

FORUM MEDYCYNY RODZINNEJ

WYDANIE SPECJALNE
Rok 2021



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej

ANALIZA KRYTYCZNA ZASTOSOWANIA PROBIOTYKÓW W PREWENCJI I TERAPII

- **Wprowadzenie**
Janusz Siebert
- **Probiotyki — jakość to skuteczność**
Igor Łoniewski
- **Probiotykoterapia w zespole metabolicznym**
Małgorzata Moszak, Paweł Bogdański
- **Znaczenie „zapomnianego narządu” — mikrobioty jelitowej — w rozwoju i terapii zaburzeń neuropsychiatrycznych**
Hanna Karakuła-Juchnowicz
- **Zakażenie *Clostridioides difficile* — co jest ważne dla lekarza rodzinnego?**
Marcin Adamczak, Sylwia Dudzicz, Andrzej Więcek
- **Miejsce probiotyków w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej**
Brygida Kwiatkowska, Piotr Głuszko
- **Rola mikrobioty jelitowej w patofizjologii i profilaktyce różnych schorzeń układu pokarmowego**
Michał Kukla
- **Rozpoznawanie i leczenie zespołu jelita nadwrażliwego w praktyce lekarza rodzinnego**
Krystian Adrych, Grażyna Rydzewska

FORUM MEDYCYNY RODZINNEJ

Wydanie specjalne, rok 2021

CZASOPISMO POLSKIEGO TOWARZYSTWA MEDYCYNY RODZINNEJ

Spis treści

Wprowadzenie	1
Janusz Siebert	
Probiotyki — jakość to skuteczność	3
Igor Łoniewski	
Probiotykoterapia w zespole metabolicznym	9
Probiotics in metabolic syndrome	
Małgorzata Moszak, Paweł Bogdański	
Znaczenie „zapomnianego narządu” — mikrobioty jelitowej — w rozwoju i terapii zaburzeń neuropsychiatrycznych	29
The importance of „forgotten organ”: gut microbiota in the development and therapy of neuropsychiatric disorders	
Hanna Karakuła-Juchnowicz	
Zakażenie <i>Clostridioides difficile</i> — co jest ważne dla lekarza rodzinnego?	45
<i>Clostridioides difficile</i> infection: what is crucial for general practitioner?	
Marcin Adamczak, Sylwia Dudzicz, Andrzej Więcek	
Miejsce probiotyków w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej	56
The role of probiotics in the treatment of postmenopausal osteoporosis	
Brygida Kwiatkowska, Piotr Głusko	
Rola mikrobioty jelitowej w patofizjologii i profilaktyce różnych schorzeń układu pokarmowego	65
The role of intestinal microbiota in pathophysiology and prevention of various gastrointestinal diseases	
Michał Kukla	
Rozpoznawanie i leczenie zespołu jelita nadwrażliwego w praktyce lekarza rodzinnego	80
The diagnosis and treatment of irritable bowel syndrome in the practice of a family physician	
Krzysztof Adrych, Grażyna Rydzewska	



**Prof. dr hab. n. med.
Janusz Siebert**
Redaktor naczelny

Szanowni Czytelnicy,

przekazujemy wydanie specjalne „Forum Medycyny Rodzinnej” będące zbiorem prac opublikowanych na łamach w ciągu ostatnich dwóch lat i stanowiących analizę krytyczną zastosowania probiotyków w prewencji i terapii.

Poszukiwanie alternatywnych metod leczenia znajduje uzasadnienie również w okresie pandemii COVID-19. W celu udokumentowania ich zasadności wybraliśmy kilka opracowań opartych na badaniach klinicznych oraz przeglądach literaturowych.

Doświadczenie klinicystów jest przekazane w czytelny sposób. Jak pisze dr hab. Michał Kukla, w ostatnich latach coraz więcej wyników badań udowadnia, że mikrobiota jelitowa odgrywa zasadniczą rolę w patogenezie chorób. Właściwy skład ilościowy i jakościowy mikroorganizmów jelitowych, żyjących z gospodarzem w stanie symbiozy, pozwala na utrzymanie homeostazy. W przypadku zmian mikrobioty wywołanych przez czynniki środowiskowe czy zależne od gospodarza, dochodzi do rozwoju dysbiozy. Może ona powodować zmiany w funkcji przewodu pokarmowego, układów nerwowego i oddechowego, zaburzenia metaboliczne; pojawia się zwiększona podatność na zakażenia.

Doświadczeni klinicyści, profesorowie Krystian Adrych i Grażyna Rydzewska, przygotowali przegląd metod stosowanych w leczeniu zespołu jelita nadwrażliwego. Interesującym jest też fakt, iż znaczny odsetek osób z infekcją COVID-19 ma objawy ze strony przewodu pokarmowego. Na tym tle informacje o roli mikrobioty jelitowej w patofizjologii i profilaktyce różnych schorzeń układu pokarmowego wydają się niezwykle istotne. Autorzy na podstawie wyników badań klinicznych i doświadczenia własnego zaproponowali metody postępowania z takimi chorymi.

Pan profesor Paweł Bogdański i dr Małgorzata Moszak opisali, że pozytywny wpływ probiotyków na przebieg leczenia otyłości i zaburzeń metabolicznych związanych z nadmierną masą ciała wynika z ich zdolności kształtowania ekosystemu bakterii jelitowych. Zaprezentowane w kolejnym opracowaniu dane pochodzące z licznych metaanaliz oraz badań klinicznych dostarczają dowodów na istotny potencjał probiotyków w modulowaniu gospodarki węglowodanowej, lipidowej oraz ciśnienia tętniczego, a także prawdopodobny wpływ na redukcję masy ciała i zmianę jego składu. Naukowcy podkreślają jednak, że racjonalizacja użycia drobnoustrojów probiotycznych w leczeniu zespołu metabolicznego wymaga zastosowania probiotykoterapii o przemyślanej specyfice szczepów bakterii lub/i ich połączeń, dawce, czasie trwania i formie.

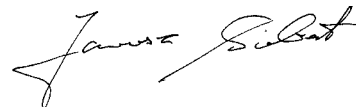
Z opisanym tematem łączy się kolejne opracowanie profesorów Brygidy Kwiatkowskiej i Piotra Głuszko z Narodowego Instytutu Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji w Warszawie. Opracowania naukowe wskazują na skuteczność probiotyków w profilaktyce i leczeniu osteoporozy. Mogą one stanowić skuteczną, uzupełniającą opcję terapeutyczną. Na szczególną uwagę zasługują szczepy bakterii probiotycznych z gatunku *Lactobacillus*. Jest to w skali naszego kraju nowatorskie doniesienie.

W okresie pandemii, przewlekłego napięcia nerwowego, zaburzenia psychiczne są odczuwane i dostrzegane częściej. Pytanie o możliwości utrzymania zdrowia jest zatem bardzo zasadne. Pani profesor Hanna Karakuła-Juchnowicz, kierownik I Kliniki Psychiatrii, Psychoterapii i Wczesnej Interwencji Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, opracowała i opisała znaczenie mikrobioty jelitowej w rozwoju i terapii zaburzeń neuropsychiatrycznych. Uważa, że mikrobiota to „kluczowy mediator dwukierunkowej komunikacji pomiędzy przewodem pokarmowym i centralnym układem nerwowym. Oś mózg–mikrobiota–jelita jest punktem uchwytu terapii licznych zaburzeń związanych ze zdrowiem psychicznym”. Opisała korzystne działanie psychobiotyków na stan psychiczny.

Panowie profesorowie Marcin Adamczak, Andrzej Więcek oraz doktor Sylwia Dudzicz przedstawili problem zakażenia *Clostridioides difficile* w kontekście praktyki lekarza rodzinnego. *Clostridioides difficile* jest bezwzględnie beztlenową Gram-dodatnią laseczką posiadającą zdolność wytwarzania form przetrwalnikowych. To jedna z najczęściej rozpoznawalnych przyczyn biegunki powstałej w następstwie stosowania leków przeciwbakteryjnych. W ostatnich latach wzrosła liczba zachorowań spowodowanych zakażeniem *C. difficile*. Mikrobiota jelit może być modyfikowana poprzez zastosowanie probiotyków, prebiotyków, synbiotyków oraz transfer mikrobioty jelitowej. Wyniki większości metaanaliz badań klinicznych wskazują, że probiotyki mogą zmniejszać ryzyko zakażenia. Jednym z probiotycznych szczepów bakterii, który znalazł zastosowanie, jest *Lactobacillus plantarum* 299v (LP299v). Na podstawie opisanych w artykule wyników badań własnych Autorów można wnioskować, że podawanie chorym preparatu zawierającego LP299v podczas leczenia przeciwbakteryjnego zmniejsza częstość występowania zakażenia. Wiedza zawarta w opracowaniu obejmuje wiele obszarów. Lekarze uzyskają praktyczny przewodnik diagnostyczno-terapeutyczny.

W celu uzupełnienia informacji na temat tego, jakie kryteria muszą być spełnione, aby żywe mikroorganizmy podane w odpowiedniej ilości wywierały korzystny wpływ na zdrowie gospodarza i mogły być określone jako probiotyki, oddaję głos ekspertowi, doktorowi Igorowi Łoniewskiemu z Katedry i Zakładu Żywienia Człowieka i Metabolomiki Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie.

Redaktor naczelny Forum Medycyny Rodzinnej



profesor dr hab. med. Janusz Siebert

Probiotyki — jakość to skuteczność

Forum Medycyny Rodzinnej 2021, tom 15, nr 3, 97–102

Igor Łoniewski

Katedra i Zakład Żywienia Człowieka
i Metabolomiki, Pomorski Uniwersytet
Medyczny w Szczecinie,
Sanprobi Sp. z o.o. Sp. k., Szczecin

Każdego miesiąca Polacy kupują ponad milion opakowań probiotyków. Liczne reklamy telewizyjne i prasowe zachęcają pacjentów do ich stosowania w przypadku występowania rozmaitych dolegliwości. W tym momencie należy zadać sobie pytanie: jaką pomoc w zakresie wyboru probiotyku może uzyskać chory od lekarza rodzinnego, który często, nie mając odpowiedniej wiedzy na ten temat, kieruje go do apteki i rekomenduje kupno „jakiegoś probiotyku”. Postępowanie takie jest nie tylko błędne z punktu widzenia sztuki lekarskiej, ale może być nawet niebezpieczne dla pacjenta. Obowiązująca definicja Organizacja Narodów Zjednoczonych do spraw Wyżywienia i Rolnictwa i Światowej Organizacji Zdrowia (FAO, *Food and Agriculture Organization of the United Nations/WHO, World Health Organization*) określa probiotyki jako „żywe mikroorganizmy, które podane w odpowiedniej ilości wywierają korzystny wpływ na zdrowie gospodarza” [1]. Wszystkie składowe tej definicji należy uwzględnić w wymaganiach jakościowych obowiązujących na każdym etapie wytwarzania probiotyków, co zostało podkreślone w zaleceniach Międzynarodowego Towarzystwa Naukowego ds. Probiotyków i Prebiotyków (ISAPP, *International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics*). Większość probiotyków zawiera pałeczki kwasu mlekowego i bifidobakterie, chociaż w ich skład mogą wchodzić także inne mikroorganizmy. O ich doborze decydują czynniki biologiczne, technologiczne oraz legislacyjne.

Probiotyki muszą zawierać żywe bakterie, które podczas produkcji są liofilizowane, czyli suszone w niskiej temperaturze (jest to pierwszy krytyczny moment, podczas którego mikroorganizmy mogą zginąć). Bakterie muszą się „ożywić” w przewodzie pokarmowym, inicjując odpowiedni efekt fizjologiczny (np. tworzenie biofilmu, wydzielanie substancji bioaktywnych, antagonizm w stosunku do patogenów). Podawanie probiotyków odbywa się najczęściej drogą doustną, aczkolwiek aplikowane są także dopochwowo oraz na skórę. Nie ma arbitralnie ustalonych wymogów dotyczących dawkowania probiotyków. Przyjmuje się, że minimalna dawka dobową bakterii probiotycznych powinna wynosić około 1×10^9 jednostek tworzących kolonie (CFU, *colony forming units*) na dobę (odchylenia w zakresie części logarytmu nie mają często zasadniczego znaczenia). Bakterie po adhezji do nabłonka przewodu pokarmowego wysyłają sygnały „przywołujące” inne bakterie, które mają wspólnie stworzyć biofilm dający możliwości przetrwania w przewodzie pokarmowym. Wynika z tego, że działanie probiotyków nie zależy często od dawki, ale od zdolności do adhezji oraz siły wysyłanego sygnału. Oczywiście skrajnie mała ilość bakterii nie wystarczy do tego, aby proces kolonizacji był skuteczny. Aby probiotyki przeżyły podróż w przewodzie pokarmowym, używa się albo szczepów odpornych na działanie kwasu solnego oraz innych składników soku żołądkowego, albo kapsułek dojelitowych, które rozpuszczają się



Probiotyki można przyjmować niezależnie od posiłku i pory dnia, ale dobrą zasadą jest robienie tego tuż po posiłku

dopiero w pH jelit. Z reguły probiotyki można przyjmować niezależnie od posiłku i pory dnia, chociaż dobrą zasadą jest robienie tego tuż po posiłku. Jeżeli liofilizat ma być rozpuszczony, a raczej „zawieszony” w płynie, to trzeba pamiętać, żeby nie był on gorący oraz żeby bakterie były do tego przeznaczone (nie należy zawieszać w płynie zawartości kapsułek dojelitowych). Odpowiednia ilość probiotyków w danym preparacie powinna być zachowana na koniec okresu przydatności do spożycia. Korzyści zdrowotne związane z przyjmowaniem szczepów bakterii probiotycznych są zależne od szczepu i powinny zostać wykazane po analizie skutków stosowania produktu przez docelową grupę osób go przyjmujących, na podstawie wyników dobrze zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych [2].

Regulacje prawne dotyczące wytwarzania probiotyków są takie same jak dla produktów żywnościowych i nie obejmują specyfiki tej grupy produktów. Z tego powodu renomowani wytwórcy tworzą sami systemy kontroli jakości oraz badań swoich produktów aby zapewnić bezpieczeństwo i skuteczność ich stosowania [3].

WYTWARZANIE



Wymagania dotyczące wytwarzania probiotyków dobrej jakości są takie same jak w przypadku leków i spełniają najwyższe standardy produkcji oraz kontroli jakości

Wymagania dotyczące wytwarzania probiotyków dobrej jakości są takie same jak w przypadku leków i spełniają najwyższe standardy produkcji oraz kontroli jakości. Probiotyki są bardzo wrażliwe na wilgotność i temperaturę. Podczas produkcji temperaturę powinno się utrzymywać na poziomie 20°C, a wilgotność poniżej 30%. Utrzymanie tych warunków jest możliwe dzięki rozbudowanemu i niestety bardzo kosztownemu systemowi klimatyzacji. Kolejnym elementem, który zapewnia żywotność bakterii przez cały okres ważności produktu, jest rodzaj opakowania. Blistry, które chronią probiotyk przed wilgocią, charakteryzują się niską przepuszczalnością dla pary wodnej (WVTR, *water vapor transmission rate*) na poziomie 0,10 gms/100 in²/dzień (dla porównania

WVTR standardowej folii używanej do produkcji blisterów to 3,25 gms/100 in²/dzień).

Należy też zadbać o to, aby również po opuszczeniu zakładu produkcyjnego probiotyk zachował swoje właściwości i był właściwie transportowany (monitoring temperatury i wilgotności) oraz przechowywany zgodnie z zaleceniami producenta — zawsze w suchym miejscu.

Trzeci element definicji jest najważniejszy. Probiotyk musi działać korzystnie na zdrowie gospodarza. Czyli działanie to powinno być udokumentowane badaniami, najlepiej kontrolowanymi placebo badaniami klinicznymi z randomizacją. Niestety, z powodów wymogów prawnych w UE producenci nie mogą umieszczać na opakowaniach informacji na ten temat. Władze sanitarne odpowiedzialne za znakowanie żywności nie zezwalają na informowanie o jego korzystnym działaniu na organizm. Jest to bardzo złożone zagadnienie z pogranicza medycyny, prawa oraz polityki zdrowotnej, którego szczegółowe omówienie przekracza ramy tego opracowania. Dla zobrazowania tylko części tego problemu warto przytoczyć założenia Europejskiego Urzędu ds. Bezpieczeństwa Żywności (EFSA, *European Food Safety Authority*) dotyczące oświadczeń zdrowotnych zgodne z Rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) Nr 1924/2006 i (UE) nr 1169/2011 (EU) [4]:

- 1) nie mogą odnosić się do choroby;
- 2) oświadczenia o zmniejszeniu ryzyka choroby nie mogą odnosić się do zmniejszenia ryzyka choroby, lecz do zmniejszenia czynnika ryzyka choroby;
- 3) osoby chore nie mogą być populacją docelową dla oświadczeń dotyczących żywności;
- 4) oświadczenia powinny dotyczyć populacji ogólnej (zdrowej) lub jej podgrup.

W związku z takimi ograniczeniami jedynym źródłem informacji na temat skuteczności probiotyków są opracowania naukowe i dydaktyczne. W tym miejscu należy podkreślić, że na przykład jogurty, kiszonki i inne

produkty żywnościowe, które zawierają szczepy bakterii o nieudokumentowanym korzystnym działaniu na zdrowie, nie są probiotykami. Ponieważ probiotyki jako suplementy diety podlegają przepisom jakościowym takim jak produkty żywnościowe, bardzo często myli się je z fermentowaną żywnością — jogurtami czy nawet kiszonkami. W odróżnieniu od żywności fermentowanej, produkty probiotyczne muszą spełniać wiele kryteriów jakościowych oraz tych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności ich stosowania. Są one często używane w celu poprawy stanu zdrowia, a nawet jako środki uzupełniające leczenie różnych schorzeń i chociaż definicja suplementów diety wyklucza takie zastosowanie, to w realnym życiu tego typu sytuacje są bardzo często obserwowane.

Szczepy probiotyczne muszą być dobrze scharakteryzowane, bezpieczne oraz skuteczne [5]. Kluczowym elementem prawidłowej charakterystyki probiotyków jest właściwa identyfikacja i nazewnictwo szczepu. Szczepy probiotyczne muszą być nazywane zgodnie z aktualnie obowiązującą nomenklaturą naukową i taka pełna nazwa musi być umieszczona na opakowaniu produktu, na przykład *Lactobacillus plantarum* 299v. Niedopuszczalne jest podawanie nazw samych gatunków, na przykład *Lactobacillus rhamnosus*. Działanie probiotyków jest szczepozależne i podanie nazwy samego gatunku nie spełnia podstawowych wymogów formalnych ani naukowych. Należy unikać stosowania wielu oznaczeń dla jednego szczepu, ponieważ może to skutkować dodatkowymi, niepotrzebnymi nieporozumieniami.

Najszerzej stosowaną techniką identyfikacji szczepów jest sekwencjonowanie rybosomalnego DNA 16S. Uzyskaną sekwencję można dopasować do dostępnych baz danych. „Złotym standardem” identyfikacji szczepów jest jednak sekwencjonowanie całego genomu w tym wszelkich pozachromosomalnych elementów. W pełni zsekwencjonowany genom umożliwia rozpoznanie drobnoustrojów

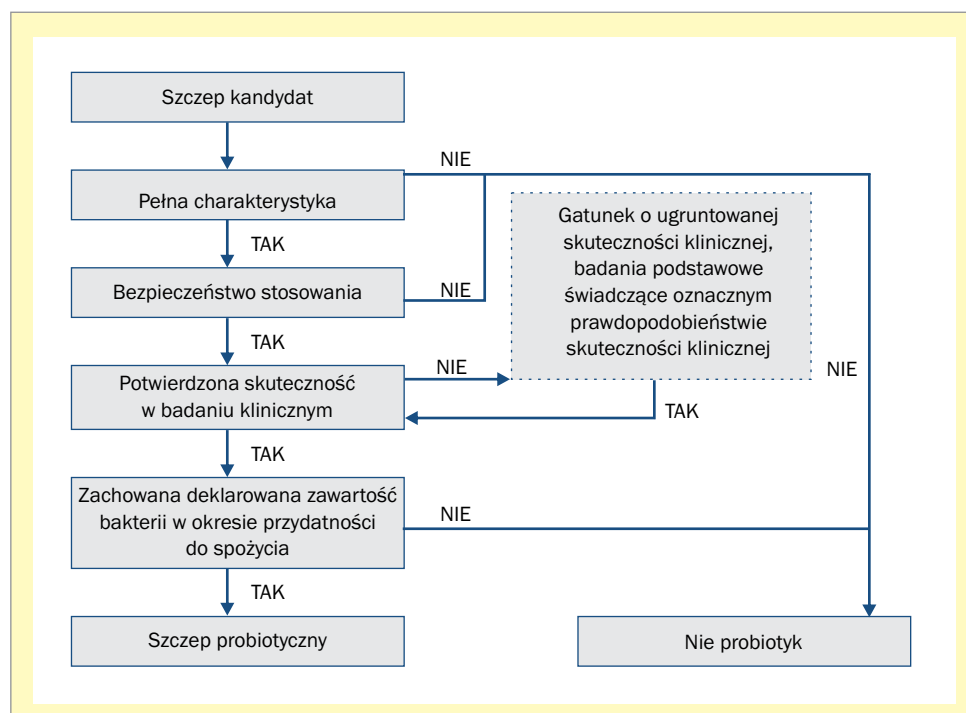
i ułatwia poszukiwanie potencjalnych korzyści oraz czynników ryzyka związanych z użyciem danego szczepu. Jedną z najbardziej istotnych cech bezpiecznego probiotyku jest brak nabytych genów oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe. Przenoszenie antybiotykooporności następuje poprzez żywność, glebę, oraz zbiorniki wodne. Dlatego tak ważny jest odpowiedni dobór szczepu probiotycznego, jego weryfikacja i dokładne badania pod każdym kątem, aby zapobiec poważnym i nieodwracalnym następstwom dla środowiska [5].

Ocena żywotności bakterii jest jednym z najważniejszych wymagań jakościowych dotyczących probiotyków. Powszechnie stosowane metody hodowlane są długotrwałe, co uniemożliwia natychmiastową korektę procesu produkcji oraz obarczone błędem trudnej hodowalności różnych szczepów, co jest szczególnie ważne w przypadku produktów wieloszczepowych. Wprowadzenie cytometrii przepływowej jest bardzo obiecujące, wymaga jednak dalszych badań walidacyjnych [6].

Bezpieczeństwo użycia probiotyku musi być określone na podstawie ustalonych zasad naukowych, w tym przeprowadzenie odpowiednich badań. Dużo gatunków bakterii kwasu mlekowego, bifidobakterii i drożdży jest dostępnych w wielu powszechnie występujących suplementach diety i żywności, co oznacza że są one bezpieczne do spożycia. Europejski Urząd ds. Bezpieczeństwa Żywności od 2007 roku prowadzi i aktualizuje listę gatunków uważanych za bezpieczne do spożycia przez ludzi. Jedną z podstawowych klasyfikacji szczepów probiotycznych jest QPS (*qualified presumption of safety*). Kwalifikacji do QPS dokonuje się na podstawie identyfikacji taksonomicznej oraz wyczerpujących danych naukowych, dotyczących bezpieczeństwa stosowania danego szczepu. Kwalifikacja QPS prowadzona jest na poziomie gatunków. Wydaje się, że skoro działanie probiotyków jest szczepozależne to bezpieczeństwo ich stosowania powinno także być określane dla poszczególnych szczepów. Jedyną metodą jest



Należy podkreślić, że na przykład jogurty, kiszonki i inne produkty żywnościowe, które zawierają szczepy bakterii o nieudokumentowanym korzystnym działaniu na zdrowie, nie są probiotykami



Rycina 1. Drzewo decyzyjne dotyczące kwalifikacji szczepu jako probiotyku, na podstawie Binda [5]



Istnieje konieczność stworzenia odrębnych regulacji dotyczących wytwarzania probiotyków, które powinny być zbliżone bardziej do warunków farmaceutycznych niż żywnościowych

prowadzenie badań toksykologicznych *in vitro* oraz badań klinicznych. Szczególnie ważne są badania specyficzne dla produktu końcowego, zwłaszcza w przypadku stosowania probiotyków w grupach ciężko chorych ludzi. Można tutaj przywołać badania probiotyku *Lactobacillus planatarum* 299v, który podawany chorym po przeszczepie nerki zmniejszał częstość zakażeń wywołanych przez *Clostridium difficile* [7, 8]. Drzewo decyzyjne dotyczące kwalifikacji szczepu jako probiotyku przedstawiono na rycinie 1.

