for tynntarm med og uten tykktarm henholdsvis 0,5 m og 1,5 m. Interessant i denne sammenheng er også funnet av en såkalt fedmeassosiert bakterieflora (3, 4). Det er nylig vist at en Firmicutes-dominert flora, som er vanligere hos fete enn hos slanke, har større evne til å ekstrahere kalorier fra maten enn en Bacteroidetes-dominert flora. De kortkjedede fettsyrene har dessuten stor betydning for ernæring av colonepitlet, ikke minst butyrat, som er anslått å dekke hele 70 % av colonepitletcellenes energibehov. Svikt i butyratmetabolismen er foreslått som mulig årsak til inflammatorisk tarmsykdom.

Produksjon og absorpsjon av kortkjedede fettsyrer utgjør en viktig mekanisme for å motvirke diaré. Ikke bare vil danning og opptak av fettsyrene bidra til redusert osmotisk virkning av uabsorberte karbohydrater i tarmlumen, men de har også en direkte stimulerende effekt på colonepitletcellenes absorpsjon av elektrolytter og vann. Hvis



Figur 1 Fordøyelsessystemet hos ulike pattedyr. Fermentering skjer hos drøvtyggere (a – saue) vesentlig i formagesystemet, mens enmagede planteetere (b – ponni) har svært stor tykktarm. Colon er mindre hos altetere (c – menneske), og svært liten hos rene kjøttetere (d – hund)

substrattilførselen fra tynntarmen overskrider den cøkale fermenteringskapasiteten, vil det oppstå diaré. Dette prinsippet gjelder både ved tilstander der fermenteringssubstrater blir malabsorbert i tynntarmen (for eksempel ved laktasemangel, rask tynntarmspassasje eller eksessivt inntak av sukkeralkoholer) og der fermenteringskapasiteten av en eller annen grunn svikter (for eksempel etter bruk av antibiotika).

Det har vært skrevet mye om kostfiber og risiko for kolorektal kreft. Ikke minst har de gunstige effektene av butyrat vært i søkelyset. Merkelig nok har butyrat både en vekstfremmende effekt på normale colonepitelceller og en veksthemmende effekt på adenokarsinomceller, og dette er blitt omtalt som «butyratparadokset». De fleste studiene er imidlertid gjort *in vitro*, og flere kliniske studier er nødvendig for fastslå betydningen av kortkjedede fettsyrer ved kolorektal kreftutvikling.

Forråtnelse

Ikke bare karbohydrater, men også proteiner, peptider og aminosyrer kan fermenteres, og dette kalles gjerne forråtnelse. Man antar at 2–9 g proteiner malabsorberes i tynntarmen hver dag. I motsetning til karbohydratmetabolismen, som er mest uttalt i coecum, foregår proteinnedbrytningen vesentlig i distale deler av tykktarmen – trolig fordi bakterielle proteaser hemmes av sur pH. Flere av produktene som dannes ved bakteriell nedbrytning av proteiner er toksiske (ammoniakk, hydrogensulfid, aminer, fenoler, tioler og indoler) og har vært satt i sammenheng med utvikling av

både neoplasi og inflammasjon. Mikrobiell ureaseaktivitet bidrar også til danning av ammoniakk, ved spaltning av urinstoff. Ureasedannende bakterier kan være involvert ved leddgikt (5), og er kanskje en generell markør for en ugunstig eller «dårlig» flora (6).

Leveren spiller en sentral rolle i detoksifisering av giftstoffer fra tarmen, og leversvikt kan i verste fall gi hepatisk encefalopati. Hvorvidt bakteriefloraen er av betydning for denne sykdomsutviklingen er omdiskutert, men både antibiotika, probiotika og prebiotika er foreslått som behandlingsformer. Man har lenge brukt laktulose – et prebiotikum som blant annet senker luminal pH og derved «fanger» ammoniakk i ionisert og dårlig absorberbar form – men effekten er tvilsom.

Manipulering av bakteriefloraen

Probiotika og prebiotika er eksempler på funksjonelle matvarer, og slik «økologisk» behandling har åpenbart et marked. Flere steder i landet er det også etablert såkalte colonklinikker, som utfører tarmskylling. Det synes å være en utbredt folkelig oppfatning, kanskje spesielt hos britene, om at tykktarmsinnholdet er giftig og at forstoppelse er farlig. Slike teorier har imidlertid røtter langt tilbake i medisinen. Klysterbehandling ble utført allerede i det gamle Egypt, angivelig inspirert av at ibisfuglen ble antatt å gi seg selv rektalinfusjoner med sitt krumme nebb og vann fra Nilen. Både årelating og tarmskylling var lenge populære behandlinger i Europa, fremfor alt ved solkongens hoff. I nyere tid ble autointoksi-

kasjonsteorien aktualisert, ikke minst av russeren Élie Metchnikoff, som mente at toksiner i tarmen var årsaken til aldringsprosessene, og at disse kunne hemmes ved inntak av melk syrnet med *Bacillus bulgaricus*, og engelskmannen Sir William Arbuthnot Lane, som utførte kolektomi for kronisk intestinal stase. Sylvester Graham utviklet sitt Grahambrod i 1829, og John Harvey Kellogg patenterte sin cornflakes i 1891 – begge deler produkter tiltenkt behandling av obstipasjon. Kommersiell utnyttning av folks tarmplager er altså ikke et spesielt nytt fenomen.