Istotnym problemem, który wymaga rozwiązań systemowych, jest sposób nadzoru nad produkcją probiotyków. Należy on do władz sanitarnych, które zajmują się też kontrolą produkcji żywności. Na przykładzie studium przypadku Sanprobi [3] widać, że wytwarzanie probiotyków odbywa się w warunkach „farmaceutycznych”, jednak zakład ten nie może uzyskać certyfikatu dobrej praktyki wytwarzania (GMP, *good manufacturing practice*). Główny Inspektor Farmaceutyczny, który może wydawać tego typu certyfikaty, sprawuje nadzór

nad warunkami wytwarzania i importu produktów leczniczych i produktów leczniczych weterynaryjnych oraz warunkami wytwarzania, importu i dystrybucji farmaceutycznych substancji czynnych. Działalność Głównego Inspektora Farmaceutycznego nie obejmuje swoim zakresem nadzoru nad wytwarzaniem suplementów diety. Zadania Inspekcji Farmaceutycznej są szczegółowo określone w art. 109 ustawy Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r. poz. 944). W związku z tym istnieje konieczność stworzenia odrębnych regulacji dotyczących wytwarzania probiotyków, które powinny być zbliżone bardziej do warunków farmaceutycznych niż żywnościowych.

Inny problem dotyczy deklarowania skuteczności probiotyków. Podejście do tego zagadnienia różni się w poszczególnych krajach [9]. W Unii Europejskiej probiotyki i suplementy diety podlegają prawu żywnościowemu (rozporządzenie 178/2002/WE; dyrektywa 2000/13/UE). Wszystkie oświadczenia zdrowotne dotyczące probiotyków muszą być za potwierdzone przez EFSA, gdzie opublikowano

listę gatunków bakterii, które posiadają kwalifikowane domniemanie bezpieczeństwa, czyli QPS. Jak wspomniano, w EFSA odrzucono wszystkie przedłożone oświadczenia zdrowotne dotyczące probiotyków. Tak więc z jednej strony istnieje rygorystyczna kontrola oświadczeń zdrowotnych, ale z drugiej — niewielka regulacja procesu produkcyjnego i prawie brak nadzoru regulacyjnego po wprowadzeniu produktu do obrotu. W Stanach Zjednoczonych większość produktów probiotycznych klasyfikowana jest jako żywność lub suplementy diety. Suplementy diety muszą być wytwarzane zgodnie z wytycznymi GMP, ale nie są one objęte badaniami jakości lub skuteczności. Podobnie jak w Europie, opakowania suplementów diety nie mogą zawierać informacji dotyczących wskazań do stosowania probiotyków w przypadku konkretnych chorób, dopuszcza się jednak oświadczenia funkcjonalne, takie jak „wspomaga zdrowe trawienie”, wraz z zastrzeżeniem wymaganym przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) dotyczącym braku właściwości leczniczych produktu. Oświadczenia te muszą być zgodne z prawdą, nie mogą wprowadzać w błąd konsumentów oraz muszą być poparte dowodami naukowymi. W Kanadzie Departament ds. Produktów Leczniczych Pochodzenia Naturalnego i Bez Recepty (*Natural and Nonprescription Health Products Directorate*) wydaje rekomendacje dotyczące stosowania probiotyków [3]. Na przykład psychobiotyki *Lactobacillus helveticus* R 0052 i *Bifidobacterium longum* R 0175 opisane w artykule pani profesor Hanny Karakuły-Juchnowicz [10] zostały w następujący sposób rekomendowane przez tę instytucję:

- pomagają łagodzić ogólne objawy lęku;
- wspomagają równowagę emocjonalną;
- pomagają łagodzić objawy ze strony przewodu pokarmowego wywołane przez stres. Istnieje również kategoria probiotyków, które zostały opracowane w celu spożywania lub podawania dojelitowego

pod nadzorem lekarza i które są przeznaczone do postępowania dietetycznego w przypadku określonej choroby lub stanu zdrowia, dla których istnieją określone wymagania żywieniowe. Preparaty te są zaliczane w Stanach Zjednoczonych do kategorii żywności leczniczej. W Polsce wytwórcy suplementów diety nie mogą w ogóle informować konsumentów o działaniu ich produktów, o ile nie są one opatrzone zatwierdzonymi oświadczeniami zdrowotnymi. Dlatego jedyną możliwością uzyskania takich informacji jest korzystanie z profesjonalnych opracowań bądź porad lekarzy, farmaceutów, dietetyków i innych pracowników systemu ochrony zdrowia. Bardzo ważne są rekomendacje towarzystw naukowych i innych organizacji tworzących standardy postępowania żywieniowego lub dietetycznego.

Wychodząc naprzeciw tym potrzebom „Forum Medycyny Rodzinnej” opublikowało wydanie specjalne, zawierające prace publikowane na łamach pisma w ciągu ostatnich dwóch lat, autorstwa wybitnych specjalistów, którzy prowadzili i prowadzą badania nad mikrobiotą oraz możliwościami jej modyfikacji w polskiej populacji, dotyczące zastosowania probiotyków w różnych obszarach medycyny. O ile korzyści ze stosowania probiotyków w gastroenterologii wydają się oczywiste [11], podobnie jak w zapobieganiu zakażeniom *Clostridium difficile* [12], o tyle ich korzystne działanie u chorych z osteoporozą [13] czy też schorzeniami psychicznymi [10] może wydawać się zaskakujące. Na szczególną uwagę zasługuje możliwość zmniejszenia ryzyka kardiometabolicznego pod wpływem probiotyków [14]. Dodać należy, że wszystkie opracowania zawierają zestawienia tabelaryczne, które umożliwią lekarzom rodzinnym dobór i dawkowanie właściwego preparatu probiotycznego, co pozwoli na właściwe pokierowanie pacjenta, który wymaga podawania probiotyków.



Istnieje kategoria probiotyków, które zostały opracowane w celu spożywania lub podawania dojelitowego pod nadzorem lekarza i które są przeznaczone do postępowania dietetycznego w przypadku określonej choroby lub stanu zdrowia

PIŚMIENNICTWO

- Hill C, Guarner F, Reid G, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014; 11(8): 506–514, doi: [10.1038/nrgastro.2014.66](https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.66), indexed in Pubmed: [24912386](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24912386/).
- Fenster K, Freeburg B, Hollard C, et al. The Production and Delivery of Probiotics: A Review of a Practical Approach. *Microorganisms*. 2019; 7(3), doi: [10.3390/microorganisms7030083](https://doi.org/10.3390/microorganisms7030083), indexed in Pubmed: [30884906](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30884906/).
- Staniak N. Spełnienie wymagań jakościowych probiotyków na przykładzie polskiego wytwórcy „sanprobi” — zwięzłe studium przypadku. Materiały konferencyjne „Przestępczość farmaceutyczna w okresie pandemii COVID-19”, Wydział Farmaceutyczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny 2021: 139–156.
- <https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/event/190118-ax.pdf>.
- Binda S, Hill C, Johansen E, et al. Criteria to qualify microorganisms as „Probiotic” in foods and dietary supplements. *Front Microbiol*. 2020; 11: 1662, doi: [10.3389/fmicb.2020.01662](https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01662), indexed in Pubmed: [32793153](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32793153/).
- Sielatycka K, Juzwa W, Śliwa-Dominiak J, et al. Multi-parameter flow cytometric enumeration of probiotic-containing commercial powders. *Innovative Food Science & Emerging Technologies*. 2021; 68: 102598, doi: [10.1016/j.ifset.2020.102598](https://doi.org/10.1016/j.ifset.2020.102598).
- Kujawa-Szewieczek A, Adamczak M, Kwiecień K, et al. The effect of *Lactobacillus plantarum* 299v on the incidence of *Clostridium difficile* infection in high risk patients treated with antibiotics. *Nutrients*. 2015; 7(12): 10179–10188, doi: [10.3390/nu7125526](https://doi.org/10.3390/nu7125526), indexed in Pubmed: [26690209](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26690209/).
- Dudzić S, Kujawa-Szewieczek A, Kwiecień K, et al. Reduces the incidence of infection in nephrology and transplantation ward—results of one year extended study. *Nutrients*. 2018; 10(11), doi: [10.3390/nu10111574](https://doi.org/10.3390/nu10111574), indexed in Pubmed: [30355985](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30355985/).
- de Simone C. The unregulated probiotic market. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019; 17(5): 809–817, doi: [10.1016/j.cgh.2018.01.018](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.01.018), indexed in Pubmed: [29378309](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29378309/).
- Karakula-Juchnowicz H. Znaczenie „zapomnianego narządu” — mikrobioty jelitowej — w rozwoju i terapii zaburzeń neuropsychiatrycznych. *Forum Medycyny Rodzinnej*. 2020; 14(6): 265–280.
- Adrych K, Rydzewska G. Rozpoznawanie i leczenie zespołu jelita nadwrażliwego w praktyce lekarza rodzinnego. *Forum Medycyny Rodzinnej*. 2019; 13(6): 269–278.
- Adamczak M, Dudzić S, Więcek A. Zakażenie *Clostridioides difficile* — co jest ważne dla lekarza rodzinnego? *Forum Medycyny Rodzinnej*. 2020; 14(5): 234–244.
- Kwiatkowska B, Głuszko P. Miejsce probiotyków w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej. *Forum Medycyny Rodzinnej*. 2020; 14(3): 120–128.
- Moszak M, Bogdański P. Probiotyterapia w zespole metabolicznym. *Forum Medycyny Rodzinnej*. 2021; 15(1): 14–33.

Probiotykoterapia w zespole metabolicznym

Probiotics in metabolic syndrome

**Małgorzata Moszak,
Paweł Bogdański**

Katedra i Zakład Leczenia Otyłości, Zaburzeń Metabolicznych oraz Dietetyki Klinicznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

STRESZCZENIE

Mikrobiota jelitowa (GM) pełni w organizmie liczne funkcje warunkujące homeostazę metaboliczną — między innymi uczestniczy w syntezie witamin K, B1, B6, B12 oraz kwasu foliowego, trawieniu i wchłanianiu składników odżywczych, przemianach cholesterolu i kwasów żółciowych oraz stymulacji układu odpornościowego. Ostatnie dwudziestolecie jest okresem intensywnych badań nad florą bakteryjną oraz zależnościami między jej ilościowymi i jakościowymi zaburzeniami a chorobami metabolicznymi, takimi jak otyłość, cukrzyca typu 2, osteoporoza, hipercholesterolemia oraz stłuszczenie wątroby. Wśród mechanizmów łączących zaburzenia składu i aktywności GM z rozwojem chorób metabolicznych wymienia deregulację przemian energetycznych, utratę integralności błony śluzowej jelit prowadzącą do endotoksemii i stanu zapalnego, zmianę metabolizmu kwasów żółciowych i sygnalizacji receptora farnesoidowego X oraz wpływ metabolitów bakteryjnych (SCFA, TMAO, LPS) na regulację kluczowych szlaków metabolicznych. Pozytywny wpływ probiotyków na przebieg leczenia otyłości i zaburzeń metabolicznych związanych z nadmierną masą ciała wynika z ich zdolności kształtowania ekosystemu bakterii jelitowych. Zaprezentowane w opracowaniu dane pochodzące z licznych metaanaliz oraz badań klinicznych dostarczają dowodów na istotny potencjał probiotyków w poprawie wykładników gospodarki węglowodanowej, lipidowej oraz ciśnienia tętniczego, a także prawdopodobny wpływ na redukcję masy ciała i zmianę jego składu. Naukowcy podkreślają jednak, że racjonalizacja użycia drobnoustrojów probiotycznych w leczeniu zespołu metabolicznego wymaga zastosowania probiotykoterapii o przemyślanej specyfice szczepów bakterii lub/i ich połączeń, dawce, czasie trwania i formie. Określenie tych elementów wydaje się kluczowym zadaniem przyszłych badań.

Forum Medycyny Rodzinnej 2021, tom 15, nr 1, 14–33

Słowa kluczowe: probiotyki, mikrobiota jelitowa, zespół metaboliczny, nadwaga, otyłość, cukrzyca, hiperlipidemia, nadciśnienie tętnicze

ABSTRACT

Gut microbiota plays many functions in the body, including vitamin K, B12, and folic acid synthesis, digestion and absorption of nutrients, metabolism of cholesterol and bile acids,

Adres do korespondencji:

Małgorzata Moszak
Katedra i Zakład Leczenia Otyłości, Zaburzeń Metabolicznych oraz Dietetyki Klinicznej UM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu ul. Szamarzewskiego 84, 60–569 Poznań e-mail: mmoszak@ump.edu.pl
Copyright © 2021 Via Medica
ISSN 1897–3590

Opisana w ostatnich latach interesująca i istotna zależność pomiędzy składem mikrobioty jelitowej i szeroko pojętym zdrowiem człowieka, skłania naukowców do zwrócenia szczególnej uwagi na możliwość zastosowania terapii ukierunkowanej na remodulację mikrobiomu jelitowego, głównie poprzez zastosowanie probiotyków

and stimulation of the immune system. In the last twenty years, there has been a growing interest in the role of gut microbiota (GM) and their implications for human health, especially in metabolic disorders such as obesity, type 2 diabetes, osteoporosis, hypercholesterolemia, and fatty liver. Among the mechanisms linking disturbances in the composition and activity of GM with the development of metabolic diseases, the bacterial influence on energy harvest from food, damage in intestinal epithelium tightness leading to metabolic endotoxemia, and the influence of bacterial metabolites (SCFA, TMAO, LSP) on the regulation of principals metabolic are mentioned. The positive effect of probiotics on the obesity and metabolic disorders treatment results from their ability to modulate the intestinal bacterial ecosystem. The data presented in the study, based on numerous meta-analyses and clinical trials, provide evidence of the potential of probiotics in improving carbohydrate and lipid metabolism and blood pressure and the impact on weight loss and body mass composition. However, scientists emphasize that the rationalization of probiotics in the metabolic syndrome treatment requires the use of probiotic therapy with a well-thought-out specificity of bacterial strains and/or their combinations, dose, duration, and form. Identifying these elements appears to be a key task for future research.

Forum Medycyny Rodzinnej 2021, tom 15, nr 1, 14–33

Key words: probiotics, metabolic syndrome, gut microbiota, overweight, obesity, diabetes, hyperlipidemia, hypertension

ZESPÓŁ METABOLICZNY

Zespół metaboliczny (ZM, zespół X) jest definiowany jako zbiór współwystępujących jednostek chorobach, do których należą: nadmierna masa ciała/otyłość, upośledzona tolerancja glukozy, insulinooporność i/lub hiperinsulinemia, cukrzyca typu 2 (T2DM, *type 2 diabetes mellitus*), dyslipidemia oraz nadciśnienie tętnicze [1]. Na przestrzeni XX i XXI wieku terminologia oraz kryteria rozpoznania ZM ewoluowały, co było związane z brakiem porozumienia naukowców w sprawie podstawowego czynnika patogenetycznego choroby. Najnowsze rekomendacje, stanowiące konsensus wypracowany przez *International Diabetes Federation* (IDF) oraz *American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute* (AHA/NHLBI) zakładają, że rozpoznanie ZM opiera się na stwierdzeniu obecności 3 z następujących 5 czynników: 1) otyłości brzusznej definiowanej jako obwód pasa ≥ 80 cm u kobiet i ≥ 94 cm u mężczyzn (zgodnie z pochodzeniem etnicznym), 2) nieprawidłowych wartości triglicerydów (TG, *triglycerides*)

(≥ 150 mg/dl; $>1,7$ mmol/l lub leczenia hipertriglicerydemii, 3) obniżonego stężenia we krwi cholesterolu frakcji HDL (*high-density lipoprotein*): < 40 mg/dl ($< 1,0$ mmol/l) dla mężczyzn i < 50 mg/dl ($< 1,3$ mmol/l) dla kobiet lub leczenia tego zaburzenia lipidowego, 4) podwyższonych wartości ciśnienia tętniczego ($\geq 130/85$) lub leczenia rozpoznanego wcześniej nadciśnienia tętniczego oraz 5) nieprawidłowej glikemii na czczo: ≥ 100 mg/dl ($\geq 5,6$ mmol/l) lub leczenia farmakologicznego zaburzeń gospodarki węglowodanowej [2].

Z uwagi na znaczący wzrost liczby osób borykających się z ZM i jego następstwami klinicznymi, intensywnie poszukiwane są obecnie metody, które obok dotychczasowych zaleceń farmakoterapii oraz zmiany stylu życia mogłyby przyczynić się do poprawy wykładników metabolicznych u pacjentów. Opisana w ostatnich latach interesująca i istotna zależność pomiędzy składem mikrobioty jelitowej i szeroko pojętym zdrowiem człowieka, skłania naukowców do zwrócenia szczególnej uwagi na możliwość zastosowania

terapii ukierunkowanej na remodulację mikrobiomu jelitowego, głównie poprzez zastosowanie probiotyków.

MIKROBIOTA JELITOWA A ZDROWIE CZŁOWIEKA

Mikrobiota jelitowa (GM, *gut microbiota*) człowieka stanowi ogół drobnoustrojów (bakterie, grzyby, wirusy i eukariota) bytujących w ludzkim przewodzie pokarmowym wraz z ich genomem [3]. Zarówno liczba jak i typ mikroorganizmów zasiedlających przewód pokarmowy determinowane są odczynem pH, dostępnością tlenu i składników odżywczych oraz aktywnością wydzielniczą poszczególnych pięter układu pokarmowego [4]. Na ludzką GM składa się 5 dominujących gatunków: *Firmicutes* (79,4%), *Bacteroidetes* (16,9%), *Proteobacteria* (1%), *Actinobacteria* (2,5%) i *Verrumicrobia* (0,1%) [5]. Ten złożony ekosystem, liczący około 10^{14} drobnoustrojów, swoim potencjałem metabolicznym może równać się z wątrobą [6]. Mikrobiota jelitowa pełni wiele funkcji, między innymi reguluje homeostazę energetyczną, wpływa na metabolizm glukozy, lipidów i kwasów żółciowych, uczestniczy w syntezie witamin B i K, rozkładzie toksyn i kancerogenów oraz metabolizmie leków [7, 8]. Ponadto, warunkując utrzymanie integralności bariery jelitowej chroni przed patogenami i buduje odporność immunologiczną organizmu [9]. W ostatnich latach zwraca się uwagę również na istnienie osi mózg–jelito–mikrobiota i tym samym znaczenie produkowanych przez GM neurotransmiterów [serotonina, dopamina, kwas γ -aminomasłowy (GABA)] dla utrzymania prawidłowych funkcji centralnego układu nerwowego [10]. Mikrobiota jelitowa najbardziej dynamicznie kształtuje się w pierwszych 2–3 latach życia człowieka. Na jej skład i aktywność ma wpływ wiele czynników oddziałujących zarówno w okresie przed-koncepcyjnym i koncepcyjnym (dieta kobiety ciężarnej, antybiotykoterapia w ciąży, rodzaj porodu) [11], jak i związanych z długością czasu karmienia piersią, modelem rozszerzania diety dziecka oraz stosowaną antybiotyko-

terapią (szczególnie w pierwszych 5 latach życia) [12, 13]. Wykazano, że nieprawidłowa kolonizacja bakteryjna jelit na etapie wczesnego dzieciństwa wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju otyłości i zaburzeń metabolicznych w dorosłości. Ponadto, na kształtowanie GM wpływ mają czynniki związane z codzienną, zwyczajową dietą. Zaobserwowano, że w odróżnieniu od zachodniego modelu odżywiania, osoby przestrzegające zasad diety śródziemnomorskiej oraz osoby ograniczające ilość produktów mięsnych w diecie (na korzyść produktów roślinnych) cechują się lepszym składem bioty jelitowej [14]. Nie bez znaczenia dla profilowania GM jest również stosowana farmakoterapia (np. przyjmowanie inhibitorów pompy protonowej, niesteroidowych leków przeciwzapalnych), aktywność fizyczna, przebyte choroby infekcyjne, poziom higieny oraz narażenie na chroniczny stres [15].

Wykazano, że dysbioza jelitowa, czyli nieprawidłowy skład, proporcje i/lub aktywność w obrębie GM, odpowiada za rozwój wielu chorób cywilizacyjnych, między innymi nadwagi i otyłości, T2DM, hiperlipidemii, niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby (NAFLD, *nonalcoholic fatty liver disease*), chorób sercowo-naczyniowych (CVD, *cardiovascular disease*), chorób przewodu pokarmowego (zespół jelita drażliwego, nieswoiste choroby zapalne jelit, choroba trzewna), czy chorób, takich jak: stwardnienie rozsiane, choroba Parkinsona, choroba Alzheimera, psychoza czy depresja [16–18].

MIKROBIOTA JELITOWA W OTYŁOŚCI I ZABURZENIACH METABOLICZNYCH

Skład mikrobioty jelitowej w ZM

Otyłość, definiowana jako nadmierna kumulacja tkanki tłuszczowej w organizmie, wynikająca z dodatniego bilansu energetycznego, jest chorobą przewlekłą dotyczącą nieustannie rosnącą liczbę osób na całym świecie [19]. Zgodnie z raportem Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health*

” Dysbioza jelitowa odpowiada za rozwój wielu chorób cywilizacyjnych, między innymi nadwagi i otyłości, T2DM, hiperlipidemii, NAFLD, chorób sercowo-naczyniowych, chorób przewodu pokarmowego, czy chorób, takich jak: stwardnienie rozsiane, choroba Parkinsona, choroba Alzheimera, psychoza czy depresja



Mikrobiota osób z nadmierną masą ciała charakteryzuje się niższą różnorodnością, przesunięciami w zakresie jej składu oraz odmienną aktywnością metaboliczną



Deregulacja w składzie GM prowadzi do zaburzeń integralności bariery jelitowej, wzrostu stężenia krążących LPS i rozwoju endotoksemii, która jak wykazano, jest jednym z czynników leżących u podstaw rozwoju insulinoporności i zaburzeń metabolizmu glukozy

Organization) w 2016 roku nadmierną masę ciała miało ponad 1,9 miliarda dorosłych osób, z czego 650 milionów osób, czyli 13% dorosłej populacji rozwinęło otyłość. Również w Polsce odnotowuje się niepokojący trend do wzrastającego odsetka osób z nadmierną masą ciała, także wśród dzieci [20]. Nadwaga i otyłość wiążą się bezpośrednio ze zwiększonym ryzykiem rozwoju chorób, takich jak między innymi: choroby układu sercowo-naczyniowego (m.in. zwiększone ryzyko rozwoju choroby niedokrwiennej serca czy wystąpienia udaru mózgu, nadciśnienie tętnicze), zaburzenia gospodarki węglowodanowej (cukrzyca, insulinoporność), zaburzenia gospodarki lipidowej, choroby układu mięśniowo-kostnego (szczególnie choroba zwyrodnieniowa stawów), zaburzenia płodności (niepłodność żeńska, zespół policystycznych jajników, hipoadrogenizm męski) oraz niektóre nowotwory (m.in. endometrium, gruczołu piersiowego, jajnika, prostaty, wątroby, pęcherzyka żółciowego, nerki i jelita grubego). Obok czynników środowiskowych i genetycznych, do nadmiernej kumulacji tkanki tłuszczowej w organizmie mogą prowadzić zaburzenia w składzie i aktywności GM [9]. Zaobserwowano, że skład bakteryjnej flory jelitowej osobników z prawidłową masą ciała i otyłością znacząco się różni. W badaniu Turnbaugha i wsp. [21], zauważono, że pomimo podaży tej samej diety, w grupie myszy ze sterylnym przewodem pokarmowym (GF, *germ free*), którym transplantomano mikrobiotę pochodzącą od otyłych myszy, przyrost masy ciała był znacząco większy niż wśród zwierząt, którym przeszczepiono „szczupłą” mikrobiotę. Ponadto, eksperyment Bäckhedda i wsp. [22] pokazał, że pomimo zmniejszonej podaży jedzenia, myszy z mikrobiotą przeszczepioną od osobników otyłych, już po 14 dniach wykazują 60-procentowy wzrost zawartości tkanki tłuszczowej i zaburzenia insulinowrażliwości tkanek. Również w badaniach klinicznych potwierdzono, że mikrobiota osób z nadmierną masą ciała charakteryzuje

się niższą różnorodnością, przesunięciami w zakresie jej składu (nieprawidłowym stosunkiem bakterii *Bacterioides* do *Firmicutes*, wzrostem bakterii z rodzaju *Actinobacteria*, nadmierną kolonizacją szczepami patogennymi, spadkiem liczebności szczepów komensalnych, spadkiem liczby genów bakteryjnych) oraz odmienną aktywnością metaboliczną [5, 23]. Zmiany dostrzegalne w GM niezależnie korelują ze zwiększonym ryzykiem otyłości, stłuszczenia, insulinoporności, dyslipidemii i nasilonym stanem zapalnym [9].

Dysbioza jelitowa występuje również pacjentów z T2DM. Nie wiadomo jednak, czy zmiany w składzie GM powodują T2DM czy pojawiają się dopiero w jej przebiegu. Karlsson i wsp. [24] zaobserwowali, że GM osoby z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej cechuje się mniejszą liczebnością bakterii rozkładających włókno pokarmowe, z kolei Larsen i wsp. [25] zwrócili uwagę na zmniejszenie liczby *Firmicutes* i *Clostridia*, wzrost stosunku *Bacteroidetes* do *Firmicutes* oraz *Bacteroides* do *Prevotella* w tej grupie. Ponadto, dalsze badania nad GM i T2DM dostarczyły dowodów na spadek liczby bakterii *Haemophilus*, *Lactobacillus* oraz innych produkujących kwas masłowy (*Akkermansia muciniphila*, *Roseburia intestinalis*, *Faecalibacterium prausnitzii*), przy jednoczesnej nadmiernej kolonizacji *Desulfovibrionaceae* spp., *Clostridium* spp., i *Bacteroides caccae*) [26–28]. Deregulacja w składzie GM prowadzi do zaburzeń integralności bariery jelitowej, wzrostu stężenia krążących liposacharydów bakteryjnych (LPS, *liposaccharides*) i rozwoju endotoksemii, która jak wykazano, jest jednym z czynników leżących u podstaw rozwoju insulinoporności i zaburzeń metabolizmu glukozy [29, 30].

Dyslipidemię definiuje się jako stan nieprawidłowego stężenia lipidów i lipoprotein w osoczu krwi prowadzący do rozwoju CVD na podłożu miażdżycy. W praktyce klinicznej wyróżnia się kilka podziałów dyslipidemii, między innymi na hipercholesterolemię,

dyslipidemię aterogenną i zespół chylomikronemii [31]. Wśród determinant etiologicznych nieprawidłowego stężenia cholesterolu we krwi, obok czynników genetycznych i środowiskowych, zwraca się również uwagę na rolę GM w przemianach lipidów [32]. Znaczący wpływ na metabolizm cholesterolu wywierają bakterie z rodziny *Erysipelotrichaceae*, *Alistipes*, *Barnesiella* i *Turicimonas* [33]. Wcześniej-
sze badania prowadzone w grupie osób z dyslipidemią dostarczyły dowodów, że także w tym zaburzeniu metabolicznym skład i aktywność GM różnią się od GM osób zdrowych. Cotillard i wsp. [34] oraz Le Chantelier i wsp. [35] zaobserwowali, że zmniejszona różnorodność flory bakteryjnej notowana u osób z nadmiernym poziomem tkanki tłuszczowej jest skorelowana ze stężeniami triglicerydów i cholesterolu całkowitego (TC, *total cholesterol*). Nie opracowano dotąd charakterystycznego dla dyslipidemii wzoru GM, jednak wcześniejsze obserwacje poczynione na modelu zwierzęcym i w warunkach klinicznych pokazują, że zaburzenia lipidowe powiązane są z większą liczebnością *Collinsella*, a mniejszą *Eubacterium* i *Roseburia* [24].

Nadciśnienie tętnicze, które dotyka około jednej czwartej światowej populacji, jest odpowiedzialne za około 41% zgonów z powodu chorób układu krążenia [36]. Podobnie jak w innych składowych ZM, także w przypadku nieprawidłowego poziomu ciśnienia tętniczego (BP, *blood pressure*), zauważa się jego korelację ze składem GM. Wysokie wartości BP wiążą się z mniejszą różnorodnością taksonów bakteryjnych. Ponadto cechuje go wzrost liczebności bakterii gram-ujemnych: *Klebsiella*, *Parabacteroides*, *Desulfovibrio* i *Prevotella*, a spadek *Roseburia* i *Faecalibacterium* w rodzinach *Lachnospiraceae* i *Ruminococcaceae* [37, 38].

■ Wpływ zaburzeń składu i aktywności GM na rozwój ZM

Wpływ zaburzeń GM na powstawanie i rozwój otyłości, a także dalsze następstwa w postaci zaburzeń gospodarki węglowodanowej,

lipidowej, stłuszczenia wątroby czy nadciśnienia tętniczego jest implikowany przez wiele mechanizmów.

Jednym z nich jest zwiększony pobór energii na drodze fermentacji potencjalnie nietrawionych polisacharydów oraz promocja wchłaniania monosacharydów, skutkujące dostarczeniem do organizmu nadprogramowych kalorii (tzw. hipoteza magazynowania energii). Udowodniono, że 20-procentowy wzrost liczebności *Firmicutes* kosztem *Bacterioides* powoduje zwiększenie poboru energii z pożywiania o około 150 kcal/dobę, co stanowi aż 4–10% całkowitego zapotrzebowania energetycznego przeciętnego człowieka. Produktem rozpadu wspomnianych polisacharydów są krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (SCFA, *short-chain fatty acid*): kwas propionowy — substrat w procesie glukoneogenezy wątrobowej i lipogenezy, kwas octowy — substrat w syntezie cholesterolu oraz kwas masłowy — indukujący wytwarzanie leptyny, wydzielanie GLP-1, nasilający proces termogenezy i utleniania kwasów tłuszczowych [39, 40]. Warto zaznaczyć, że zależność pomiędzy zaburzeniami GM, rolą SCFA a zespołem metabolicznym nie jest w pełni poznana. Z jednej strony znany jest pozytywny wpływ suplementacji SCFA na redukcję masy ciała i poprawę insulinowrażliwości. Z drugiej jednak — w przeglądzie systematycznym obejmującym 7 badań klinicznych zaobserwowano, że w stolcu osób otyłych koncentracja SCFA jest wyższa niż u osób z prawidłową masą ciała [39]. Podobnie, wyższe stężenie SCFA we krwi u dzieci i młodzieży z nadmierną masą ciała opisał Goffredo i wsp. [41], wykazując jednocześnie korelację między poziomem surowiczego SCFA a zawartością tkanki tłuszczowej, tłuszczu wisceralnego i nasileniem lipogenezy *de novo* w organizmie. Zauważalne jest zatem, że pomimo wysokiego stężenia SCFA u osób z nadmierną masą ciała, wpływ na regulację głodu i sytości oraz przemiany energetyczne jest zaburzony. W świetle tych badań pojawia się pytanie, czy rola SCFA w szeroko pojętym

” Udowodniono, że 20-procentowy wzrost liczebności Firmicutes kosztem Bacterioides powoduje zwiększenie poboru energii z pożywiania o około 150 kcal/dobę, co stanowi aż 4–10% całkowitego zapotrzebowania energetycznego przeciętnego człowieka

**”
Innym ważnym
czynnikiem
patogenetycznym
łączącym zaburzenia
metaboliczne
z deregulacją składu
GM jest zwiększona
przepuszczalność
jelit, indukująca
endotoksemię
metaboliczną i inicjująca
kaskadę procesów
zapalnych w organizmie**

metabolizmie człowieka jest zależna od ich stężenia i pochodzenia (z diety, z preparatu farmakologicznego) oraz czy podwyższone stężenie SCFA u osób z ZM jest konsekwencją (mechanizmem obronnym przed nadmiernym gromadzeniem energii), czy przyczyną nadmiernego wykorzystania kalorii z diety. Obok funkcji energetycznej, SCFA oddziałują na organizm gospodarza jako cząstki sygnałowe regulujące lipogenezę, utlenianie kwasów tłuszczowych i ich odkładanie w wątrobie oraz glukoneogenezę [42]. Ponadto, jako ligandy receptorów Gpr41 i Gpr43 (*G protein-coupled receptors*), SCFA stymulują wydzielanie anoreksygenicznego neuropeptydu jelitowego (PYY, *peptide YY*), czego konsekwencją jest spowolnienie tempa opróżniania żołądka i motoryki jelit i tym samym wydłużenie czasu wchłaniania wykorzystania składników odżywczych z diety. Wyniki wcześniejszych badań pokazały, że pozbawienie zwierząt receptorów Gpr41 i Gpr43 wiąże się z niższą masą ciała i obniżeniem zawartości tkanki tłuszczowej [43]. Ponadto Gpr41 i Gpr43 regulują również produkcję glukagonopodobnego peptydu 1 i glukagonopodobnego peptydu 2 (GLP-1, GLP-2, *glucagon-like peptide*), które odgrywają ważną rolę w poposiłkowym wydzielaniu insuliny i aktywności komórek β -trzustki oraz wpływają na zachowanie integralności połączeń ścisłych nabłonka jelitowego [44]. Co więcej, stymulacja Gpr43 przez SCFA zwiększa aktywność receptora gamma aktywowanego przez proliferatory peroksyzomów (PPAR γ , *peroxisome proliferator-activated receptor*) i wpływa na promocję kumulacji tkanki tłuszczowej w organizmie [45].

Innym ważnym czynnikiem patogenetycznym łączącym zaburzenia metaboliczne z deregulacją składu GM jest zwiększona przepuszczalność jelit, indukująca endotoksemię metaboliczną i inicjująca kaskadę procesów zapalnych w organizmie. Wykazano, że dysbioza jelitowa wpływa na nieprawidłową syntezę białek stabilizujących integralność błony jelitowej (m.in. zonuliny-1, okludyny),

co sprzyja przemieszczaniu się alergenów i innych substancji toksycznych, w tym bakteryjnych lipopolisacharydów (LPS) ze światła jelita do krwiobiegu. Wyniki wcześniejszych badań wykazały, że żywienie dietą o wysokiej zawartości tłuszczu (HFD, *high-fat diet*) powoduje wzrost poziomu krążących w osoczu LPS [46], co aktywuje ekspresję receptorów toll-podobnych 4 (TLR-4, *toll-like receptor*), receptorów NOD-podobnych (NLR, *NOD-like receptors*) oraz IL-1 β i IL-18 i inicjuje proces zapalny ostatecznie prowadzący do rozwoju otyłości i insulinooporności oraz T2DM [32, 47]. Endotoksemia metaboliczna wiąże się również nadprodukcją cytokin zapalnych w adipocytach, zmniejszoną syntezą adiponektyny, zwiększonym wydzielaniem leptyny i rezystyny oraz insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1 i IGF-2, *insulin growth-factor 1, 2*). Za rozwój zaburzeń metabolicznych odpowiedzialny jest również hamujący wpływ GM na ekspresję tkankowego czynnika indukowanego głodem (FIAF, *fasting-induced adipocyte factor*), co w konsekwencji prowadzi do wzrostu aktywności lipazy lipoproteinowej (LPL, *lipoprotein lipase*) i zwiększonej kumulacji triglicerydów w wątrobie [48].

Wśród mechanizmów implikujących zaburzenia metabolizmu w następstwie nieprawidłowości w składzie i aktywności GM wymienia się również wpływ GM na przemianę cholesterolu, kwasów żółciowych oraz wzrost poziomu tlenu trimetyloaminy (TMAO, *trimethylamine N-oxide*). Mikrobiota jelitowa metabolizuje cholinę, fosfatydylocholinę i L-karnitynę do trimetyloaminy (TMA). Ta dalej przekształcana jest w TMAO, związek silnie miażdżycogenny [24], którego podwyższone stężenie koreluje nie tylko z chorobami sercowo-naczyniowymi, ale również z T2DM i otyłością [49]. Zależność między kwasami żółciowymi a mikrobiotą jelitową jest dwukierunkowa — z jednej strony kwasy żółciowe modulują aktywność GM, z drugiej — skład GM wpływa na proporcje i ilość syntetyzowanych kwasów żółciowych [50]. Ważną rolę

odgrywa tu sygnalizacja receptora FXR, która jest zaangażowana w regulację metabolizmu lipidów, w szczególności syntezę i wykorzystanie lipoprotein o bardzo niskiej gęstości (VLDL, *very-low density lipoprotein*) i TG oraz kontrolę lipogenezy de novo w wątrobie [51]. Ponadto badania opisywały rolę aktywacji FXR w zmniejszaniu stężenia glukozy w surowicy, poprawie wrażliwości na insulinę i poposiłkowym wydzielaniu insuliny, nasileniu procesów glikogenogenezy oraz zmniejszeniu aktywności szlaków glukoneogenezy [51, 52]. Dodatkowo wykazano, że FXR pełni również rolę przeciwzapalną i utrzymuje integralność bariery jelitowej, zapobiegając translokacji bakterii w przewodzie pokarmowym. Prawidłowa koordynacja przemian lipidów i glukozy zależy również od czynników transkrypcyjnych ChREBP (*carbohydrate response element-binding protein*) oraz SREBP-1 (*sterol regulatory element-binding transcription factor 1*), których aktywacja przez GM promuje lipogenezę de novo [53].

PROBIOTYKOTERAPIA — OBIECUJĄCE NARZĘDZIE WSPOMAGAJĄCE LECZENIE ZM

Probiotyki to znane i stosunkowo dobrze przebadane preparaty stosowane w praktyce klinicznej. Zgodnie z definicją WHO/FAO (*Food and Agriculture Organization of the United Nations*), probiotykami określa się „żywe mikroorganizmy, które podawane w odpowiednich ilościach przynoszą korzyści zdrowotne gospodarzowi” [54]. Istnieje kilka warunków, które muszą być spełnione przez probiotyki, aby właściwie spełniały one swe funkcje: 1) pochodzenie z naturalnej, zdrowej mikroflory jelitowej człowieka, 2) odporność na kwaśne pH żołądka oraz enzymów i kwasów żółciowych w dwunastnicy, 3) możliwość przeżycia i aktywności metabolicznej w środowisku jelita grubego (antagonizm działania w stosunku do szczepów patogennych, wytwarzanie substancji antybakteryjnych, stabilność genetyczna, wysoka wydajność fermentacji); 4) zdolność przywierania do komórek nabłonka jelitowego i trwałej lub

przejściowej kolonizacji przewodu pokarmowego; 5) możliwość korzystnego oddziaływania na organizm gospodarza (brak właściwości patogennych lub toksycznych); 6) trwałość i żywotność w czasie przechowywania oraz w środowisku potencjalnie niekorzystnym. Ponadto działanie probiotyku powinno być potwierdzone naukowo [55]. Jak dotychczas, w odniesieniu do zaburzeń metabolicznych udowodniono, że suplementacja probiotykami, przeciwdziałając dysbiozie jelitowej, normalizuje metabolizm lipidów, węglowodanów, czynność wątroby oraz zmniejsza stan zapalny. Spekuluje się również ich pozytywny wpływ na przebieg redukcji masy ciała i zmianę zawartości składu [56].

■ Wpływ probiotyków na terapię ZM

O ogromnym zainteresowaniu wykorzystaniem probiotyków w terapii zespołu metabolicznego i poszczególnych jego składowych świadczyć może fakt dużej liczby metaanaliz i przeglądów systematycznych z okresu ostatnich 5 lat dotyczących oceny wpływu probiotykoterapii na poszczególne parametry zespołu metabolicznego.

Niewielką, ale stałą poprawę kilku wykładników metabolicznych powiązanych z ZM potwierdzono w pracy Koutnikova i wsp. [57], którzy przeanalizowali aż 1005 badań klinicznych z randomizacją (RCTs, *randomized controls trial*) prowadzonych w populacji pacjentów z nadwagą/otyłością, cukrzycą oraz stłuszczeniem wątroby. Zaobserwowali, że podaż probiotyków (> 14 dni) osobom z T2DM redukuje poziom glukozy na czczo (FBG, *fasting blood glucose*), hemoglobiny glikowanej (HbA1c), insuliny oraz wskaźnika insulinooporności HOMA-IR (*homeostatic model of insulin resistance*), a w przypadku występowania NAFLD — obniża wartości aminotransferaz wątrobowych. Ponadto, w przypadku osób z nadwagą probiotyki doprowadziły do korzystnej zmiany w wykładnikach antropometrycznych: masie ciała, wskaźnika BMI (*body mass index*), obwodu talii (WC, *waist circumference*) i zawartości

„ Jak dotychczas, w odniesieniu do zaburzeń metabolicznych udowodniono, że suplementacja probiotykami, przeciwdziałając dysbiozie jelitowej, normalizuje metabolizm lipidów, węglowodanów, czynność wątroby oraz zmniejsza stan zapalny. Spekuluje się również ich pozytywny wpływ na przebieg redukcji masy ciała i zmianę zawartości składu



**Racjonalizacja
użycia probiotyków
w praktyce klinicznej
wymaga zastosowania
celowanych szczepów
bakteryjnych,
suplementacji o ściśle
określonym czasie
trwania, formie oraz
dawce**

tkanki tłuszczowej ogółem (FM, *fat mass*) oraz wisceralnej (VFM, *visceral fat mass*). Zmiany w profilu metabolicznym badanej grupy były szczególnie zauważalne, gdy interwencja dotyczyła suplementacji szczepami *B. breve*, *B. longum*, *Streptococcus salivarius* subsp. *thermophilus* i *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. delbrueckii*. Dong i wsp. [58] w analizie obejmującej 18 RCTs (n-1544 osoby z ZM) wykazali, że suplementacja probiotykami *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* lub produktami spożywczymi zawierającymi probiotyki może stanowić istotne wsparcie terapii redukującej poziom tkanki tłuszczowej oraz obniżający stężenie lipoprotein o niskiej gęstości (LDL, *low-density lipoprotein*). Obiecujących wniosków dostarczyła również metaanaliza (RCTs, n-6) dotycząca zastosowania probiotyków w normalizacji wykładników ZM przeprowadzona przez Tenorio-Jiménez'a i wsp. [59]. Wykazano w niej, że podaż probiotyków poprawia wskaźniki antropometryczne (BMI) oraz parametry ciśnienia tętniczego, gospodarki węglowodanowej i lipidowej. Ponadto, probiotyki wpłynęły korzystnie na funkcje śródbłonna naczyniowego oraz stan zapalny: poziom rozpuszczalnych cząsteczek adhezyjnych sVCAM-1 (*soluble vascular cell adhesion molecule 1* (sVCAM-1), interleukiny 6 (IL-6), czynnika martwicy nowotworów TNF- α (*tumor necrosis factor α*), czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego VEGF (*vascular endothelial growth factor*) i trombomoduliny. Autorzy przeglądu podkreślają jednak, że probiotykoterapia ustępuje swą efektywności terapii farmakologicznej i należy traktować ją w kategorii metody wspomagającej leczenie konwencjonalne, a nie jego zastępnik. Zwracają również uwagę na fakt, że badania poddawane analizie w opracowaniach o charakterze metaanaliz często istotnie różnią się zasięgiem i formą interwencji [59]. Podobnie, Skonieczna-Żydecka i wsp. [60] wskazują, że probiotyki mogą stanowić czynnik prewencyjny CVD rozwijających się na podłożu ZM, jednak jakość badań probiotycznych

jest wciąż zbyt niska, a proponowane interwencje wysoce zróżnicowane, by możliwe było wyciągnięcie jednoznacznych wniosków przemawiających za ich rutynowym stosowaniem u pacjentów z ZM. Ponadto, racjonalizacja użycia probiotyków w praktyce klinicznej wymaga zastosowania celowanych szczepów bakteryjnych, suplementacji o ściśle określonym czasie trwania, formie oraz dawce. W związku z tym warto przyrzeć się wybranym danym naukowym z zakresu probiotykoterapii w ZM (tab. 1).

W badaniu Kassaiana i wsp. [61] prowadzonym wśród dorosłych pacjentów ze stanem przedcukrzycowym wykazano, że 24-tygodniowa podaż probiotyku multiszczepowego [6 g/d.; *L.s acidophilus*, *B. bifidum*, *B. lactis* i *B. longum* w dawce $1,5 \times 10^9$ CFU (*colony factor unit*) dla każdego szczepu] zmniejszyła częstość występowania hiperlikemii i nadciśnienia tętniczego oraz pozytywnie wpłynęła na stężenie HDL [61]. W innym badaniu, dotyczącym oceny wpływu 10-tygodniowej diety hipokalorycznej na przebieg redukcji masy ciała u pacjentów z ZM, wykazano, że podaż w diecie jogurtu fortyfikowanego probiotykami (10^7 CFU/g *B. lactis Bb*) koreluje z uzyskaniem większej utraty masy ciała, redukcji procenta zawartości tkanki tłuszczowej (%FM) oraz WC, przy jednoczesnym zachowaniu beztłuszczowej masy ciała. Ponadto, fortyfikacja probiotykami efektywniej wpłynęła na poprawę w zakresie HOMA-IR, TG, oraz wiązała się ze zwiększeniem stężenia witaminy D, HDL i wskaźnika QUICKI (*quantitative insulin sensitivity check index*) [62]. Probiotykoterapia może również stanowić prewencję rozwoju CVD u osób z ZM. W badaniach Szulińskiej i wsp. [63, 64] wykazano, że suplementacja wysokimi dawkami multiszczepowego preparatu Ecologic® Barrier zawierającego szczepy: *B. bifidum* W23, *B. lactis* W51, *B. lactis* W52, *L. acidophilus* W37, *L. brevis* W63, *Lactobacillus casei* W56, *L. salivarius* W24, *Lactococcus lactis* W19 i *Lactococcus lactis* W58 (1×10^{10} CFU/d.) pozytywnie

Tabela 1. Wpływ suplementacji probiotykami na zespół metaboliczny i jego poszczególne składowe — na podstawie wybranych badań opublikowany w latach 2015–2020

Piśmien- nictwo	Rodzaj badania	Populacja	Czas	Rodzaj probiotykoterapii (dawka, forma, szczep)	Efekt metaboliczny
[61]	RCT	Dorośli ze stanem przed- cukrzycowym (n-120)	24 tyg.	6 g/d. <i>L. Acidophilus</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>B. Lactis</i> , <i>B. longum</i> (1.5×10^9 cfu/dla każdego szczepu) + inulina	↓ hiperglikemii i nadciśnienia tętniczego ↑ HDL
[66]	RCT	Dorośli z ZM (n-53)	12 tyg.	<i>L. Reuteri</i> V3401 (5×10^9 CFU/d.)	↓ IL-6, svcam-1 ↑ <i>Verrucomicrobia</i>
[68]	RCT	Dorośli z ZM (n-44)	8 tyg.	300g/d. probiotycznego jogurtu zawierający <i>L. Acidophilus</i> La5 i <i>B. Lactis</i> Bb12	↓ FBG, VCAM-1, PAI-1, insuliny na czczo, HOMA-IR, ↑ QUICKI
[63, 64]	RCT	Otyłe kobiety w wieku pomeno- pauzalnym (n-81)	12 tyg.	Ecologic® Barrier w niskiej dawce LD (2.5×10^9 CFU/d.) lub wysokiej dawce HD (1×10^{10} CFU/d.) Ecologic® Barrier zawiera 9 szczepów: <i>B. Bifidum</i> W23, <i>B. Lactis</i> W51, <i>B. Lactis</i> W52, <i>L. Acidophilus</i> W37, <i>L. Brevis</i> W63, <i>L. Casei</i> W56, <i>L. Salivarius</i> W24, <i>Lactococcus lactis</i> W19 i <i>Lactococcus lactis</i> W58	HD: ↓ LPS, WC, FM, VFM, kwasu moczowego, TC, TG, LDL, FBG, insuliny na czczo, HOMA-IR, SBP, czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego, sztywności naczyń krwionośnych, IL-6 TNF-alfa, trombomoduliny LD: ↓ WC, VFM, FM, TC, LDL, insuliny na czczo, HOMA-IR, SBP, IL-6
[62]	RCT	Dorośli z ZM (n-83)	10 tyg.	2*250 ml jogurt fortyfikowany (FY) (10^7 CFU/g <i>B. Lactis</i> Bb) + dieta redukcyjna lub tradycyjny jogurt (PY)	Utrata masy ciała w obu grupach FY: większe zmiany w zakresie ↓ FM, WC, HOMA-IR, TG i ↑ HDL, QUICKI, witaminy D v. PY
[67]	RCT	Dorośli z ZM (n-51)	45 dni	Mleko zawierające <i>B. Lactis</i> HN019 ($2,72 \times 10^{10}$ CFU/d.)	↓ BMI, TC, LDL, TNF-alfa, IL-6, cytokin prozapalnych