Probiotika

At en normal tarmflora utgjør et viktig infeksjonsforsvar, illustreres ikke minst av den raske bedringen som kan oppnås når alvorlig *Clostridium difficile*-diaré behandles med avføringstransplantasjon (7). I særlig grad synes bakterier som produserer melkesyre, såkalte acidofile stammer (som *Lactobacillus* og *Bifidobacterium*), å beskytte mot patogene mikrober. Bruk av probiotika – produkter tilsatt levende bakterier med antatt helsefremmende virkning – har dokumentert effekt ved en del lidelser. Dagens praksis med å velge ut og tilsette bestemte avføringsbakterier i produkter som alle kan kjøpe, kan imidlertid ikke sies å være godt faglig fundert. Det er betenkelig, for det er ikke gitt at all bruk av probiotika bare er av det gode. Spesielt gjelder dette hos immunkompromitterte pasienter og premature barn, hvor tilfeller av sepsis er rapportert (8). Helt nylig har man vist at probiotikatilførsel

hos pasienter med alvorlig akutt pankreatitt faktisk øker dødeligheten (9).

Prebiotika

Tarmbakteriene formerer seg hurtig og tilpasser seg raskt endringer i kosten. Det er denne evnen til adaptasjon som utnyttes ved bruk av prebiotika – ikke-absorberbare, men fermenterbare næringsemner med selektivt stimulerende effekt på bestemte bakteriestammer. Fruktooligosakkarider og inulin er velkjente eksempler på prebiotika, men også andre karbohydrater kan fremme en god bakterieflora. Et interessant eksempel er faktisk laktose, som ved laktosemangel (hypolaktasi) blir malabsorbert i tynntarmen. Laktose stimulerer vekst av bakterier som danner betagalaktosidase, og denne mikrobielle laktasen synes å kompensere for vertens manglende evne til å spalte laktose. En bakterieflora som danner rikelige mengder betagalaktosidase ser ut til å beskytte mot symptomutvikling ved laktosemalabsorpsjon (intoleranse). Den beste måten å skaffe seg en slik flora på er nettopp å inkludere laktose i kosten. I tillegg til at meieriprodukter er en utmerket kalsiumkilde, bør derfor pasienter med laktoseintoleranse trolig oppmuntres til å innføre mer melk i sitt kosthold, og titrere seg frem til et nivå som tåles (10).

Sluttkommentarer

Tykkarmens bakterieflora har stor helsemessig betydning, selv om mye fremdeles er ukjent. Floraen påvirkes av hva vi spiser, og vi påvirkes av hva floraen spiser. En rekke lidelser kan tenkes å bero på forstyrrelser i tykkarmens metabolisme, og den symbiotiske næringsutvekslingen som

foregår i colon må pleies. Mye taler for at vi bør bli flinkere til å utnytte vårt fermenteringsorgan, slik planteetere gjør. Vi har nemlig tykktarm for at vi også skal kunne spise gress!

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. *Lancet* 2003; 361: 512–9.
2. Berstad A. Tarmgass – kjedelig, men interessant. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2005; 125: 770–1.
3. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006; 444: 1027–31.
4. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S et al. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006; 444: 1022–3.
5. Rashid T, Jayakumar KS, Binder A et al. Rheumatoid arthritis patients have elevated antibodies to cross-reactive and non cross-reactive antigens from *Proteus* microbes. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25: 259–67.
6. Brigidi P, Vitali B, Swennen E et al. Effects of probiotic administration upon the composition and enzymatic activity of human fecal microbiota in patients with irritable bowel syndrome or functional diarrhea. *Res Microbiol* 2001; 152: 735–41.
7. Lund-Tonnesen S, Berstad A, Schreiner A et al. *Clostridium difficile*-assosiert diaré behandlet med homolog feces. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1998; 118: 1027–30.
8. Boyle RJ, Robins-Browne RM, Tang ML. Probiotic use in clinical practice: what are the risks? *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 1256–64.
9. Besselink MG, van Santvoort HC, Buskens E et al. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 651–9.
10. Lomer MC, Parkes GC, Sanderson JD. Review article: lactose intolerance in clinical practice – myths and realities. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 93–103.

Manuskriptet ble mottatt 25.2. 2008 og godkjent 3.4. 2008. Medisinsk redaktør Kjetil Søreide