Objaśnienia skrótów w tekście

wpłynęła na LPS i znacząco poprawiło parametry kardiometaboliczne, takie jak: WC, FM, zawartość podskórnej tkanki tłuszczowej, stężenie kwasu moczowego, TC, LDL, TG, FBP i insuliny oraz wskaźnika HOMA-IR. Również uzyskano poprawę w zakresie poziomu skurczowego ciśnienia tętniczego (SBP, *systolic blood pressure*), sztywności

naczyń krwionośnych, IL-6, TNF α i trombomoduliny. Ponadto, zaobserwowano, że podaż Ecologic® Barrier nawet w niższych dawkach ($2,5 \times 10^9$ CFU/d.) wiązała się z obniżeniem WC, FM (podskórnej i wisceralnej) oraz implikowała spadek wskaźnika HOMA-IR, SBP i IL-6 [63, 64]. Korzystny wpływ szczepu *L. plantarum* na wykładniki ZM, takie jak

FBG, TC, IL-6 czy stężenie homocysteiny w grupie kobiet w wieku pomenopauzalnym z ZM wykazali także Barreto i wsp. [65]. Pozytywne oddziaływanie na parametry stresu oksydacyjnego w ZM odnotowano również po zastosowaniu 12-tygodniowej suplementacji *L. reuteri*V3401 (5×10^9 CFU/d.) [66] oraz w 45-dniowej interwencji z użyciem mleka zawierającego *B. lactis*HN019 ($2,72 \times 10^{10}$ CFU/d.) [67]. Także w interwencji z zastosowaniem probiotycznego jogurtu (300 g/d. zawierającego *L. acidophilus* La5 i *B. lactis* Bb12) zaobserwowano, że wykładniki funkcji śródbłonna naczyniowego (VCAM-1, PAI-1) oraz metabolizmu glukozy (FBG, insulina, HOMA-IR, QUICKI) po 2 miesiącach konsumpcji uległy poprawie [68]. Wśród badań istnieją również te, których wyniki nie potwierdzają pozytywnego wpływu probiotykoterapii na wykładniki ZM. Jednym z nich jest pilotażowe badanie z 2012 roku, w którym 12-tygodniowa podaż *L. casei* Shiota (10^8 CFU/mL; w formie 3×65 mL fortyfikowanego mleka) [69] nie wpłynęła znacząco na poprawę insulinowrażliwości, funkcji komórek β trzustki ani markerów funkcji śródbłonna. Podobnie, dowodów na brak wpływu szczepu *L. casei* Shiota na zmianę składu GM i funkcje bariery jelitowej dostarczyło badanie Stadlbauera i wsp. [70].



**Obiecująca
w kontekście redukcji
masy ciała i poziomu
tkanki tłuszczowej
jest suplementacja
probiotykami
Lactobacillus
i *Bifidobacterium*
(i ich połączeniami
w postaci preparatów
multiszczepowych),
szczególnie
w wysokich dawkach
($> 1 \times 10^9$ CFU/d.)**

■ **Probiotyki we wspomaganiu redukcji masy ciała**

Otyłość brzuszna jest jednym z kluczowych elementów ZM. W wielu metaanalizach badano wpływ drobnoustrojów probiotycznych na przebieg procesu redukcji masy ciała. Obszerne metaanaliza (15 RCT; z przedziału czasowego 1946-wrzesień 2016; n-957) przeprowadzona przez Borgeraasa i wsp. [71], potwierdziła umiarkowany wpływ probiotykoterapii (3–12 tygodni) na przebieg redukcji masy ciała, spadek BMI oraz procentowej zawartości tkanki tłuszczowej (%FM) u osób z nadwagą i otyłością. Podobnie, przegląd interwencji z wykorzystaniem różnych szczepów *Lactobacillus* prowadzonych wśród osób z nadmierną

masą ciała wnioskuje o roli probiotykoterapii w redukcji masy ciała FM w 9 z 11 analizowanych badań RCT [72], zwracając uwagę na fakt, że efekt ten jest wysoce szczepozależny. Największe znaczenie miały *L. plantarum* i *L. rhamnosus* podawane jako dodatek do diety redukcyjnej, oraz szczepy *L. p.* z *L. curvatus*, *L. gasseri*, *L. amylovorus*, *L. acidophilus* i *L. casei* podawane z polifenolami lub wieloszczepowe preparaty *Lactobacillus*. Również Wang i wsp. [73] na podstawie 20 RCTs potwierdzili wpływ probiotykoterapii na normalizację masy ciała, BMI, WC, FM i %FM u osób z nadwagą i otyłością (n-821). Zmiany uzyskane w parametrach antropometrycznych jednocześnie poprawiły profil metaboliczny badanych (obniżyły TC, LDL, FBG, stężenie insuliny na czczo, HOMA-IR). Z kolei w 2019 roku, Suzumura i wsp. [74], na podstawie przeglądu 19 RCTs (opublikowanych do sierpnia 2017) uwzględniających probiotykoterapię i/lub synbiotyko-terapię wyciągnęli wnioski, że metody te tylko w niewielkim, nieistotnym statystycznie stopniu wpływają na parametry antropometryczne osób z nadwagą/otyłością.

W odniesieniu do udziału probiotyków w normalizacji wykładników antropometrycznych i lepszego przeanalizowania wpływu poszczególnych szczepów i form interwencji warto prześledzić kilka prac z ostatnich lat (tab. 2). Można na ich podstawie zaobserwować, że obiecująca w kontekście redukcji masy ciała i poziomu tkanki tłuszczowej jest suplementacja probiotykami *Lactobacillus* i *Bifidobacterium* (i ich połączeniami w postaci preparatów multiszczepowych), szczególnie w wysokich dawkach ($> 1 \times 10^9$ CFU/d.) [75, 76].

Pedret i wsp. [77], zaobserwowali, że *B. animalis* subsp. *lactis* CECT 8145 (1×10^{10} CFU/d.) podawana przez 3 miesiące osobom z otyłością brzuszną wpływa na efektywność redukcji WC, zmniejsza WC/HC i BMI, a także wpływa na wzrost liczebności *Akkermansia*. Efekt ten był szczególnie dostrzegalny w populacji kobiet. *Akkermansia muciniphila*

Tabela 2. Wpływ probiotyków na redukcję masy ciała u osób z nadwagą i otyłością –wybrane badania

Table 2. Effect of probiotics on weight loss in/obese people: selected studies

Piśmienictwo	Rodzaj badania	Populacja	Czas	Rodzaj probiotykoterapii (dawka, forma, szczep)	Efekt metaboliczny
[77]	RCT	Dorośli z otyłością brzuszna (n-135)	3 miesiące	<i>B.lacis CECT 8145</i> ($1,10^{10}$ CFU/d.)	↓ WC, WC/HC, BMI, (głównie u kobiet) ↑ <i>Akkermansia spp.</i>
[78]	RCT	Dorośli z nadwagą i otyłością (n-60)	8 tyg.	Jogurt probiotyczny zawierający: <i>L. Acidophilus La5</i> , <i>B. BB12</i> i <i>L. Casei DN001</i> w dawce 10^8 CFU/g każdego szczepu + dieta niskoenergetyczna	↓ FM%
[79]	RCT	43 kobiety z nadwagą/otyłością	8 tyg.	Preparat zawierający <i>L. Acidophilus</i> i <i>L. casei</i> ; <i>Lactococcus lactis</i> ; <i>B. Bifidum</i> i <i>B. Lactis</i> ; 2×10^{10} CFU/d.) + zalecenia diety redukcyjnej	Większa redukcja w zakresie: WC, WHR, W porównaniu z grupą stosujących wyłącznie dietę
[80]	RCT	Dorośli z nadwagą i otyłością (n-90)	12 tyg.	<i>L. Gasseri</i> BNR17 (w dwóch dawkach: niskiej 10^9 CFU/d i wysokiej: 10^{10} CFU/d.)	↓ WC i VFM przy zastosowaniu obu dawek
[81]	RCT	Dorośli z nadwagą i otyłością (n-90)	12 tyg.	2 kapsułki preparatu wieloszczepowego (UB0316) zawierający <i>L.salivarius</i> UBLS-22, <i>L. Casei</i> UBLC-42, <i>L. Plantarum</i> , UBLP-40, <i>L. Acidophilus</i> UBLA-34, <i>B. Breve</i> ubbr-01, <i>Bacillus coagulans</i> Unique IS2 (5×10^9 CFU każdy) + 100 mg fruktooligosacharydów (FOS)	↓ BMI, masy ciała, WHR nieistotne statystyczne zmiany w FM, lipidogramie, gospodarce węglowodanowej, poprawa jakości życia
[82]	RCT	Kobiety z otyłością ołbrzymią poddane operacji by-pass żołądka (n-45)	4 tyg. przed zabiegiem i 12 tyg. po zabiegu	Familact® zawierający <i>L. Casei</i> ($3,5 \times 10^9$ CFU/g), <i>L.rhamnosus</i> ($7,5 \times 10^8$ CFU/g), <i>Streptococcus thermophilus</i> (1×10^8 CFU/g), <i>B. Breve</i> (1×10^{10} CFU/g), <i>L. Acidophilus</i> (1×10^9 CFU/g), <i>B.longum</i> ($3,5 \times 10^9$ CFU/g), <i>L. Bulgaricus</i> (1×10^8 CFU/g) i 38,5 mg FOS	Większy ↓ mc., BMI, WC, % nadmiernej masy ciała v. grupa bez suplementacji

Objaśnienia skrótów w tekście

to jedna z najliczniejszych bakterii ludzkiej mikrobioty jelitowej o właściwościach hipoglikemicznych, antyzapalnych i poprawiających szczelność jelit [83]. Podobnie, na poprawę parametrów masy ciała, BMI, WHR wpłynęła 12-tygodniowa podaż wieloszczepowego preparatu zawierającego *L. salivarius* UBLS-22,

L. casei UBLC-42, *L.plantarum*, UBLP-40, *L. acidophilus* UBLA-34, *B.breve* UBBR-01, *Bacillus coagulans* Unique IS2 w dawce 5×10^9 CFU każdy oraz 100 mg fruktooligosacharydów (FOS) [81]. Preparaty wieloszczepowe mogą również pozytywnie wpływać na przebieg redukcji masy ciała u pacjentów

poddanym zabiegom bariatrycznym. Podaż miks drobnoustrojów probiotycznych zawierających różne szczepy *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Bifidobacterium* i FOS na 4 tygodnie przez planowanym zabiegiem oraz w trakcie 3-miesięcznej rekonwalescencji po operacji wiązało się z większą utratą masy ciała, BMI oraz obniżeniem odsetka nadmiernej masy ciała [82]. Z kolei korzystny wpływ *L. gasseri* BNR17 (dawki 10^9 – 10^{10} CFU/d.) w obniżaniu poziomu VFM i WC u osób z nadmierną masą ciała potwierdził Kim i wsp. [80].

■ Probiotyki jako czynnik bioleczniczy w zaburzeniach gospodarki węglowodanowej

Spośród składowych ZM, największa liczba interwencji z zastosowaniem probiotyków koncentrowała się na obserwacji ich wpływu na parametry gospodarki węglowodanowej.

W 2016 roku Zhang [84] zanotował, że konsumpcja probiotyków wykazuje efekt obniżający poziom FBG (o ok. 16 mg/dL), procent HbA1c (o ok. 0,5%), poziom insuliny na czczo (o 1,35 mIU/L) oraz wskaźnika HOMA-IR (o ok. 1). Efektywność terapii zależała od czasu jej trwania (> 8 tygodni) oraz od stosowanego preparatu (przewaga probiotyków multiszczepowych w formie suplementu). Analiza 28 RCTs prowadzonych w populacji osób ze stanem przedcukrzycowym lub T2DM (n=1947) potwierdziła, że podaż probiotyków prowadzi do poprawy w poziomie FBP [poprawa krótkoterminowa (< 12 tyg.) o ok. 3 mg/dL i długoterminowa (> 12 tyg.) o ok. 13 mg/dL], i HbA1c (odpowiednio o ok. 0,17% i 0,14%) [85]. Większą redukcję w zakresie FBG uzyskano u osób z poziomem glukozy na czczo powyżej 130 mg/dL, a w zakresie HbA1c u pacjentów nieprzyjmujących insuliny [85]. W przeglądzie z 2019 roku (13 RCTs) probiotyki istotnie obniżyły poziom FBP wśród pacjentów z T2DM (n=840) [86]. Wpływu na poprawę w FBG, HbA1c, poziomie insuliny na czczo i HbA1c dowiodły również wcześniejsze metaanalizy [87–93] prowadzone w populacji osób z T2DM, jednak efekty poszczególnych

prac często wskazywały istotność zmian w zakresie różnych parametrów. Wynika to przede wszystkim z faktu dużej heterogeniczności interwencji (różnica dawek, czasu stosowania i formy suplementacji), która utrudnia jednoznaczną interpretację danych. W jednej z metaanaliz z 2020 roku (14 RCTs), porównującej wpływ probiotyków na metabolizm glukozy i wskaźnik masy ciała w populacji osób z T2DM [94], zaobserwowano zależność między efektywnością wpływu na poprawę wskaźników gospodarki węglowodanowej a formą podaży probiotyków — wykazały ją głównie suplementy probiotyków w formie preparatu, znacznie przewyższając swoim działaniem podaż probiotyków w postaci fortyfikowanej żywności. Dotychczasowe doniesienia dowodzą, że pozytywny wpływ na metabolizm węglowodanów wywierają bakterie z rodzaju *Bifidobacterium* i *Lactobacillus*, których liczba w zespole metabolicznym jest zwykle obniżona.

Firouzi i wsp. [95], stosując multiszczepowy preparat (*L. acidophilus*, *L. casei*, *L. lactis*, *B. bifidum*, *B. longum* i *B. infantis*) przez 12 tygodni, uzyskał łagodną poprawę w procencie HbA1c i poziomie insuliny na czczo u osób z T2DM. Również w innym badaniu, interwencja z preparatem wieloszczepowym (*L. acidophilus*, *L. casei*, *L. rhamnosus*, *L. bulgaricus*, *B. breve*, *B. longum* i *Streptococcus thermophilus*) dodatkowo wzbogaconym o FOS wpłynęła na redukcję FBG. Umiarkowany, pozytywny wpływ multiprobiotycznego preparatu Symbiter (14 probiotyków z grup: *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Propionibacterium* na wskaźnik insulinooporności HOMA-IR, HbA1c oraz poziom TNF- α i IL-1 β wykazał wynik badania Kobyliaka i wsp. [96]. Udział probiotyków wieloszczepowych w normalizacji wykładników gospodarki lipidowej wykazano również w badaniach z udziałem *L. reuteri* strains ADR-1 i ADR3, *L. acidophilus* La-5 i *Bifidobacterium animalis* subsp *lactis* BB-12, oraz *L. salivarius* UBLS22, *L. casei* UBLC42, *L. plantarum* UBLP40, *L.*

Tabela 3. Wpływ probiotyków na normalizację zaburzeń gospodarki węglowodanowej –wybrane badania

Table 3. Effect of probiotics on glucose metabolism: selected studies

Piśmienictwo	Rodzaj badania	Populacja	Czas	Rodzaj probiotykoterapii (dawka, forma, szczep)	Efekt metaboliczny
[96]	RCT	T2DM (n-53)	8 tyg.	Symbiter (14 probiotyków z grup: <i>Bifidobacterium</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Lactococcus</i> , <i>Propionibacterium</i>)	↓ HOMA-IR, HbA1c, TNF-α i IL-1β
[100]	RCT	T2DM (n-60)	6 tyg.	<i>L. acidophilus</i> (2×10^9 CFU/d.), <i>L. casei</i> (7×10^9 CFU), <i>L. rhamnosus</i> ($1,5 \times 10^9$ CFU), <i>L. bulgaricus</i> (2×10^8 CFU), <i>B. breve</i> (3×10^{10} CFU), <i>B. longum</i> (7×10^9 CFU), <i>Streptococcus thermophilus</i> ($1,5 \times 10^9$ CFU), + 100 mg FOS	↓ FPG, HDL-C brak wpływu na insulinę na czczo, TG, HOMA-IR
[95]	RCT	T2DM (n-136)	12 tyg.	<i>Lactobacillus</i> , <i>Firmicutes</i> (<i>L. acidophilus</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. lactis</i>) <i>Bifidobacterium</i> i <i>Actinobacteria</i> (<i>B. bifidum</i> , <i>B. longum</i> , <i>B. infantis</i>) w dawce dla każdego szczepu 1×10^{10} CFU/d.	↓ HbA1c, insuliny na czczo
[98]	RCT	T2DM (n-68)	6 mies.	<i>L. reuteri</i> strains ADR-1 (4×10^9 CFU) i ADR-3 (2×10^{10} CFU)	↓ HbA1c, TC, ↑ <i>L. reuteri</i> i <i>Bifidobacterium spp.</i>
[97]	RCT	T2DM (n-50)	6 tyg.	120 g/d. mleka fermentowanego zawierającego <i>L. acidophilus</i> La-5 i <i>B. animalis subsp lactis</i> BB-12 (każdy po 10^9 CFU/d.)	↓ HbA1c, TNF-α
[99]	RCT	T2DM (n-79)	12 tyg.	<i>L. salivarius</i> UBLS22, <i>L. casei</i> UBLC42, <i>L. plantarum</i> UBLP40, <i>L. acidophilus</i> UBLA34, <i>B. breve</i> UBBR01, <i>B. coagulans</i> Unique IS2 (dla każdego szczepu 5×10^{12} CFU) + 100 mg FOS	↓ HbA1c, masy ciała
[101]	RCT	T2DM (n-30)	6 mies.	Ecologic® Barrier ($2,5 \times 10^9$ CFU/g/2 razy dziennie)	↓ FBG, insuliny na czczo, HOMA-IR, TG, IL-6, TNF-α, CRP, endotoksemi
[102]	RCT	T2DM z otyłością i chorobą wieńcową (n-60)	12 tyg.	<i>L. acidophilus</i> 2×10^9 , <i>L. casei</i> 2×10^9 , <i>B. bifidum</i> 2×10^9 CFU/g + 800 mg inuliny	↓ FBG, insuliny na czczo, HOMA-IR, HOMA-β, ↑ QUICKI, HDL

Objaśnienia skrótów w tekście

acidophilus UBLA34, *B. breve* UBBR01, *B. coagulans* Unique IS2 [97–99] (tab. 3).

■ Probiotyki w normalizacji wykładników gospodarki lipidowej, nadciśnienia tętniczego oraz stresu oksydacyjnego

Zaburzenia gospodarki lipidowej, nadciśnienie tętnicze oraz przewlekły stan zapalny stanowią składowe ZM, wysoce implikujące

ryzyko CVD. W metaanalizie Dixona i wsp. [103] obejmującej badania opublikowane w zakresie lat 1990–2000 (34RCT, n-2177) wykazano, że ponad 1,5-miesięczna podaż probiotyków, których dawka to minimum 1×10^9 CFU/dobę, może być obiecującą strategią obniżającą to ryzyko, ponieważ korzystnie wpływa na parametry, takie jak:



Wprawdzie wpływ probiotyków na nadciśnienie tętnicze nie jest tak duży jak leków, jednak biorąc pod uwagę brak działań niepożądanych, ich podaż stanowiąca uzupełnienie farmakoterapii wydaje się uzasadniona

SBP, rozkurczowe ciśnienie tętnicze (DBP, *diastolic blood pressure*), TC, LDL, a ponadto reguluje inne parametry ZM (FBP, HbA_{1c}, BMI). Za stosowaniem probiotyków w normalizacji nadciśnienia tętniczego przemawiają wnioski z kilku ostatnich prac. Jedna z nich, metaanaliza obejmująca zasięgiem dużą populację (n=2703 osoby, w tym blisko połowę z jednoczesną T2DM), wskazała na umiarkowany pozytywny wpływ 3–24-tygodniowej podaży probiotyków na parametry skurczowego (–3.10 do –5.04 mm Hg) i rozkurczowego (–0.4 do –3.9 mm Hg) ciśnienia tętniczego [104], głównie w przypadku, gdy w interwencji zastosowano preparaty probiotyków wieloszczepowych w dawkach $\geq 10^{11}$ CFU. Na zależność efektu hipotensyjnego od dawki, czasu podaży oraz przede wszystkim szczepu drobnoustrojów wskazują również Chi i wsp. [105]. W swojej metaanalizie (11 RCTs) przeprowadzonej w populacji osób z nadciśnieniem tętniczym (n=846) potwierdzili obiecujący wpływ probiotyków na redukcję SBP i DBP. Podobnie, w przeglądzie badań opublikowanych do maja 2016 roku (11 RCTs) Hendijani i Akbari [93] zanotowali, że probiotykoterapia zastosowana w grupie pacjentów z T2DM obniża SBP, DBP, TC, LDL, TG i podwyższa stężenie HDL [93]. Także wcześniejsze przeglądy prac z lat 2015–2018 koncentrujące się na opisaniu wpływu probiotyków na wykładniki gospodarki lipidowej u osób z T2DM wskazały na ich zdolność do obniżania poziomu TC, TG i podwyższania stężenia HDL [90]. Część prac wskazuje również na efekt redukujący stężenie LDL i hipotensyjny [106]. Efekt ten był szczególnie istotny w interwencjach bazujących na podaży probiotyków wieloszczepowych, trwających minimum 2 miesiące. Interwencja oceniająca hipotensyjną efektywność szczepu *L. plantarum* (10^9 CFU/d. 1.5×10^{12} CFU/d.) w 7 RCTs (n=653) pokazała, że szczepki te obniżają poziom SBP (–1,58 mm Hg) i DBP (–0,92 mm Hg). Obniżenie ciśnienia tętniczego uzyskano również w 12-tygodniowej interwencji z zastosowaniem *Streptococcus*

thermophilus (1×10^9 CFU/mL) [107]. Dodatkowo w badaniu tym zauważono, że *Streptococcus thermophilus* podany osobom z łagodną hipercholesterolemią prowadzi do zmniejszenia stężenia LDL modyfikowanych dialdehydem malonowym (MDA-LDL, *malondialdehyde-modified low-density lipoprotein*).

Wprawdzie wpływ probiotyków na nadciśnienie tętnicze nie jest tak duży jak leków, jednak biorąc pod uwagę brak działań niepożądanych, ich podaż stanowiąca uzupełnienie farmakoterapii wydaje się uzasadniona.

W metaanalizie badań (9 RCT) prowadzonej w grupie osób dorosłych z hipercholesterolemią (n=967) Mo i wsp. [108] dowiedli, że probiotyki obniżają TC i LDL, szczególnie w interwencjach długoterminowych prowadzonych z użyciem kilku szczepów i stosowanych u osób młodszych z umiarkowanymi zaburzeniami gospodarki lipidowej. Wpływ drobnoustrojów probiotycznych na redukcję TC i LDL u osób z łagodną i umiarkowaną hipercholesterolemią wykazały również badania (7 RCTs) objęte metaanalizą Pourrajabą i wsp. [109] z 2020 roku oraz przeglądem (12 RCTs) Yana i wsp. [110].

Na zasadność suplementacji probiotykami, jako terapii wspomagającej leczenie dyslipidemii, wskazuje również przegląd badań Gadelha i Bezerra [111]. Spośród dotychczas badanych szczepów największe zastosowanie wydają się mieć *Lactobacillus*, głównie *L. reuteri* i *L. plantarum* [112]. Już w badaniach na modelu zwierzęcym zaobserwowano, że bakterie *Lactobacillus* zmniejszą wchłanianie jelitowe cholesterolu poprzez zmniejszenie ekspresji genu kodującego NPC1L1 znajdującego się w błonie szczytowej enterocytów [33]. W innym badaniu wykazano, że u myszy poddanych diecie wysokotłuszczowej *L. curvatus* sam lub w połączeniu z *L. plantarum* obniża stężenie cholesterolu w osoczu i wątrobie [113]. Podobne działanie wykazuje *Bifidobacterium* spp., powodując obniżenie stężenia triglicerydów w osoczu i frakcji LDL i podwyższenie stężenia frakcji HDL u otyłych myszy [114].

Podaż probiotyków i/lub synbiotyków może również korzystnie wpływać na wykładniki stresu oksydacyjnego. Wykazali to Zhen-g'a i wsp. [115] w metaanalizie obejmującej 16 RCTs (n=1060), w której zaobserwowano zależność pomiędzy probiotyko- i synbiotyko-terapią a niższym stężeniem wysokoczułego CRP (*C-reactive protein*), malonodialdehydu (MDA, *malondialdehyde*) a wyższym glutatio-nu (GSH, *glutathione*), tlenku azotu (NO, *nitric oxide*) i całkowitą zdolnością antyoksydacyjną organizmu (TAC, *total antioxidant capacity*). Podobnych wniosków o antyoksydacyjnym potencjalne probiotyków i synbiotyków dostarczyła metaanaliza Tabrizi i wsp. [116]. Podaż preparatu zawierającego miks probiotyków: *L. acidophilus* i *L. casei*; *Lactococcus lactis*; *B. bifidum* i *B. lactis* (2×10^{10} CFU/d.) okazał się skuteczny w pozytywnej modulacji stężenia peroksydazy glutationowej i kwasów tłuszczowych u pacjentów z nadmierną masą ciała przestrzegających zalecenia diety redukcyjnej [79].

PODSUMOWANIE

Opisanie zależności pomiędzy składem i aktywnością GM a rozwojem zaburzeń charakterystycznych dla ZM stwarza ogromne możliwości opracowaniu nowych, innowacyjnych metod leczenia opartych na modulacji dysbiozy jelitowej. Wśród tych metod probiotyki jako czynnik bioleczniczy przywracający równowagę ekosystemu jelitowego wydają się szczególnie obiecujące. Zaprezentowane w opracowaniu dane, pochodzące z licznych metaanaliz oraz badań klinicznych, dostarczają dowodów na istotny potencjał probiotyków w poprawie wykładników gospodarki węglowodanowej, lipidowej oraz ciśnienia tętniczego, a także prawdopodobny wpływ na redukcję masy ciała i zmianę jego składu. Naukowcy podkreślają jednak, że racjonalizacja użycia drobnoustrojów probiotycznych w leczeniu ZM wymaga zastosowania celowanej probiotykoterapii o przemyślanej specyfice szczepów bakterii lub/i ich połączeń, dawce, czasie

trwania i formie. Określenie tych elementów wydaje się kluczowym zadaniem przyszłych badań, dzięki którym możliwe będzie stworzenie rekomendacji uwzględniających zastosowanie probiotyków w codziennej praktyce klinicznej ZM.

PIŚMIENNICTWO:

1. Day C. Metabolic syndrome, or What you will: definitions and epidemiology. *Diab Vasc Dis Res*. 2007; 4(1): 32–38, doi: [10.3132/dvdr.2007.003](https://doi.org/10.3132/dvdr.2007.003), indexed in Pubmed: [17469041](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17469041/).
2. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention, National Heart, Lung, and Blood Institute, American Heart Association, World Heart Federation, International Atherosclerosis Society, International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009; 120(16): 1640–1645, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644), indexed in Pubmed: [19805654](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19805654/).
3. Manrique P, Bolduc B, Walk ST, et al. Healthy human gut phageome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016; 113(37): 10400–10405, doi: [10.1073/pnas.1601060113](https://doi.org/10.1073/pnas.1601060113), indexed in Pubmed: [27573828](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27573828/).
4. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, et al. What is the healthy gut microbiota composition? a changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases. *Microorganisms*. 2019; 7(1), doi: [10.3390/microorganisms7010014](https://doi.org/10.3390/microorganisms7010014), indexed in Pubmed: [30634578](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30634578/).
5. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, et al. The human microbiome project. *Nature*. 2007; 449(7164): 804–810, doi: [10.1038/nature06244](https://doi.org/10.1038/nature06244), indexed in Pubmed: [17943116](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17943116/).
6. Hollister EB, Gao C, Versalovic J. Compositional and functional features of the gastrointestinal microbiome and their effects on human health. *Gastroenterology*. 2014; 146(6): 1449–1458, doi: [10.1053/j.gastro.2014.01.052](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.01.052), indexed in Pubmed: [24486050](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24486050/).
7. Oliphant K, Allen-Vercoe E. Macronutrient metabolism by the human gut microbiome: major fermentation by-products and their impact on host health. *Microbiome*. 2019; 7(1): 91, doi: [10.1186/s40168-019-0704-8](https://doi.org/10.1186/s40168-019-0704-8), indexed in Pubmed: [31196177](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31196177/).
8. Dieterich W, Schink M, Zopf Y. Microbiota in the gastrointestinal tract. *Med Sci (Basel)*. 2018; 6(4), doi: [10.3390/medsci6040116](https://doi.org/10.3390/medsci6040116), indexed in Pubmed: [30558253](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30558253/).
9. Sommer F, Bäckhed F. The gut microbiota—masters of host development and physiology. *Nat Rev Microbiol*. 2013; 11(4): 227–238, doi: [10.1038/nrmicro2974](https://doi.org/10.1038/nrmicro2974), indexed in Pubmed: [23435359](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23435359/).

10. Baumann-Dudenhoeffer AM, D'Souza AW, Tarr PI, et al. Infant diet and maternal gestational weight gain predict early metabolic maturation of gut microbiomes. *Nat Med*. 2018; 24(12): 1822–1829, doi: [10.1038/s41591-018-0216-2](https://doi.org/10.1038/s41591-018-0216-2), indexed in Pubmed: [30374198](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30374198/).
11. Isolauri E, Rautava S, Salminen S, et al. Early-life nutrition and microbiome development. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*. 2019; 90: 151–162, doi: [10.1159/000490302](https://doi.org/10.1159/000490302), indexed in Pubmed: [30865983](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30865983/).
12. Cong X, Judge M, Xu W, et al. Influence of feeding type on gut microbiome development in hospitalized preterm infants. *Nurs Res*. 2017; 66(2): 123–133, doi: [10.1097/NNR.0000000000000208](https://doi.org/10.1097/NNR.0000000000000208), indexed in Pubmed: [28252573](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28252573/).
13. Castaner O, Goday A, Park YM, et al. The gut microbiome profile in obesity: a systematic review. *Int J Endocrinol*. 2018; 2018: 4095789, doi: [10.1155/2018/4095789](https://doi.org/10.1155/2018/4095789), indexed in Pubmed: [29849617](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29849617/).
14. Moszak M, Szulińska M, Bogdański P. You are what you eat-the relationship between diet, microbiota, and metabolic disorders-a review. *Nutrients*. 2020; 12(4), doi: [10.3390/nu12041096](https://doi.org/10.3390/nu12041096), indexed in Pubmed: [32326604](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32326604/).
15. Yan J, Liu L, Zhu Y, et al. The association between breastfeeding and childhood obesity: a meta-analysis. *BMC Public Health*. 2014; 14: 1267, doi: [10.1186/1471-2458-14-1267](https://doi.org/10.1186/1471-2458-14-1267), indexed in Pubmed: [25495402](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25495402/).
16. Valles-Colomer M, Falony G, Darzi Y, et al. The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression. *Nat Microbiol*. 2019; 4(4): 623–632, doi: [10.1038/s41564-018-0337-x](https://doi.org/10.1038/s41564-018-0337-x), indexed in Pubmed: [30718848](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30718848/).
17. Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, et al. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev*. 2010; 90(3): 859–904, doi: [10.1152/physrev.00045.2009](https://doi.org/10.1152/physrev.00045.2009), indexed in Pubmed: [20664075](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20664075/).
18. Dominguez-Bello MG, Blaser MJ, Ley RE, et al. Development of the human gastrointestinal microbiota and insights from high-throughput sequencing. *Gastroenterology*. 2011; 140(6): 1713–1719, doi: [10.1053/j.gastro.2011.02.011](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.02.011), indexed in Pubmed: [21530737](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21530737/).
19. Nawrocka M, Szulińska M, Bogdański P. Rola mikroflory jelitowej w patogenezie i leczeniu otyłości oraz zespołu metabolicznego. *Forum Zaburzeń Metab*. 2015; 6(3): 95–102.
20. Obesity and overweight. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (8.11.2020).
21. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006; 444(7122): 1027–1031, doi: [10.1038/nature05414](https://doi.org/10.1038/nature05414), indexed in Pubmed: [17183312](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17183312/).
22. Bäckhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, et al. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007; 104(3): 979–984, doi: [10.1073/pnas.0605374104](https://doi.org/10.1073/pnas.0605374104), indexed in Pubmed: [17210919](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17210919/).
23. Ley RE, Peterson DA, Gordon JI. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell*. 2006; 124(4): 837–848, doi: [10.1016/j.cell.2006.02.017](https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.02.017), indexed in Pubmed: [16497592](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16497592/).
24. Karlsson FH, Tremaroli V, Nookaew I, et al. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature*. 2013; 498(7452): 99–103, doi: [10.1038/nature12198](https://doi.org/10.1038/nature12198), indexed in Pubmed: [23719380](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23719380/).
25. Larsen N, Vogensen FK, van den Berg FWJ, et al. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PLoS One*. 2010; 5(2): e9085, doi: [10.1371/journal.pone.0009085](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009085), indexed in Pubmed: [20140211](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20140211/).
26. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. - PubMed - NCBI. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23023125?dopt=Abstract> (28.01.2020).
27. Wang X, Xu X, Xia Y. Further analysis reveals new gut microbiome markers of type 2 diabetes mellitus. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 2017; 110(3): 445–453, doi: [10.1007/s10482-016-0805-3](https://doi.org/10.1007/s10482-016-0805-3), indexed in Pubmed: [27943013](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27943013/).
28. Tilg H, Moschen AR. Microbiota and diabetes: an evolving relationship. *Gut*. 2014; 63(9): 1513–1521, doi: [10.1136/gutjnl-2014-306928](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-306928), indexed in Pubmed: [24833634](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24833634/).
29. Saito T, Hayashida H, Furugen R, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2007; 56(7): 1761–1772, doi: [10.2337/db06-1491](https://doi.org/10.2337/db06-1491), indexed in Pubmed: [17456850](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17456850/).
30. Creely SJ, McTernan PG, Kusminski CM, et al. Lipopolysaccharide activates an innate immune system response in human adipose tissue in obesity and type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007; 292(3): E740–E747, doi: [10.1152/ajpendo.00302.2006](https://doi.org/10.1152/ajpendo.00302.2006), indexed in Pubmed: [17090751](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17090751/).
31. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease — executive summary. *Endocr Pract*. 2017; 23(4): 479–497, doi: [10.4158/EP171764.GL](https://doi.org/10.4158/EP171764.GL), indexed in Pubmed: [28156151](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28156151/).
32. Caesar R, Tremaroli V, Kovatcheva-Datchary P, et al. Crosstalk between gut microbiota and dietary lipids aggravates WAT inflammation through TLR Signaling. *Cell Metab*. 2015; 22(4): 658–668, doi: [10.1016/j.cmet.2015.07.026](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.07.026), indexed in Pubmed: [26321659](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26321659/).
33. Le Roy T, Lécuyer E, Chassaing B, et al. The intestinal microbiota regulates host cholesterol homeostasis. *BMC Biol*. 2019; 17(1): 94, doi: [10.1186/s12915-019-0715-8](https://doi.org/10.1186/s12915-019-0715-8), indexed in Pubmed: [31775890](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31775890/).
34. Cotillard A, Kennedy SP, Kong LC, et al. ANR MicroObes consortium. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature*. 2013; 500(7464): 585–588, doi: [10.1038/nature12480](https://doi.org/10.1038/nature12480), indexed in Pubmed: [23985875](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23985875/).
35. Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, et al. MetaHIT consortium. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*. 2013; 500(7464): 541–546, doi: [10.1038/nature12506](https://doi.org/10.1038/nature12506), indexed in Pubmed: [23985870](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23985870/).

36. Jose PA, Raj D. Gut microbiota in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2015; 24(5): 403–409, doi: [10.1097/MNH.0000000000000149](https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000149), indexed in Pubmed: [26125644](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26125644/).
37. Silveira-Nunes G, Durso DF, Jr. LRA de O, et al. Hypertension is associated with intestinal microbiota dysbiosis and inflammation in a Brazilian population. *Front Pharmacol*. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2020.00258/full> (8.11.2020).
38. Verhaar BJH, Prodan A, Nieuwdorp M, et al. Gut microbiota in hypertension and atherosclerosis: a review. *Nutrients*. 2020; 12(10), doi: [10.3390/nu12102982](https://doi.org/10.3390/nu12102982), indexed in Pubmed: [33003455](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33003455/).
39. Gao Z, Yin J, Zhang J, et al. Butyrate improves insulin sensitivity and increases energy expenditure in mice. *Diabetes*. 2009; 58(7): 1509–1517, doi: [10.2337/db08-1637](https://doi.org/10.2337/db08-1637), indexed in Pubmed: [19366864](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19366864/).
40. Nicholson JK, Holmes E, Kinross J, et al. Host-gut microbiota metabolic interactions. *Science*. 2012; 336(6086): 1262–1267, doi: [10.1126/science.1223813](https://doi.org/10.1126/science.1223813), indexed in Pubmed: [22674330](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22674330/).
41. Goffredo M, Mass K, Parks EJ, et al. Role of gut microbiota and short chain fatty acids in modulating energy harvest and fat partitioning in youth. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 101(11): 4367–4376, doi: [10.1210/jc.2016-1797](https://doi.org/10.1210/jc.2016-1797), indexed in Pubmed: [27648960](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27648960/).
42. Cani PD, Delzenne NM. The gut microbiome as therapeutic target. *Pharmacol Ther*. 2011; 130(2): 202–212, doi: [10.1016/j.pharmthera.2011.01.012](https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2011.01.012), indexed in Pubmed: [21295072](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21295072/).
43. Gentile CL, Weir TL. The gut microbiota at the intersection of diet and human health. *Science*. 2018; 362(6416): 776–780, doi: [10.1126/science.aau5812](https://doi.org/10.1126/science.aau5812), indexed in Pubmed: [30442802](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30442802/).
44. Sonnenburg E, Smits S, Tikhonov M, et al. Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations. *Nature*. 2016; 529(7585): 212–215, doi: [10.1038/nature16504](https://doi.org/10.1038/nature16504).
45. Samuel BS, Shaito A, Motoike T, et al. Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short-chain fatty-acid binding G protein-coupled receptor, Gpr41. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008; 105(43): 16767–16772, doi: [10.1073/pnas.0808567105](https://doi.org/10.1073/pnas.0808567105), indexed in Pubmed: [18931303](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18931303/).
46. Cani PD, Osto M, Geurts L, et al. Involvement of gut microbiota in the development of low-grade inflammation and type 2 diabetes associated with obesity. *Gut Microbes*. 2012; 3(4): 279–288, doi: [10.4161/gmic.19625](https://doi.org/10.4161/gmic.19625), indexed in Pubmed: [22572877](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22572877/).
47. Rheinheimer J, de Souza BM, Cardoso NS, et al. Current role of the NLRP3 inflammasome on obesity and insulin resistance: A systematic review. *Metabolism*. 2017; 74: 1–9, doi: [10.1016/j.metabol.2017.06.002](https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.06.002), indexed in Pubmed: [28764843](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28764843/).
48. Bäckhed F, Ding H, Wang T, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004; 101(44): 15718–15723, doi: [10.1073/pnas.0407076101](https://doi.org/10.1073/pnas.0407076101), indexed in Pubmed: [15505215](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15505215/).
49. Schugar RC, Shih DM, Warrior M, et al. The TMAO-producing enzyme flavin-containing monooxygenase 3 regulates obesity and the beiging of white adipose tissue. *Cell Rep*. 2017; 20(1): 2451–2461, doi: [10.1016/j.celrep.2017.06.053](https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.06.053), indexed in Pubmed: [28683320](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28683320/).
50. Wahlström A, Sayin SI, Marschall HU, et al. Intestinal crosstalk between bile acids and microbiota and its impact on host metabolism. *Cell Metab*. 2016; 24(1): 41–50, doi: [10.1016/j.cmet.2016.05.005](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.05.005), indexed in Pubmed: [27320064](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27320064/).
51. Zhang Y, Lee FY, Barrera G, et al. Activation of the nuclear receptor FXR improves hyperglycemia and hyperlipidemia in diabetic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006; 103(4): 1006–1011, doi: [10.1073/pnas.0506982103](https://doi.org/10.1073/pnas.0506982103), indexed in Pubmed: [16410358](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16410358/).
52. Duran-Sandoval D, Mautino G, Martin G, et al. Glucose regulates the expression of the farnesoid X receptor in liver. *Diabetes*. 2004; 53(4): 890–898, doi: [10.2337/diabetes.53.4.890](https://doi.org/10.2337/diabetes.53.4.890), indexed in Pubmed: [15047603](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15047603/).
53. Iizuka K, Miller B, Uyeda K. Deficiency of carbohydrate-activated transcription factor ChREBP prevents obesity and improves plasma glucose control in leptin-deficient (ob/ob) mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006; 291(2): E358–E364, doi: [10.1152/ajpendo.00027.2006](https://doi.org/10.1152/ajpendo.00027.2006), indexed in Pubmed: [16705063](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16705063/).
54. Probiotics in food: health and nutritional properties and guidelines for evaluation. *NLM Catalog*. NCBI. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/101617803> (5.11.2020).
55. Mojka K. Probiotics, prebiotics and synbiotics — characteristics and functions. *Probl Hig Epidemiol*. 2014; 95(3): 541–549.
56. Sáez-Lara MJ, Robles-Sanchez C, Ruiz-Ojeda FJ, et al. Effects of probiotics and synbiotics on obesity, insulin resistance syndrome, type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease: a review of human clinical trials. *Int J Mol Sci*. 2016; 17(6), doi: [10.3390/ijms17060928](https://doi.org/10.3390/ijms17060928), indexed in Pubmed: [27304953](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27304953/).
57. Koutnikova H, Genser B, Monteiro-Sepulveda M, et al. Impact of bacterial probiotics on obesity, diabetes and non-alcoholic fatty liver disease related variables: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2019; 9(3): e017995, doi: [10.1136/bmjopen-2017-017995](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017995), indexed in Pubmed: [30928918](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30928918/).
58. Dong Y, Xu M, Chen L, et al. Probiotic foods and supplements interventions for metabolic syndromes: a systematic review and meta-analysis of recent clinical trials. *Ann Nutr Metab*. 2019; 74(3): 224–241, doi: [10.1159/000499028](https://doi.org/10.1159/000499028), indexed in Pubmed: [30889572](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30889572/).
59. Tenorio-Jiménez C, Martínez-Ramírez MJ, Gil Á, et al. Effects of probiotics on metabolic syndrome: a systematic review of randomized clinical trials. *Nutrients*. 2020; 12(1), doi: [10.3390/nu12010124](https://doi.org/10.3390/nu12010124), indexed in Pubmed: [31906372](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31906372/).
60. Skonieczna-Żydecka K, Kaźmierczak-Siedlecka K, Kaczmarczyk M, et al. The effect of probiotics and synbiotics on risk factors associated with cardiometabolic diseases in healthy people—a systematic review and meta-analysis with meta-regression of randomized controlled trials. *J Clin Med*. 2020; 9(6), doi: [10.3390/jcm9061788](https://doi.org/10.3390/jcm9061788), indexed in Pubmed: [32521799](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32521799/).
61. Kassaian N, Feizi A, Aminnorroaya A, et al. Probiotic and synbiotic supplementation could improve metabolic syndrome in prediabetic adults: A randomized controlled trial. *Diabetes Metab Syndr*. 2019; 13(5): 2991–2996, doi: [10.1016/j.dsx.2018.07.016](https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.07.016), indexed in Pubmed: [30076087](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30076087/).

62. Mohammadi-Sartang M, Bellissimo N, Totosy de Zepetnek JO, et al. The effect of daily fortified yogurt consumption on weight loss in adults with metabolic syndrome: A 10-week randomized controlled trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2018; 28(6): 565–574, doi: [10.1016/j.numecd.2018.03.001](https://doi.org/10.1016/j.numecd.2018.03.001), indexed in Pubmed: [29724529](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29724529/).
63. Szulińska M, Łoniewski I, van Hemert S, et al. Dose-dependent effects of multispecies probiotic supplementation on the lipopolysaccharide (LPS) level and cardiometabolic profile in obese postmenopausal women: a 12-week randomized clinical trial. *Nutrients*. 2018; 10(6), doi: [10.3390/nu10060773](https://doi.org/10.3390/nu10060773), indexed in Pubmed: [29914095](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29914095/).
64. Szulińska M, Łoniewski I, Skrypnik K, et al. Multi-species Probiotic supplementation favorably affects vascular function and reduces arterial stiffness in obese postmenopausal women—a 12-week placebo-controlled and randomized clinical study. *Nutrients*. 2018; 10(11), doi: [10.3390/nu10111672](https://doi.org/10.3390/nu10111672), indexed in Pubmed: [30400570](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30400570/).
65. Barreto FM, Colado Simão AN, Morimoto HK, et al. Beneficial effects of *Lactobacillus plantarum* on glycemia and homocysteine levels in postmenopausal women with metabolic syndrome. *Nutrition*. 2014; 30(7-8): 939–942, doi: [10.1016/j.nut.2013.12.004](https://doi.org/10.1016/j.nut.2013.12.004), indexed in Pubmed: [24613434](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24613434/).
66. Tenorio-Jiménez C, Martínez-Ramírez MJ, Del Castillo-Codes I, et al. V3401 Reduces inflammatory biomarkers and modifies the gastrointestinal microbiome in adults with metabolic syndrome: The PROSIR Study. *Nutrients*. 2019; 11(8), doi: [10.3390/nu11081761](https://doi.org/10.3390/nu11081761), indexed in Pubmed: [31370223](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31370223/).
67. Bernini LJ, Simão AN, Alfieri DF, et al. Beneficial effects of *Bifidobacterium lactis* on lipid profile and cytokines in patients with metabolic syndrome: A randomized trial. Effects of probiotics on metabolic syndrome. *Nutrition*. 2016; 32(6): 716–719, doi: [10.1016/j.nut.2015.11.001](https://doi.org/10.1016/j.nut.2015.11.001), indexed in Pubmed: [27126957](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27126957/).
68. Rezazadeh L, Gargari BP, Jafarabadi MA, et al. Effects of probiotic yogurt on glycemic indexes and endothelial dysfunction markers in patients with metabolic syndrome. *Nutrition*. 2019; 62: 162–168, doi: [10.1016/j.nut.2018.12.011](https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.12.011), indexed in Pubmed: [30921552](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30921552/).
69. Tripolt NJ, Leber B, Blattl D, et al. Short communication: Effect of supplementation with *Lactobacillus casei* Shirota on insulin sensitivity, β -cell function, and markers of endothelial function and inflammation in subjects with metabolic syndrome—a pilot study. *J Dairy Sci*. 2013; 96(1): 89–95, doi: [10.3168/jds.2012-5863](https://doi.org/10.3168/jds.2012-5863), indexed in Pubmed: [23164226](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23164226/).
70. Stadlbauer V, Leber B, Lemesch S, et al. *Lactobacillus casei* shirota supplementation does not restore gut microbiota composition and gut barrier in metabolic syndrome: a randomized pilot study. *PLoS One*. 2015; 10(10): e0141399, doi: [10.1371/journal.pone.0141399](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0141399), indexed in Pubmed: [26509793](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26509793/).
71. Borgeraas H, Johnson LK, Skattebu J, et al. Effects of probiotics on body weight, body mass index, fat mass and fat percentage in subjects with overweight or obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev*. 2018; 19(2): 219–232, doi: [10.1111/obr.12626](https://doi.org/10.1111/obr.12626), indexed in Pubmed: [29047207](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29047207/).
72. Crovesy L, Ostrowski M, Ferreira DM, et al. Effect of *Lactobacillus* on body weight and body fat in overweight subjects: a systematic review of randomized controlled clinical trials. *Int J Obes (Lond)*. 2017; 41(11): 1607–1614, doi: [10.1038/ijo.2017.161](https://doi.org/10.1038/ijo.2017.161), indexed in Pubmed: [28792488](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28792488/).
73. Wang ZB, Xin SS, Ding LN, et al. The potential role of probiotics in controlling overweight/obesity and associated metabolic parameters in adults: a systematic review and meta-analysis. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2019; 2019: 3862971, doi: [10.1155/2019/3862971](https://doi.org/10.1155/2019/3862971), indexed in Pubmed: [31118956](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31118956/).
74. Suzumura EA, Bersch-Ferreira AC, Torreglosa CR, et al. Effects of oral supplementation with probiotics or synbiotics in overweight and obese adults: a systematic review and meta-analyses of randomized trials. *Nutr Rev*. 2019; 77(6): 430–450, doi: [10.1093/nutrit/nuz001](https://doi.org/10.1093/nutrit/nuz001), indexed in Pubmed: [30924853](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30924853/).
75. López-Moreno A, Suárez A, Avanzi C, et al. Probiotic strains and intervention total doses for modulating obesity-related microbiota dysbiosis: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2020; 12(7), doi: [10.3390/nu12071921](https://doi.org/10.3390/nu12071921), indexed in Pubmed: [32610476](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32610476/).
76. John GK, Wang L, Nanavati J, et al. Dietary alteration of the gut microbiome and its impact on weight and fat mass: a systematic review and meta-analysis. *Genes (Basel)*. 2018; 9(3), doi: [10.3390/genes9030167](https://doi.org/10.3390/genes9030167), indexed in Pubmed: [29547587](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29547587/).
77. Pedret A, Valls RM, Calderón-Pérez L, et al. Effects of daily consumption of the probiotic *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* CECT 8145 on anthropometric adiposity biomarkers in abdominally obese subjects: a randomized controlled trial. *Int J Obes (Lond)*. 2019; 43(9): 1863–1868, doi: [10.1038/s41366-018-0220-0](https://doi.org/10.1038/s41366-018-0220-0), indexed in Pubmed: [30262813](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30262813/).
78. Zarrati M, Raji Lahiji M, Salehi E, et al. Effects of probiotic yogurt on serum omentin-1, adiponin, and nesfatin-1 concentrations in overweight and obese participants under low-calorie diet. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2019; 11(4): 1202–1209, doi: [10.1007/s12602-018-9470-3](https://doi.org/10.1007/s12602-018-9470-3), indexed in Pubmed: [30232744](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30232744/).
79. Gomes AC, de Sousa RG, Botelho PB, et al. The additional effects of a probiotic mix on abdominal adiposity and antioxidant Status: A double-blind, randomized trial. *Obesity (Silver Spring)*. 2017; 25(1): 30–38, doi: [10.1002/oby.21671](https://doi.org/10.1002/oby.21671), indexed in Pubmed: [28008750](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28008750/).
80. Kim J, Yun JM, Kim MiK, et al. *Lactobacillus gasseri* BNR17 supplementation reduces the visceral fat accumulation and waist circumference in obese adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Med Food*. 2018; 21(5): 454–461, doi: [10.1089/jmf.2017.3937](https://doi.org/10.1089/jmf.2017.3937), indexed in Pubmed: [29688793](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29688793/).
81. Sudha MR, Ahire JJ, Jayanthi N, et al. Effect of multi-strain probiotic (UB0316) in weight management in overweight/obese adults: a 12-week double blind, randomised, placebo-controlled study. *Benef Microbes*. 2019; 10(8): 855–866, doi: [10.3920/BM2019.0052](https://doi.org/10.3920/BM2019.0052), indexed in Pubmed: [31965834](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31965834/).

82. Karbaschian Z, Mokhtari Z, Pazouki A, et al. Probiotic supplementation in morbid obese patients undergoing one anastomosis gastric bypass-mini gastric bypass (OAGB-MGB) surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Obes Surg.* 2018; 28(9): 2874–2885, doi: [10.1007/s11695-018-3280-2](https://doi.org/10.1007/s11695-018-3280-2), indexed in Pubmed: [29725975](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29725975/).
83. Gurung M, Li Z, You H, et al. Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology. *EBioMedicine.* 2020; 51: 102590, doi: [10.1016/j.ebiom.2019.11.051](https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.11.051), indexed in Pubmed: [31901868](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31901868/).
84. Zhang Q, Wu Y, Fei X. Effect of probiotics on glucose metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicina (Kaunas).* 2016; 52(1): 28–34, doi: [10.1016/j.medic.2015.11.008](https://doi.org/10.1016/j.medic.2015.11.008), indexed in Pubmed: [26987497](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26987497/).
85. Rittiphairoj T, Pongpirul K, Janchot K, et al. Probiotics contribute to glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Adv Nutr.* 2020 [Epub ahead of print], doi: [10.1093/advances/nmaa133](https://doi.org/10.1093/advances/nmaa133), indexed in Pubmed: [33126241](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33126241/).
86. Ardehshirlarijani E, Tabatabaei-Malazy O, Mohseni S, et al. Effect of probiotics supplementation on glucose and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *Daru.* 2019; 27(2): 827–837, doi: [10.1007/s40199-019-00302-2](https://doi.org/10.1007/s40199-019-00302-2), indexed in Pubmed: [31691101](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31691101/).
87. Yao K, Zeng L, He Q, et al. Effect of probiotics on glucose and lipid metabolism in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of 12 randomized controlled trials. *Med Sci Monit.* 2017; 23: 3044–3053, doi: [10.12659/msm.902600](https://doi.org/10.12659/msm.902600), indexed in Pubmed: [28638006](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28638006/).
88. Samah S, Ramasamy K, Lim SM, et al. Probiotics for the management of type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016; 118: 172–182, doi: [10.1016/j.diabres.2016.06.014](https://doi.org/10.1016/j.diabres.2016.06.014), indexed in Pubmed: [27388674](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27388674/).
89. Sun J, Buys NJ. Glucose- and glycaemic factor-lowering effects of probiotics on diabetes: a meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *Br J Nutr.* 2016; 115(7): 1167–1177, doi: [10.1017/S0007114516000076](https://doi.org/10.1017/S0007114516000076), indexed in Pubmed: [26899960](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26899960/).
90. Hu YM, Zhou F, Yuan Y, et al. Effects of probiotics supplement in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized trials. *Med Clin (Barc).* 2017; 148(8): 362–370, doi: [10.1016/j.medcli.2016.11.036](https://doi.org/10.1016/j.medcli.2016.11.036), indexed in Pubmed: [28237613](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28237613/).
91. Kasińska MA, Drzewoski J. Effectiveness of probiotics in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Pol Arch Med Wewn.* 2015; 125(11): 803–813, doi: [10.20452/pamw.3156](https://doi.org/10.20452/pamw.3156), indexed in Pubmed: [26431318](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26431318/).
92. Wang X, Juan QF, He YW, et al. Multiple effects of probiotics on different types of diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2017; 30(6): 611–622, doi: [10.1515/jpem-2016-0230](https://doi.org/10.1515/jpem-2016-0230), indexed in Pubmed: [28599375](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28599375/).
93. Hendijani F, Akbari V. Probiotic supplementation for management of cardiovascular risk factors in adults with type II diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr.* 2018; 37(2): 532–541, doi: [10.1016/j.clnu.2017.02.015](https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.02.015), indexed in Pubmed: [28318686](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28318686/).
94. Jafar-Abadi MA, Dehghani A, Khalili L, et al. A meta-analysis of randomized controlled trials of the effect of probiotic food or supplement on glycemic response and body mass index in patients with type 2 diabetes, updating the evidence. *Curr Diabetes Rev.* 2020 [Epub ahead of print], doi: [10.2174/1573399816666200812151029](https://doi.org/10.2174/1573399816666200812151029), indexed in Pubmed: [32787763](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32787763/).
95. Firouzi S, Majid HA, Ismail A, et al. Effect of multi-strain probiotics (multi-strain microbial cell preparation) on glycemic control and other diabetes-related outcomes in people with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Eur J Nutr.* 2017; 56(4): 1535–1550, doi: [10.1007/s00394-016-1199-8](https://doi.org/10.1007/s00394-016-1199-8), indexed in Pubmed: [26988693](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26988693/).
96. Kobylak N, Falalyeyeva T, Mykhalchyshyn G, et al. Effect of alive probiotic on insulin resistance in type 2 diabetes patients: Randomized clinical trial. *Diabetes Metab Syndr.* 2018; 12(5): 617–624, doi: [10.1016/j.dsx.2018.04.015](https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.04.015), indexed in Pubmed: [29661605](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29661605/).
97. Tonucci LB, Olbrich Dos Santos KM, Licursi de Oliveira L, et al. Clinical application of probiotics in type 2 diabetes mellitus: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Nutr.* 2017; 36(1): 85–92, doi: [10.1016/j.clnu.2015.11.011](https://doi.org/10.1016/j.clnu.2015.11.011), indexed in Pubmed: [26732026](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26732026/).
98. Hsieh MC, Tsai WH, Jheng YP, et al. The beneficial effects of *Lactobacillus reuteri* ADR-1 or ADR-3 consumption on type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Sci Rep.* 2018; 8(1): 16791, doi: [10.1038/s41598-018-35014-1](https://doi.org/10.1038/s41598-018-35014-1), indexed in Pubmed: [30429496](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30429496/).
99. Madempudi RS, Ahire JJ, Neelamraju J, et al. Efficacy of UB0316, a multi-strain probiotic formulation in patients with type 2 diabetes mellitus: A double blind, randomized, placebo controlled study. *PLoS One.* 2019; 14(11): e0225168, doi: [10.1371/journal.pone.0225168](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0225168), indexed in Pubmed: [31721790](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31721790/).
100. Razmpoosh E, Javadi A, Ejtahed HS, et al. The effect of probiotic supplementation on glycemic control and lipid profile in patients with type 2 diabetes: A randomized placebo controlled trial. *Diabetes Metab Syndr.* 2019; 13(1): 175–182, doi: [10.1016/j.dsx.2018.08.008](https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.08.008), indexed in Pubmed: [30641692](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30641692/).
101. Sabico S, Al-Mashharawi A, Al-Daghri NM, et al. Effects of a 6-month multi-strain probiotics supplementation in endotoxemic, inflammatory and cardio-metabolic status of T2DM patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr.* 2019; 38(4): 1561–1569, doi: [10.1016/j.clnu.2018.08.009](https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.08.009), indexed in Pubmed: [30170781](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30170781/).
102. Tajabadi-Ebrahimi M, Sharifi N, Farrokhi A, et al. A randomized controlled clinical trial investigating the effect of synbiotic administration on markers of insulin metabolism and lipid profiles in overweight type 2 diabetic patients with coronary heart disease. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2017; 125(1): 21–27, doi: [10.1055/s-0042-105441](https://doi.org/10.1055/s-0042-105441), indexed in Pubmed: [27219886](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27219886/).
103. Dixon A, Robertson K, Yung A, et al. Efficacy of probiotics in patients of cardiovascular disease risk: a systematic review and meta-analysis. *Curr Hypertens Rep.* 2020; 22(9): 74, doi: [10.1007/s11906-020-01080-y](https://doi.org/10.1007/s11906-020-01080-y), indexed in Pubmed: [32860083](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32860083/).

104. Ejtahed HS, Ardeshirlarijani E, Tabatabaei-Malazy O, et al. Effect of probiotic foods and supplements on blood pressure: a systematic review of meta-analyses studies of controlled trials. *J Diabetes Metab Disord*. 2020; 19(1): 617–623, doi: [10.1007/s40200-020-00525-0](https://doi.org/10.1007/s40200-020-00525-0), indexed in Pubmed: [32550214](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32550214/).
105. Chi C, Li C, Wu D, et al. Effects of probiotics on patients with hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Curr Hypertens Rep*. 2020; 22(5): 34, doi: [10.1007/s11906-020-01042-4](https://doi.org/10.1007/s11906-020-01042-4), indexed in Pubmed: [32200440](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32200440/).
106. He J, Zhang F, Han Y. Effect of probiotics on lipid profiles and blood pressure in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of RCTs. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(51): e9166, doi: [10.1097/MD.00000000000009166](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000009166), indexed in Pubmed: [29390450](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29390450/).
107. Ito M, Kusuhara S, Yokoi W, et al. Streptococcus thermophilus fermented milk reduces serum MDA-LDL and blood pressure in healthy and mildly hypercholesterolaemic adults. *Benef Microbes*. 2017; 8(2): 171–178, doi: [10.3920/BM2016.0102](https://doi.org/10.3920/BM2016.0102), indexed in Pubmed: [28299944](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28299944/).
108. Mo R, Zhang X, Yang Y. Effect of probiotics on lipid profiles in hypercholesterolaemic adults: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Med Clin (Barc)*. 2019; 152(12): 473–481, doi: [10.1016/j.medcli.2018.09.007](https://doi.org/10.1016/j.medcli.2018.09.007), indexed in Pubmed: [30467077](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30467077/).
109. Pourrajab B, Fatahi S, Dehnad A, et al. The impact of probiotic yogurt consumption on lipid profiles in subjects with mild to moderate hypercholesterolemia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2020; 30(1): 11–22, doi: [10.1016/j.numecd.2019.10.001](https://doi.org/10.1016/j.numecd.2019.10.001), indexed in Pubmed: [31748179](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31748179/).
110. Yan S, Tian Z, Li M, et al. Effects of probiotic supplementation on the regulation of blood lipid levels in overweight or obese subjects: a meta-analysis. *Food Funct*. 2019; 10(3): 1747–1759, doi: [10.1039/c8fo02163e](https://doi.org/10.1039/c8fo02163e), indexed in Pubmed: [30860222](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30860222/).
111. Gadelha CJ, Bezerra AN. Effects of probiotics on the lipid profile: systematic review. *J Vasc Bras*. 2019; 18: e20180124, doi: [10.1590/1677-5449.180124](https://doi.org/10.1590/1677-5449.180124), indexed in Pubmed: [31447899](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31447899/).
112. Wu Y, Zhang Q, Ren Y, et al. Effect of probiotic *Lactobacillus* on lipid profile: A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *PLoS One*. 2017; 12(6): e0178868, doi: [10.1371/journal.pone.0178868](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178868), indexed in Pubmed: [28594860](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28594860/).
113. Schoeller M, Caesar R. Dietary lipids, gut microbiota and lipid metabolism. *Rev Endocr Metab Disord*. 2019; 20(4): 461–472, doi: [10.1007/s11154-019-09512-0](https://doi.org/10.1007/s11154-019-09512-0), indexed in Pubmed: [31707624](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31707624/).
114. An HMi, Park SY, Lee DoK, et al. Antiobesity and lipid-lowering effects of *Bifidobacterium* spp. in high fat diet-induced obese rats. *Lipids Health Dis*. 2011; 10: 116, doi: [10.1186/1476-511X-10-116](https://doi.org/10.1186/1476-511X-10-116), indexed in Pubmed: [21745411](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21745411/).
115. Zheng HJ, Guo J, Jia Qi, et al. The effect of probiotic and synbiotic supplementation on biomarkers of inflammation and oxidative stress in diabetic patients: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res*. 2019; 142: 303–313, doi: [10.1016/j.phrs.2019.02.016](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.02.016), indexed in Pubmed: [30794924](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30794924/).
116. Tabrizi R, Ostadmohammadi V, Lankarani KB, et al. The effects of probiotic and synbiotic supplementation on inflammatory markers among patients with diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Pharmacol*. 2019; 852: 254–264, doi: [10.1016/j.ejphar.2019.04.003](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.04.003), indexed in Pubmed: [30959049](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30959049/).

Znaczenie „zapomnianego narządu” — mikrobioty jelitowej — w rozwoju i terapii zaburzeń neuropsychiatrycznych

The importance of „forgotten organ”: gut microbiota in the development and therapy of neuropsychiatric disorders

Hanna Karakuła-Juchnowicz

I Klinika Psychiatrii, Psychoterapii i Wczesnej Interwencji, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

STRESZCZENIE

W ostatnich latach wiedza dotycząca znaczenia ekosystemu jelitowego dla utrzymania homeostazy organizmu ludzkiego znacząco się pogłębiła. Coraz więcej dowodów potwierdza, że mikrobiota jelitowa to kluczowy mediator dwukierunkowej komunikacji pomiędzy przewodem pokarmowym i centralnym układem nerwowym. Oś mózg-mikrobiota-jelita stała się atrakcyjnym punktem uchwytu terapii licznych zaburzeń związanych ze zdrowiem psychicznym. Proponowanymi formami terapii są psychobiotyki, będące grupą ściśle wyselekcjonowanych probiotyków, wykazujących korzystne działanie na stan psychiczny oraz prebiotyki czyli substancje stymulujące rozwój ekosystemu jelitowego. W porównaniu z populacją osób zdrowych pacjenci cierpiący na zaburzenia neuropsychiatryczne mają inny ilościowy i jakościowy skład mikrobioty jelitowej. Zmiany te potwierdzono u osób z autyzmem, depresją, schizofrenią, chorobą afektywną dwubiegunową, chorobą Parkinsona i Alzheimerem. Wstępne wyniki badań obserwacyjnych, translacyjnych i interwencyjnych są bardzo obiecujące. Dalsze prace badawcze umożliwią w pełni zdeterminowanie znaczenia mikroorganizmów w utrzymaniu zdrowia oraz terapii zaburzeń neuropsychicznych.

Forum Medycyny Rodzinnej 2020, tom 14, nr 6, 265–280

Słowa kluczowe: oś mózg-mikrobiota-jelita, psychobiotyki, zaburzenia neuropsychiatryczne

ABSTRACT

In recent years, there has been a marked increase in knowledge about the importance of gut eubiosis for homeostasis maintenance. More and more evidence confirms the gut microbiota is a crucial mediator of bidirectional communication between the gastrointestinal tract and the central nervous system. The brain-microbiota-gut axis is an attractive thera-

Adres do korespondencji:

Hanna Karakuła-Juchnowicz
I Klinika Psychiatrii, Psychoterapii
i Wczesnej Interwencji
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
ul. Głuska 1, 20–439 Lublin
e-mail: hanna.karakula-juchnowicz@umlub.pl
Copyright © 2020 Via Medica
ISSN 1897–3590

”
Znaczeniem osi
mózg–mikrobiota–jelita
interesują się badacze
licznych dziedzin:
psychiatrii, neurologii,
mikrobiologii, żywienia
i dietetyki

peutic target for many disorders, including mental illness. The proposed form of therapy are psychobiotics — highly selected probiotics with a positive effect on mental state, and prebiotics — substances induce the growth of microorganisms. Patients suffering from neuropsychiatric disorders have a different quantitative, and qualitative composition of the gut microbiota compared the healthy persons. These changes have been confirmed in individuals with autism, depression, schizophrenia, bipolar disorder, Parkinson's, and Alzheimer's diseases. Preliminary observational, translational and interventional studies are very promising. Further research could help to determine the importance of microorganisms in maintaining health and therapy of neuropsychiatric disorders.

Forum Medycyny Rodzinnej 2020, tom 14, nr 6, 265–280

Key words: brain-microbiota-gut axis, psychobiotics, neuropsychiatric disorders

KONCEPCJA OSI JELITA-MIKROBIOTA-MÓZG

Minęło ponad 2000 lat od sformułowania przez Hipokratesa koncepcji „jelitowego” pochodzenia chorób („wszystkie choroby zaczynają się w jelitach”), jednak maksyma ta nadal inspirowała badaczy do dogłębnej analizy budowy i funkcji przewodu pokarmowego [1, 2]. Przewód pokarmowy oddziałuje na liczne organy i narządy, w tym układ nerwowy. Jelita oraz mózg są obecnie uważane za nierozdzielne, wzajemnie powiązane ogniwa. Wcześniej prace koncentrowały się na tej zależności w kontekście odczuwania głodu i sytości, jednak coraz więcej analiz skupia się na powiązaniu tych układów dla procesów takich jak pamięć, uczenie się, emocje, nastroje [1].

Spoiwem łączącym funkcjonowanie układów pokarmowego i nerwowego jest mikrobiom jelitowy, czyli zespół mikroorganizmów, między innymi bakterii, wirusów, grzybów nazywanych współcześnie mikrobiotą wraz z zestawem swoich genów i bytujących w przewodzie pokarmowym gospodarza (człowieka) [3]. Komunikacja pomiędzy przewodem pokarmowym i centralnym układem nerwowym zachodzi poprzez nerw błędny, autonomiczny układ nerwowy jelit oraz szlaki biochemiczne związane z syntezą licznych substancji takich jak immunoglobuliny, krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe oraz neuroprzekaźniki [1, 2].

Znaczeniem osi mózg–mikrobiota–jelita interesują się badacze licznych dziedzin: psychiatrii, neurologii, mikrobiologii, żywienia i dietetyki. Interdyscyplinarność tego zagadnienia spowodowała wykładniczy wzrost liczby badań w tym zakresie w ciągu ostatnich 10 lat [3].

MIKROBIOTA JELITOWA KLUCZOWYM ELEMENTEM FUNKCJONOWANIA OSI JELITOWO-MÓZGOWEJ

Pomimo mikroskopijnych rozmiarów, mikrobiota stanowi około 1,5–2 kg masy ciała gospodarza. Nazywana także „zapomnianym narządem”, jest uznawana za jeden z krytycznych wyznaczników i czynników regulatorowych jego stanu zdrowia oraz obecności chorób [4, 5]. Stosunek liczby komórek bakteryjnych do komórek ludzkich ma się jak 1,3 do 1, jednak na poziomie genetycznym, 99% genów stanowią geny naszego ekosystemu. Poza restrykcyjnymi warunkami laboratoryjnymi, ssaki nigdy nie funkcjonowały bez mikrobioty, można więc uznać, że człowiek i jego ekosystem są od siebie zależne [6]. Powstały w 1991 termin *holobiont* to koncepcja opisująca jednostkę ekologiczną, którą stanowi człowiek (żywiciel) wraz z jego symbiotyczną mikrobiotą [3].

Niestety, nie w pełni poznano znaczenie funkcjonalnej symbiozy, jaka istnieje pomiędzy organizmem ludzkim i jego mikrobiotą,

a w szczególności roli ekosystemu jelitowego w utrzymaniu zdrowia psychicznego, pracy mózgu. Nieocenione w analizie tych zależności i ich dokładnych mechanizmów są badania modelowe [7, 8]. Różnice w fizjologii, neurorozwoju, procesach immunologicznych uniemożliwiają jednak bezpośrednią ekstrapolację wyników badań modelowych na organizm ludzki. Badane są zwierzęta gnotobiotyczne (pozbawione mikrobioty czyli germ-free lub których przewód pokarmowy zasiedlono specyficznymi, dobrze znanymi szczepami bakterii, czyli mono-, bi-, polibionty) oraz leczone antybiotykami (co inicjuje zmiany w składzie mikrobioty jelitowej) [3, 8]. Transplantacja kału (FMT, *fecal microbiota transplant*) jest kolejną metodą stosowaną w badaniach nad mikrobiotą. Polega na transferze mikrobioty jelitowej od jednego osobnika do drugiego, drogą doustną lub przy zastosowaniu kolonoskopii. Umożliwia to „humanizację” mikrobioty gryzoni [9].

Klarownego zestawienia dowodów potwierdzających koncepcję, że mikrobiota jelitowa zapewnia prawidłową komunikację i homeostazę pomiędzy układem pokarmowym i nerwowym, dokonali Cryan i wsp. [3]:

1. Zwierzęta germ-free (czyli „jałowe”, pozbawione mikrobioty jelitowej) mają inaczej rozwinięty układ nerwowy w porównaniu z osobnikami „posiadającymi” mikrobiotę.
2. Podanie określonych szczepów bakterii zwierzętom doświadczalnym wpływa na zmiany w ich zachowaniu, co potwierdzają również wyniki badań klinicznych z udziałem ludzi.
3. W badaniach populacyjnych, u osób narażonych na infekcje, obserwowano objawy ze strony osi mózg–jelita, a w doświadczeniach na modelu zwierzęcym, infekcja wpływała na zmiany w zachowaniu, pomimo braku aktywacji immunologicznej.
4. W badaniach przedklinicznych podawanie antybiotyków we wczesnym okresie życia wpływało na długoterminowe zmiany

w obrębie układu nerwowego (mózgu, rdzenia przedłużonego oraz enteryczne (jelitowy) układu nerwowego.

5. W praktyce klinicznej antybiotykoterapia celowana jest skuteczną metodą leczenia encefalopatii wątrobowej.

MODULACJA OSI JELITA–MIKROBIOTA–MÓZG

Materiał genetyczny człowieka jest zasadniczo stabilny przez całe życie, podczas gdy materiał genetyczny mikrobiomu — bardziej zróżnicowany i podatny na czynniki zewnętrzne [10]. Niesie to ze sobą ryzyko niebezpieczeństwa (jego niekorzystnych modyfikacji) w przypadku ekspozycji na szkodliwe wpływy środowiskowe (np. zanieczyszczenia, antybiotyki). Zwiększa to jednak potencjał mikrobioty jako potencjalnego punktu uchwytu licznych terapii. Oś mózg–mikrobiota–jelita stała się w związku z tym atrakcyjnym celem opracowania nowych form leczenia zaburzeń neuropsychiatrycznych [11].

Przykładem proponowanej formy leczenia schorzeń oraz zaburzeń związanych ze zdrowiem psychicznym są probiotyki, a w szczególności należące do nich psychobiotyki [11, 12]. Probiotyki wchodzi w interakcję z mikrobiotą jelitową oraz nabłonkiem przewodu pokarmowego gospodarza i mają szerokie spektrum działania na jego organizm. Psychobiotyki, poza właściwościami specyficznymi dla probiotyków, wpływają na procesy zachodzące między przewodem pokarmowym i mózgiem [13, 14].

W ciągu ostatniej dekady wzrosła liczba doniesień wyjaśniających potencjalne mechanizmy działania probiotyków na zachowanie i procesy neuronalne, w tym neurotransmisję, neurogenezę, ekspresjęuropeptydów, neurozapalenie [13]. Wiele badań modelowych potwierdza, że wyselekcjonowane szczepy bakterii, ich mieszaniny mają zdolność do zmniejszenia nasilenia objawów związanych z procesami psychicznymi charakterystycznymi dla lęku, depresji czy zaburzeń ze spektrum autyzmu (ASD, *autism spectrum disorder*) [13].



Proponowaną formą leczenia schorzeń oraz zaburzeń związanych ze zdrowiem psychicznym są probiotyki, a w szczególności należące do nich psychobiotyki

Na przykład *Faecalibacterium prausnitzii* (ATCC 27766) swoje właściwości przeciwłkowe i przeciwdepresyjne zawdzięczają zdolności do działania przeciwzapalnego (stymulacji produkcji krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych [SCFA, *short chain fatty acids*] i interleukiny-10 [IL-10, *interleukine 10*]) oraz zmniejszenia stężeń kortykosteronu i interleukiny 6 (IL-6) we krwi [15].

Innymi związkami, które budzą duże zainteresowanie, są prebiotyki, czyli substraty, które dzięki selektywnemu wykorzystywaniu przez mikrobiotę żywiciela przynoszą korzyści zdrowotne. Zaliczają się do nich fruktooligo- i galaktooligosachardy (FOS i GOS), inulina, skrobia oporna i inne rozpuszczalne frakcje błonnika pokarmowego. Prebiotyki nie wpływają na skład ani aktywność mikrobioty w sposób jasny do przewidzenia [16].

Suplementacja prebiotyczna zmniejsza reakcję na stres, niepokój i wpływa pozytywnie na procesy poznawcze i uczenia się [17, 18]. W badaniach modelowych wykazano ich zdolność do zwiększenia ekspresji neurotrofowego czynnika pochodzenia mózgowego (BDNF, *brain-derived neurotrophic factor*) hipokampu, aktywności neuronalnej podwzgórza [19]. Podanie myszom GOS wpłynęło na zmniejszenie lęku wywołanego stanem zapalnym [20], a przyjmowanie ich w połączeniu z FOS powodowało zmniejszenie odpowiedzi hormonalnej na stres (uwalniania kortykosteronu) oraz zachowań typowych dla fenotypu lęku [19]. Pozytywne działanie prebiotyków potwierdzają wyniki badania z udziałem zdrowych ochotników, u których podawanie GOS przyczyniło się zahamowania neuroendokrynej odpowiedzi na stres [21].

JAK MIKROBIOTA JELITOWA WPŁYWA NA MÓZG?

Już 30 lat temu na podstawie metod obrazowania dowiedziono, że mechaniczne zmiany w jelitach (rozciąganie) aktywują kluczowe sieci neuronalne mózgu [22]. Obecnie metody łączące ocenę aktywności sieci mózgowy i mikrobiologii przewodu pokarmowego

umożliwiają identyfikację mediatorów osi jelita–mikrobiota–mózg i sprecyzowanie bezpośredniego wpływu mikrobioty na funkcje centralnego układu nerwowego (CUN) [23].

Wykazano między innymi zdolność szczepu *Lactobacillus rhamnosus* JB-1 do aktywacji szlaków metabolicznych syntezy kwasu gamma-aminomasłowego (GABA). Czterotygodniowa suplementacja zwiększała produkcję neurotransmitera o około 25% [24]. U zdrowych kobiet spożycie fermentowanego napoju mlecznego zawierającego mieszaną 4 szczepów bakteryjnych zmieniało spoczynkową aktywność licznych regionów mózgu [25]. W badaniu z udziałem pacjentów cierpiących na zespół jelita drażliwego (IBS, *irritable bowel syndrome*) wykazano, że odpowiedź na negatywne bodźce jest warunkowana stosunkiem bakterii *Prevotella* do *Bacteroides* w przewodzie pokarmowym, a przyjmowanie *Bifidobacterium longum* zmieniało tę odpowiedź i wpływało na aktywność ciała migdałowatego oraz regionów czołowo-limbicznych [26].

MIKROBIOM JELITOWY A ZABURZENIA PSYCHICZNE

■ Stres

Stres na skutek odczuwanego zagrożenia wywołuje zaburzenia homeostazy organizmu i aktywacji osi podwzgórze–przysadka–nadnercza (HPA, *hypothalamic-pituitary-adrenal axis*) oraz natychmiastowe uwalnianie kortyzolu [27]. Po ustąpieniu zagrożenia powinno dojść do wyrównania istniejących nieprawidłowości. Narażenie na liczne, współdziałające i wzmacniające się czynniki stresowe prowadzi do dysregulacji osi HPA i może skutkować rozwojem wielu chorób przewlekłych [3]. Zależność pomiędzy stresem a mikrobiotą jest dwukierunkowa, co stwarza szansę na zmianę negatywnych skutków stresu poprzez zmianę profilu ekosystemu jelitowego [28]. Najczęściej testowane są szczepy gatunku *Lactobacillus*. W badaniach z udziałem ludzi wykazano skuteczność preparatów zawierających *L. acidophilus* Rosell-52,



Zależność pomiędzy stresem a mikrobiotą jest dwukierunkowa, co stwarza szansę na zmianę negatywnych skutków stresu poprzez zmianę profilu ekosystemu jelitowego

B. longum Rosell-175, *L. casei* Shirota YIT 9029 oraz *L. plantarum* DR7 [29–31]. U osób zdrowych obserwowano zmniejszenie nasilenia dolegliwości żołądkowo-jelitowych wywołanych bodźcami stresowymi oraz objawów fizycznych. Zastosowanie probiotyku (*L. plantarum* DR7 oraz mieszanek *L. acidophilus* Rosell-52, *B. longum* Rosell-175) wpłynęło także na zmniejszenie odpowiedzi osi HPA (stężenie kortyzolu w badanym materiale biologicznym) wywołanej negatywnymi bodźcami stresowymi [31, 32]. Dotychczas w badaniach z udziałem ludzi skupiano się na grupach osób dorosłych, jednak doświadczenia modelowe są szczególnie obiecujące w łagodzeniu stresu w krytycznym, wczesnym okresie życia, gdy jest on wywołany zjawiskiem separacji potomstwa od matki [33, 34]. Biorąc pod uwagę bezpieczny profil stosowania probiotyków oraz współczesne tempo życia, wydaje się, że w ten rodzaj wsparcia stanie się niezwykle popularny, szczególnie w krajach wysokorozwiniętych [3, 14].

Zaburzenia funkcji poznawczych

Wyniki wielu badań przedklinicznych potwierdzają, że mikrobiota jelitowa uczestniczy w modulacji funkcji poznawczych na wielu poziomach [3, 35]. Wyniki badań klinicznych (w znacznie mniejszej ilości) są równie obiecujące. Skład mikrobioty jelitowej może być czynnikiem pośredniczącym w problemach poznawczych osób z nadmierną masą ciała. Gorsze wyniki testów oceniających szybkość, koncentrację uwagi i elastyczność poznawczą oraz zmiany w aktywności neuronalnej w niektórych rejonach mózgu u osób z nieprawidłowym wskaźnikiem BMI (*body mass index*) były związane z odmiennym profilem mikrobioty jelitowej, w porównaniu z profilem osób szczupłych [36]. Profil mikrobioty jelitowej w pierwszym roku życia okazał się także czynnikiem związanym z procesami poznawczymi dzieci. Lepszy rozwój wiązał się z wyższą liczebnością bakterii *Bacteroides* [37].

Probiotyki mogą mieć zastosowanie w poprawie funkcji poznawczych, zarówno wśród

osób zdrowych, jak i tych, u których wydajność poznawcza została osłabiona w wyniku procesu chorobowego. Suplementacja może także być pomocna w opóźnieniu procesów pogorszenia sprawności intelektualnej związanej z wiekiem, czego dowodzi wynik badania z udziałem osób w wieku 60–75 lat przyjmujących szczep *Lactobacillus helveticus* IDCC3801 [38]. Poprawę funkcji kognitywnych w wyniku probiotykoterapii obserwowano również w młodszych grupach wiekowych [31, 39], a także u pacjentów zarażonych wirusem HIV (*human immunodeficiency virus*) [40, 41]. Modulacja osi mózg–mikrobiota–jelita jest obiecującą strategią w odwracaniu niezwykle poważnych zaburzeń, o czym świadczy poprawa w zakresie objawów osób cierpiących na łagodne zaburzenia funkcji poznawczych czy chorobę Alzheimera w wyniku suplementacji probiotycznej [42–44].

Autyzm

Wyniki licznych badań obserwacyjnych potwierdzają zmiany ekosystemu jelitowego wśród pacjentów z zaburzeniami ASD w porównaniu z osobami zdrowymi [45–49]. Opisywane rozbieżności obejmują mniejszą liczebność (uznawanych za korzystne) *Bifidobacterium* oraz nadreprezentację potencjalnych patogenów (*Clostridia*, *Desulfovibrio*). W próbkach kału pobranych od pacjentów z ASD odnotowaną większą, w porównaniu z osobami zdrowymi, liczebność *C. perfringens* oraz zwiększoną ekspresję pochodzącego od bakterii genu *cpb2*. Gen ten koduje toksynę mającą zdolność indukcji zaburzeń żołądkowo-jelitowych, często doświadczanych przez pacjentów z ASD [50].

Pomimo licznych dowodów na zaburzenia osi mózgowo-jelitowej, brakuje badań interwencyjnych, których wyniki potwierdziłyby skuteczność terapii nakierowanej na jej modulację w autyzmie. W jednym badaniu, transfer mikrobioty prowadził do poprawy w zachowaniu i zmniejszeniu objawy ze strony przewodu pokarmowego pacjentów z ASD [51]. W przeprowadzonym metodą

Skład mikrobioty jelitowej może być czynnikiem pośredniczącym w problemach poznawczych osób z nadmierną masą ciała

podwójnie ślepej próby badaniu klinicznym z randomizacją włączenie diety eliminacyjnej (bezglutenowa, bezkazeinowa) połączone z suplementacją GOS zmniejszało nasilenie objawów behawioralnych, co było prawdopodobnie efektem wzrostu liczebności potencjalnie korzystnych bakterii *B. longum* [18].

■ Depresja

Wiele wyników badań przedklinicznych potwierdziło, że suplementacja probiotyczna jest obiecującą formą koterapii depresji [19, 52–54]. Korzystny wpływ bakterii wiąże się między innymi z ich zdolnością do zmniejszania stężenia czynników prozapalnych oraz modulację aktywności osi HPA. Wyniki badań z udziałem ludzi potwierdzają różnice w składzie mikrobioty przewodu pokarmowego między osobami zdrowymi a tymi, u których zdiagnozowano depresję [54–57]. Pomimo licznych doniesień brakuje konsensusu co do tego, jakie zmiany w składzie mikrobioty można uznać za charakterystyczne dla zaburzeń nastroju. Sugeruje się, że różnice w profilu ekosystemu jelit są ściśle związane z fazą choroby (faza ostra, remisja) oraz odpowiedzią na leczenie [56]. U pacjentów, u których pomimo wdrożonej farmakoterapii nie obserwowano poprawy, wykazano większą α -różnorodność mikrobioty, w porównaniu z pacjentami, u których doszło do zmniejszenia nasilenia objawów. Mniejsza liczebność *Firmicutes* była związana z wyższym nasileniem objawów depresji [56]. Rolę bakterii przewodu pokarmowego w rozwoju lub podtrzymaniu objawów zaburzeń nastroju potwierdza badanie modelowe, w którym transfer bakterii pacjentów z depresją powodował pojawienie się objawów zaburzeń nastroju i lęku u zwierząt [54, 57]. W największym przeprowadzonym do tej pory badaniu determinującym znaczenie osi mózg–mikrobiota–jelita w tych zaburzeniach (1000 osób) wykazano, że osoby przejawiające cechy depresji charakteryzowały się niższą obfitością *Faecalibacterium* oraz innych gatunków bakterii. Wyższa jakość życia badanych wiązała się z większą liczebnością

producentów kwasu masłowego (między innymi bakterii *Coprococcus*, których liczebność była niższa w grupie badanych przejawiających cechy depresji) [58]. Istnieją również doniesienia, że przyjmowanie leków przeciwdepresyjnych wiąże się ze zwiększeniem różnorodności mikrobioty jelitowej, jednak nie zostało jednoznacznie wyjaśnione, czy zmiany te są zaangażowane w potencjał terapeutyczny włączonej farmakoterapii [59, 60].

W ostatnich latach wzrosła liczba badań klinicznych oceniających skuteczność probiotykoterapii w zaburzeniach afektywnych. Wyniki nie wszystkich potwierdzają protekcyjne działanie suplementacji probiotycznej [38, 61], jednak rezultaty dotychczas poczynionych metaanaliz są zadowalające. Probiotyki wydają się uzyskiwać szczególnie korzystny efekt u osób poniżej 65. roku życia oraz tych ze zdiagnozowaną depresją [62, 63]. Wśród szczepów o potencjalne przeciwdepresyjnym wymieniane są między innymi *L. acidophilus*, *L. casei*, *B. bifidum*, *L. rhamnosus* HN001, *L. helveticus*, *B. longum*, *C. butyricum* [62, 63].

■ Schizofrenia

Hipotezy dotyczące związku pomiędzy ekosystemem jelitowym i schizofrenią bazują głównie na przesłankach koncepcji immunologicznej patogenezy zaburzeń psychotycznych i dowiedzionej istotnej roli mikrobioty dla homeostazy układu odpornościowego [64]. Znaczenie mikrobioty w modulacji neurochemicznej mózgu w zaburzeniach psychotycznych potwierdza wynik badania modelowego, w którym transfer mikrobioty jelitowej pacjentów ze schizofrenią prowadził do zmniejszenia stężenia glutaminianu oraz zwiększenie stężenia glutaminy i GABA hipokampu zwierząt [65].

W próbkach kału osób z grupy wysokiego ryzyka zaburzeń psychotycznych (UHR, *ultra-high risk of psychosis*) obserwowano większą liczebność bakterii *Clostridiales*, *Lactobacillales* i *Bacteroidales*, co pociągało za sobą zwiększoną produkcję SCFA oraz wzrost aktywności mikroggleju [66]. U pacjentów ze schizofrenią obserwuje się inny,



Wyniki badań z udziałem ludzi potwierdzają różnice w składzie mikrobioty przewodu pokarmowego między osobami zdrowymi a tymi, u których zdiagnozowano depresję

w porównaniu ze zdrowymi, profil mikrobiologiczny jamy ustnej i gardła. Zmiany obejmują różnice liczebności niektórych gatunków mikroorganizmów (*Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Ascomycota*) oraz mniejszą α -różnorodność bakterii u pacjentów, niezależnie od stosowanej farmakoterapii [67, 68]. Wykazano także, że większa obfitość *Succinivibrio* wiązała się z intensywniejszym nasileniem objawów psychopatologicznych chorych [69].

W żadnym z dotychczas przeprowadzonych badań klinicznych nie wykazano protekcyjnego działania psychobiotyków w zakresie objawów chorobowych schizofrenii, jednak u mężczyzn przyjmujących dwuszczepowy preparat (*L. rhamnosus* GG i *B. animalis* subsp. *lactis* Bb12) obserwowano tendencję do zmniejszenia nasilenia objawów pozytywnych [70]. W innym badaniu, w którym nie oceniono objawów psychopatologicznych, suplementacja probiotyczna pomogła zmniejszyć nasilenie objawów żołądkowo-jelitowych doświadczanych przez pacjentów [71].

■ Zaburzenie afektywne dwubiegunowe

Chociaż liczba przeprowadzonych badań nad osią mózgowo-jelitową w chorobie afektywnej dwubiegunowej jest niewielka, ich wyniki są niezwykle obiecujące. Bakterie *Flavonifractor* — powiązane z indukcją stresu oksydacyjnego i stanu zapalnego są sugerowanym czynnikiem zwiększającym ryzyko pojawienia się zaburzenia afektywnego dwubiegunowego [72]. Zmiany w składzie mikrobiomu jelitowego pacjentów współistniały z subiektywną oceną nasilenia objawów, co budzi nadzieje na zmniejszenie ich poprzez suplementację psychobiotyczną [73]. Do zgłębienia tego tematu zachęcają wyniki badania klinicznego, w którym przyjmowanie probiotyku w okresie leczenia szpitalnego z powodu manii zmniejszało ryzyko kolejnej hospitalizacji [74].

■ Choroba Parkinsona

W próbkach kału osób z chorobą Parkinsona (PD, *Parkinson's disease*) nieobjętych

leczeniem obserwowano nadreprezentację bakterii o potencjale prozapalnym [75]. Skład mikrobioty chorych jest jednak prawdopodobnie inny niż osób zdrowych, niezależnie od stosowanej farmakoterapii. U pacjentów z PD odnotowuje się między innymi zmniejszoną liczebność *Proteobacteria* oraz nadreprezentację *Enterobacteriaceae*, co pozytywnie korelowało z niestabilnością i zaburzeniami poruszania się (chodu) [76].

Wyniki badań przeprowadzonych przez Sampsona i wsp. [77] wskazują, że α -synukleina (białko zaangażowane w patofizjologię PD) za pośrednictwem nerwu błędnego ma zdolność do przenikania z obwodu (na przykład przewód pokarmowy) do CUN. Transfer mikrobioty pacjentów z PD prowadził do nadmiernej ekspresji białka u zainfekowanych zwierząt. Leczenie ich antybiotykiem pomogło zredukować nasilenie rozwiniętych objawów ruchowych i neurozapalenia [77].

Nadal jednak brakuje zgodności w rezultatach przeprowadzonych do tej pory doświadczeń, a charakterystyczne zmiany profilu ekosystemu przewodu pokarmowego mogą być warunkowane rodzajem stosowanych leków [75, 78–81]. Jedna z analiz pozwoliła na wykazanie, że wraz z wydłużeniem okresu choroby następują zmiany w liczebności mikrobioty: zwiększenie *L. gasseri* i zmniejszenie *C. coccoides*, mimo że liczebność obydwu gatunków była mniejsza u osób z PD w porównaniu z populacją zdrową. Czas trwania zaburzenia wiązał się także dodatnio ze stosunkiem *Escherichia* do *Shigella* [79].

Pomimo tak wielu dowodów świadczących o istotnej roli mikrobioty jelitowej w PD liczba badań oceniających znaczenie klinicznej interwencji mającej na celu modulację składu mikrobioty jelitowej jest niewielka. Dowiedziono, że przyjmowanie napoju mlecznego zawierającego mieszaną szczepów probiotycznych oraz prebiotyku zmniejszało nasilenie zaparć, niezwykle często odnotowywanych w tej grupie pacjentów [82]. Trwające



Chociaż liczba przeprowadzonych badań nad osią mózgowo-jelitową w chorobie afektywnej dwubiegunowej jest niewielka, ich wyniki są niezwykle obiecujące

12 tygodni przyjmowanie probiotyku przyczyniło się do zmniejszenia objawów PD, przy jednoczesnej redukcji stanu zapalnego i stresu oksydacyjnego oraz poprawie parametrów gospodarki węglowodanowej [83].

■ Choroba Alzheimera

Za powiązaniem choroby Alzheimera (AD, *Alzheimer disease*) z osiǳ mǳg-mikrobiota-jelita przemawia fakt, że zaangażowany w procesy neurodegeneracyjne β -amyloid, ze względu na swój potencjał przeciwbakteryjny, może zmieniać profil mikrobiotyczny [84]. Co więcej, niektóre bakterie wykazują zdolność produkcji białek o podobnej budowie molekularnej do β -amyloidu [85, 86], a ekspozycja komórek mǳgu na niektóre z nich (*B. fragilis*) aktywuje szlaki zapalne zaangażowane

w procesy neurodegeneracyjne [87]. Dwie analizy potwierdziły różnice profilu mikrobioty przewodu pokarmowego osób z AD i osób zdrowych [88, 89]. Wykonanie punkcji lędźwiowej u pacjentów udowodniło, że zmiany te są silnie związane z ilościami nagromadzonych: β -amyloidu i ufosforylowanych białkami tau [88].

Metaanaliza badań interwencyjnych potwierdziła, że terapia nakierowana na modulację osi jelita-mikrobiota-mǳg może przynieść korzyści u pacjentów z AD. Suplementacja probiotyczna wpływała korzystnie na funkcje poznawcze oraz niwelowanie niekorzystnych zjawisk stresu oksydacyjnego i stanu zapalnego [90]. Badania skuteczności suplementacji probiotycznej w zaburzeniach związanych z osiǳ mǳgowo-mikrobioto-jelitową zebrano w tabeli 1.

Tabela 1. Badania skuteczności suplementacji probiotycznej w zaburzeniach związanych z osiǳ mǳgowo-mikrobioto-jelitową

Szczepy probiotyczne	Dawka	Autor	Komentarz	Preparaty
Stres				
<i>L. acidophilus</i> Rosell-52; <i>B. longum</i> Rosell-175	3×10^9 CFU/d.	[29]	Osoby zdrowe: zmniejszenie objawów ze strony przewodu pokarmowego indukowanych stresem	Sanprobi Stress
<i>L. casei</i> Shirota YIT 9029	Napój mleczny: 1×10^9 CFU/ml; 100 ml/d.	[30]	Studenci: zmniejszenie fizycznych objawów stresu i lęku	
<i>L. plantarum</i> DR7	1×10^9 CFU/d.	[31]	Osoby zdrowe: zmniejszenie nasilenia stresu, wzrost stężenia: cytokin przeciwzapalnych, tryptofanu, serotoniny, spadek stężenia: cytokin przeciwzapalnych, kinureniny, kortyzolu, czynnika martwicy nowotworu (TNF), interferonu gamma, zmniejszenie indeksu dioksygenaz: indolaminy/tryptofanu	
Procesy poznawcze				
<i>B. longum</i> 1714	1×10^9 CFU/d.	[39]	Zdrowi mężczyźni: poprawa funkcji poznawczych	
<i>L. helveticus</i> IDCC3801	125/250/500 mg/d.	[38]	Zdrowi ochotnicy w wieku 60–75 lat: poprawa funkcji poznawczych	

Tabela 1 (cd.). Badania skuteczności suplementacji probiotycznej w zaburzeniach związanych z osią mózgowo-mikrobioto-jelitową

Szczepy probiotyczne	Dawka	Autor	Komentarz	Preparaty
<i>L. plantarum</i> DR7	1×10^9 CFU/d.	[31]	Osoby zdrowe: poprawa funkcji poznawczych, wzrost stężenia: cytokin przeciwzapalnych, tryptofanu, serotoniny, spadek stężenia: cytokin przeciwzapalnych kinureniny, kortyzolu, czynnika martwicy nowotworu (TNF), interferonu gamma, zmniejszenie indeksu dioksygenaz: indolaminy/tryptofanu	
<i>L. plantarum</i> , <i>S. thermophilus</i> , <i>B. breve</i> , <i>L. paracasei</i> , <i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>Bulgaricus</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>B. longum</i> , <i>B. infantis</i>	1.8×10^{12} CFU/d.	[40, 41]	Wirus HIV: poprawa funkcji poznawczych	Vivomixx , VSL#3
Objawy lękowe i/lub depresyjne				
<i>L. casei</i> , <i>L. paracasei</i> , <i>B. lactis</i> , <i>L. salivarius</i> , <i>B. lactis</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. lactis</i>	7.5×10^6 CFU/d.	[91]	Zdrowi ochotnicy: zmniejszenie nasilenia objawów lęku i depresji	Ecologic 825
<i>L. casei</i> Shirota	Napój mleczny: 6.5×10^9 CFU/ml; 65 ml/d.	[92]	Zdrowi ochotnicy: poprawa nastroju wyłącznie przy większym nasileniu objawów	
Jogurt: <i>L. acidophilus</i> LA5, <i>B. lactis</i> BB12/Kapsułki: <i>L. casei</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>L. bulgaricus</i> , <i>B. breve</i> , <i>B. longum</i> , <i>S. thermophilus</i> , FOS	Jogurt: 1×10^7 CFU/d.	[93]	Zdrowi ochotnicy: poprawa nastroju niezależnie od rodzaju zastosowanej suplementacji	
<i>L. helveticus</i> R0052, <i>B. longum</i> R0175	3×10^9 CFU/d.	[32, 94]	Zdrowi ochotnicy: zmniejszenie nasilenia lęku, zmniejszenie stężenia kortyzolu w moczu	Sanprobi Stress
<i>Bifidobacterium lactis</i> W52, <i>Lactobacillus brevis</i> W63, <i>Lactobacillus casei</i> W56, <i>Lactococcus lactis</i> W19, <i>Lactococcus lactis</i> W58, <i>Lactobacillus acidophilus</i> W37, <i>Bifidobacterium bifidum</i> W23, <i>Bifidobacterium lactis</i> W51, <i>Lactobacillus salivarius</i> W24	2.5×10^9 CFU/g; 2 g/d.	[95]	Zdrowi ochotnicy: zmniejszenie nasilenia agresywnych myśli i ruminacji, zapobieganie depresji	Sanprobi Barrier
<i>L. casei</i> Shirota	24×10^9 CFU/d.	[96]	Zespół przewlekłego zmęczenia: zmniejszenie nasilenia lęku	
<i>L. rhamnosus</i> CGMCC1.3724	3.24×10^8 CFU/d.	[97]	Otyłość: zmniejszenie nasilenia depresji wyłącznie u kobiet	
<i>L. acidophilus</i> , <i>L. casei</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>L. fermentum</i> + + witamina D	8×10^9 CFU/d.	[98]	Cukrzyca typu 2: zmniejszenie nasilenia lęku i depresji	

Tabela 1(cd.). Badania skuteczności suplementacji probiotycznej w zaburzeniach związanych z osią mózgowo-mikrobioto-jelitową

Szczepki probiotyczne	Dawka	Autor	Komentarz	Preparaty
<i>L. rhamnosus</i> HN001	6×10^9 CFU/d.	[99]	Kobiety w ciąży: zmniejszenie nasilenia lęku i depresji poporodowej	
Choroba Alzheimerera				
<i>B. breve</i> A1	$>2.0 \times 10^{10}$ CFU/d.	[42]	Łagodne zaburzenia funkcji poznawczych: poprawa w zakresie funkcji kognitywnych	
<i>L. plantarum</i> C29	$>1.0 \times 10^{10}$ CFU/d.	[43]	Łagodne zaburzenia funkcji poznawczych: poprawa w zakresie funkcji kognitywnych	
<i>L. acidophilus</i> , <i>L. casei</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>L. fermentum</i>	8×10^9 CFU/ g	[44]	Zmniejszenie nasilenia objawów chorobowych, poprawa parametrów gospodarki lipidowej i węglowodanowej	
Choroba Parkinsona				
<i>L. acidophilus</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>L. reuteri</i> , <i>L. fermentum</i>	8×10^9 CFU/d.	[83]	Zmniejszenie nasilenia objawów chorobowych, zmniejszenie stężeń: insuliny, białka CRP, malondialdehydu, wzrost stężenia glutationu, poprawa insulinowrażliwości	
<i>S. salivarius</i> subsp <i>thermophilus</i> , <i>E. faecium</i> , <i>L. rhamnosus</i> GG, <i>L. acidophilus</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. paracasei</i> , <i>L. delbrueckii</i> subsp <i>bulgaricus</i> , <i>B. (breve and animalis</i> <i>subsp lactis)</i> + błonnik	Napój mleczny: 250×10^9 CFU/d.	[82]	Zmniejszenie nasilenia zaparć	
Depresja				
<i>L. acidophilus</i> , <i>L. casei</i> i <i>B. bifidum</i>	6×10^9 CFU/d.	[100]	Zmniejszenie nasilenia objawów depresji, spadek: stężenia insuliny, wskaźnika HOMA-IR, białka CRP, zwiększenie stężenia glutationu	
<i>L. helveticus</i> R0052, <i>B. longum</i> R0175 2 CNCM I-3470	4×10^9 CFU/g	[20]	Zmniejszenie nasilenia objawów depresji, zmniejszenie indeksu kinurenina/tryptofan	Sanprobi Stress
<i>L. plantarum</i> 299v	20×10^9 CFU/d.	[95]	Brak zmian w nasileniu objawów depresji, zmniejszenie indeksu kinurenina/tryptofan; wzrost indeksu 3-hydroksykinurenina/kinurenina; poprawa funkcji poznawczych	Sanprobi IBS, Ideal Bowel Support® 299v®, ProBiox 50, ProBiox Ferro, Solgar Probi 30
<i>B. longum</i> NCC3001	$1.0E + 10$ CFU/g	[26]	Współistniejący IBS: Zmniejszenie nasilenia objawów depresji	

Tabela 1 (cd.). Badania skuteczności suplementacji probiotycznej w zaburzeniach związanych z osią mózgowo-mikrobioto-jelitową

Szczepy probiotyczne	Dawka	Autor	Komentarz	Preparaty
<i>B. coagulans</i> MTCC 5856	2×10^9 CFU	[102]	Współistniejący IBS: zmniejszenie nasilenia objawów depresji, objawów ze strony przewodu pokarmowego, zmniejszenie stężenia: markerów prozapalnych, mieloperoksydazy	Probiotic Shield 2 miliardy Lactospore Singularis Superior, Probiotic IBS™ 10 miliardów Lactospore® Singularis Superior, Probio-Enzymy, Probio Plus
Schizofrenia				
<i>L. rhamnosus</i> strain GG, <i>B. animalis</i> subsp. <i>lactis</i> Bb12	2×10^9 CFU/d.	[71]	Zmniejszenie stężenia przeciwciał przeciwko <i>C. albicans</i> w surowicy krwi mężczyzn przy jednoczesnej poprawie objawów chorobowych	Biform balance
<i>L. rhamnosus</i> strain GG, <i>B. animalis</i> subsp. <i>lactis</i> Bb12	2×10^9 CFU/d.	[70]	Zmniejszenie stężenia czynnika von Willenbranda, zwiększenie stężeń BDNF, białka chemotaktycznego monocytów typu 1, białka RANTES	Biform balance
<i>L. rhamnosus</i> strain GG, <i>B. animalis</i> subsp. <i>lactis</i> Bb12	2×10^9 CFU/d.	[103]	Zmniejszenie nasilenia objawów ze strony przewodu pokarmowego	Biform balance
Zaburzenia afektywne dwubiegunowe				
<i>B. bifidum</i> W23, <i>B. lactis</i> W51, <i>B. lactis</i> W52, <i>L. acidophilus</i> W22, <i>L. casei</i> W56, <i>L. paracasei</i> W20, <i>L. plantarum</i> W62, <i>L. salivarius</i> W24, <i>L. lactis</i> W19	$7,5 \times 10^9$ CFU/d.	[103]	Eutymia: poprawa funkcji poznawczych	Sanprobi Barrier, OMNi-BiOTiC® Stress Repair
<i>L. rhamnosus</i> strain GG, <i>B. animalis</i> subsp. <i>lactis</i> Bb12	$> 10^8$ CFU/d.	[74]	Mania: prewencja kolejnego epizodu — zmniejszenie liczby rehospitalizacji, liczby dni ponownej hospitalizacji, szczególnie u osób z podwyższonym stężeniem markerów zapalnych	Biform balance

BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*) — neurotropowy czynnik pochodzenia mózgowego; CFU (*colony factor unit*) — jednostka tworząca kolonię; CRP (*C-reactive protein*) — białko c-reaktywne; FOS — fruktooligosacharydy; HIV (*human immunodeficiency virus*) — ludzki wirus niedoboru odporności; HOMA-IR (*homeostatic model assessment for insulin resistance*) — wskaźnik insulinooporności; IBS (*irritable bowel syndrome*) — zespół jelita drażliwego; RANTES — *Regulated upon Activation, Normal T Cell Expressed and Presumably Secreted*; TNF (*tumor necrosis factor*) — czynnik martwicy nowotworu



**Rozwój metod
sekwencjonowania
DNA i ich połączenie
z metodami
bioinformatycznymi
daje szansę na dokładne
sprecyzowanie
znaczenia ekosystemu
jelitowego dla zdrowia**

PODSUMOWANIE

Rozwój metod sekwencjonowania DNA i ich połączenie z metodami bioinformatycznymi daje szansę na dokładne sprecyzowanie znaczenia ekosystemu jelitowego dla zdrowia. Pogłębiająca się wiedza o mikrobiomie budzi nadzieję na pojawienie się skuteczniejszych metod zapobiegania i leczenia wielu chorób, w tym zaburzeń neuropsychiatrycznych [3]. Niektórzy badacze uważają tę koncepcję za rewolucyjną, przyczyniającą się do zmiany paradygmatu współczesnej medycyny [1].

Bakterie przewodu pokarmowego pozostają głównym i najdogłębniej zbadanym obszarem mikrobiomu i jego wpływu na zdrowie [6]. Należy jednak pamiętać, że człowiek żyje w symbiozie również z innymi organizmami. Najliczniejszą formą drobnoustrojów zamieszkującą jelita ssaków okazują się wirusy [3]. W analizach profilu ekosystemu jelitowego nie uwzględnia się także mykobioty (grzybów). Zarówno wirusy, jak i grzyby wspólnie się dopełniają i pełnią złożone role, oddziałując silnie na stan zdrowia gospodarza [6]. Pomimo ogromnego postępu wiedzy o ekosystemie przewodu pokarmowego, prawdopodobnie minie jeszcze wiele lat, zanim uda nam się jasno doprecyzować mechanizmy patofizjologiczne łączące „zapomniany narząd” i funkcjonowanie CUN, tak by móc zapobiegać chorobom neuropsychiatrycznym. Zgromadzona obecnie wiedza pozwala na wskazanie potencjalnych obszarów interwencji probiotycznej jako koterapii wielu zaburzeń oraz sparafrazowanie sentencji Hipokratesa, iż „wiele chorób może zaczynać się właśnie w jelicie”.

PIŚMIENNICTWO:

1. Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, et al. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol*. 2015(28): 203–209.
2. Sandhu KV, Sherwin E, Schellekens H, et al. Feeding the microbiota-gut-brain axis: diet, microbiome, and neuropsychiatry. *Transl Res*. 2017; 179: 223–244, doi: [10.1016/j.trsl.2016.10.002](#), indexed in Pubmed: [27832936](#).

3. Cryan JF, O’Riordan KJ, Cowan CSM, et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiol Rev*. 2019; 99(4): 1877–2013, doi: [10.1152/physrev.00018.2018](#), indexed in Pubmed: [31460832](#).
4. Mazidi M, Rezaie P, Kengne AP, et al. Gut microbiome and metabolic syndrome. *Diabetes Metab Syndr*. 2016; 10(2 Suppl 1): S150–S157, doi: [10.1016/j.dsx.2016.01.024](#), indexed in Pubmed: [26916014](#).
5. O’Hara AM, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep*. 2006; 7(7): 688–693, doi: [10.1038/sj.embor.7400731](#), indexed in Pubmed: [16819463](#).
6. Ursell LK, Metcalf JL, Parfrey LW, et al. Defining the human microbiome. *Nutrition Reviews*. 2012; 70: S38–S44.
7. Gong J, Yang C. Advances in the methods for studying gut microbiota and their relevance to the research of dietary fiber functions. *Food Research International*. 2012; 48(2): 916–929, doi: [10.1016/j.foodres.2011.12.027](#).
8. Sarangi AN, Goel A, Aggarwal R. Methods for Studying Gut Microbiota: A Primer for Physicians. *J Clin Exp Hepatol*. 2019; 9(1): 62–73, doi: [10.1016/j.jceh.2018.04.016](#), indexed in Pubmed: [30774267](#).
9. Turner PV. The role of the gut microbiota on animal model reproducibility. *Animal Model Exp Med*. 2018; 1(2): 109–115, doi: [10.1002/ame2.12022](#), indexed in Pubmed: [30891555](#).
10. Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, et al. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature*. 2012; 489(7415): 220–230, doi: [10.1038/nature11550](#), indexed in Pubmed: [22972295](#).
11. Sarkar A, Lehto SM, Harty S, et al. Psychobiotics and the manipulation of bacteria-gut-brain signals. *Trends Neurosci*. 2016; 39(11): 763–781, doi: [10.1016/j.tins.2016.09.002](#), indexed in Pubmed: [27793434](#).
12. Karakula-Juchnowicz H, Pankowicz H, Juchnowicz D. Psychobiotics: new possibilities for treatment of affective disorders? *Pharmacotherapy in Psychiatry and Neurology*. 2016; 229–242, doi: [10.17393/fpn.2016.01.005](#).
13. Cheng LH, Liu YW, Wu CC, et al. Psychobiotics in mental health, neurodegenerative and neurodevelopmental disorders. *J Food Drug Anal*. 2019; 27(3): 632–648, doi: [10.1016/j.jfda.2019.01.002](#), indexed in Pubmed: [31324280](#).
14. Dinan TG, Stanton C, Cryan JF. Psychobiotics: a novel class of psychotropic. *Biol Psychiatry*. 2013; 74(10): 720–726, doi: [10.1016/j.biopsych.2013.05.001](#), indexed in Pubmed: [23759244](#).
15. Hao Z, Wang W, Guo R, et al. *Faecalibacterium prausnitzii* (ATCC 27766) has preventive and therapeutic effects on chronic unpredictable mild stress-induced depression-like and anxiety-like behavior in rats. *Psychoneuroendocrinology*. 2019; 104: 132–142, doi: [10.1016/j.psyneuen.2019.02.025](#), indexed in Pubmed: [30844607](#).
16. Hill C, Guarner F, Reid G, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014; 11(8): 506–514, doi: [10.1038/nrgastro.2014.66](#), indexed in Pubmed: [24912386](#).

17. Farhangi MA, Javid AZ, Sarmadi B, et al. A randomized controlled trial on the efficacy of resistant dextrin, as functional food, in women with type 2 diabetes: Targeting the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune system. *Clin Nutr.* 2018; 37(4): 1216–1223, doi: [10.1016/j.clnu.2017.06.005](https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.06.005), indexed in Pubmed: 28669666.
18. Grimaldi R, Gibson GR, Vulevic J, et al. A prebiotic intervention study in children with autism spectrum disorders (ASDs). *Microbiome.* 2018; 6(1): 133, doi: [10.1186/s40168-018-0523-3](https://doi.org/10.1186/s40168-018-0523-3), indexed in Pubmed: 30071894.
19. Burokas A, Arbolea S, Moloney RD, et al. Targeting the microbiota-gut-brain axis: prebiotics have anxiolytic and antidepressant-like effects and reverse the impact of chronic stress in mice. *Biol Psychiatry.* 2017; 82(7): 472–487, doi: [10.1016/j.biopsych.2016.12.031](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.12.031), indexed in Pubmed: 28242013.
20. Kazemi A, Noorbala A, Azam K, et al. Effect of prebiotic and probiotic supplementation on circulating pro-inflammatory cytokines and urinary cortisol levels in patients with major depressive disorder: A double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial. *Journal of Functional Foods.* 2019; 52: 596–602, doi: [10.1016/j.jff.2018.11.041](https://doi.org/10.1016/j.jff.2018.11.041).
21. Schmidt K, Cowen PJ, Harmer CJ, et al. Prebiotic intake reduces the waking cortisol response and alters emotional bias in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl).* 2015; 232(10): 1793–1801, doi: [10.1007/s00213-014-3810-0](https://doi.org/10.1007/s00213-014-3810-0), indexed in Pubmed: 25449699.
22. Mayer EA, Aziz Q, Coen S, et al. Brain imaging approaches to the study of functional GI disorders: a Rome working team report. *Neurogastroenterol Motil.* 2009; 21(6): 579–596, doi: [10.1111/j.1365-2982.2009.01304.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2009.01304.x), indexed in Pubmed: 19646070.
23. Saulnier DM, Riehle K, Mistretta TA, et al. Gastrointestinal microbiome signatures of pediatric patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2011; 141(5): 1782–1791, doi: [10.1053/j.gastro.2011.06.072](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.06.072), indexed in Pubmed: 21741921.
24. Janik R, Thomason LAM, Stanisz AM, et al. Magnetic resonance spectroscopy reveals oral *Lactobacillus* promotion of increases in brain GABA, N-acetyl aspartate and glutamate. *Neuroimage.* 2016; 125: 988–995, doi: [10.1016/j.neuroimage.2015.11.018](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.11.018), indexed in Pubmed: 26577887.
25. Tillisch K, Labus J, Kilpatrick L, et al. Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity. *Gastroenterology.* 2013; 144(7): 1394–401, 1401.e1, doi: [10.1053/j.gastro.2013.02.043](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.02.043), indexed in Pubmed: 23474283.
26. Pinto-Sanchez MI, Hall GB, Ghajar K, et al. Probiotic *Bifidobacterium longum* NCC3001 reduces depression scores and alters brain activity: a pilot study in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2017; 153(2): 448–459.e8, doi: [10.1053/j.gastro.2017.05.003](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.05.003), indexed in Pubmed: 28483500.
27. Schmidt K, Cowen PJ, Harmer CJ, et al. Prebiotic intake reduces the waking cortisol response and alters emotional bias in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl).* 2015; 232(10): 1793–1801, doi: [10.1007/s00213-014-3810-0](https://doi.org/10.1007/s00213-014-3810-0), indexed in Pubmed: 25449699.
28. Stress & the gut-brain axis: Regulation by the microbiome. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5736941/> (12.08.2020).
29. Diop L, Guillou S, Durand H. Probiotic food supplement reduces stress-induced gastrointestinal symptoms in volunteers: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Nutr Res.* 2008; 28(1): 1–5, doi: [10.1016/j.nutres.2007.10.001](https://doi.org/10.1016/j.nutres.2007.10.001), indexed in Pubmed: 19083380.
30. Takada M, Nishida K, Kataoka-Kato A, et al. Probiotic *Lactobacillus casei* strain Shirota relieves stress-associated symptoms by modulating the gut-brain interaction in human and animal models. *Neurogastroenterol Motil.* 2016; 28(7): 1027–1036, doi: [10.1111/nmo.12804](https://doi.org/10.1111/nmo.12804), indexed in Pubmed: 26896291.
31. Chong HX, Yusoff NAA, Hor YY, et al. DR7 alleviates stress and anxiety in adults: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Benef Microbes.* 2019; 10(4): 355–373, doi: [10.3920/BM2018.0135](https://doi.org/10.3920/BM2018.0135), indexed in Pubmed: 30882244.
32. Messaoudi M, Lalonde R, Violle N, et al. Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects. *Br J Nutr.* 2011; 105(5): 755–764, doi: [10.1017/S0007114510004319](https://doi.org/10.1017/S0007114510004319), indexed in Pubmed: 20974015.
33. Cowan CSM, Callaghan BL, Richardson R. The effects of a probiotic formulation (*Lactobacillus rhamnosus* and *L. helveticus*) on developmental trajectories of emotional learning in stressed infant rats. *Transl Psychiatry.* 2016; 6(5): e823, doi: [10.1038/tp.2016.94](https://doi.org/10.1038/tp.2016.94), indexed in Pubmed: 27244232.
34. Callaghan BL, Cowan CSM, Richardson R. Treating generational stress: effect of paternal stress on development of memory and extinction in offspring is reversed by probiotic treatment. *Psychol Sci.* 2016; 27(9): 1171–1180, doi: [10.1177/0956797616653103](https://doi.org/10.1177/0956797616653103), indexed in Pubmed: 27422874.
35. Kowalski K, Mulak A. Brain-gut-microbiota axis in Alzheimer's disease. *J Neurogastroenterol Motil.* 2019; 25(1): 48–60, doi: [10.5056/jnm18087](https://doi.org/10.5056/jnm18087), indexed in Pubmed: 30646475.
36. Fernandez-Real JM, Serino M, Blasco G, et al. Gut microbiota interacts with brain microstructure and function. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2015; 100(12): 4505–4513, doi: [10.1210/jc.2015-3076](https://doi.org/10.1210/jc.2015-3076).
37. Polidano C, Zhu A, Bornstein JC. The relation between cesarean birth and child cognitive development. *Sci Rep.* 2017; 7(1): 11483, doi: [10.1038/s41598-017-10831-y](https://doi.org/10.1038/s41598-017-10831-y), indexed in Pubmed: 28904336.
38. Chung YC, Jin HM, Cui Y, et al. Fermented milk of *Lactobacillus helveticus* IDCC3801 improves cognitive functioning during cognitive fatigue tests in healthy older adults. *Journal of Functional Foods.* 2014; 10: 465–474, doi: [10.1016/j.jff.2014.07.007](https://doi.org/10.1016/j.jff.2014.07.007).
39. Allen AP, Hutch W, Borre YE, et al. *Bifidobacterium longum* 1714 as a translational psychobiotic: modulation of stress, electrophysiology and neurocognition in healthy volunteers. *Transl Psychiatry.* 2016; 6(11): e939, doi: [10.1038/tp.2016.191](https://doi.org/10.1038/tp.2016.191), indexed in Pubmed: 27801892.

40. Ceccarelli G, Brenchley JM, Cavallari EN, et al. Impact of high-dose multi-strain probiotic supplementation on neurocognitive performance and central nervous system immune activation of HIV-1 infected individuals. *Nutrients*. 2017; 9(11), doi: [10.3390/nu9111269](https://doi.org/10.3390/nu9111269), indexed in Pubmed: [29160817](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29160817/).
41. Ceccarelli G, Frattino M, Selvaggi C, et al. A pilot study on the effects of probiotic supplementation on neuropsychological performance and microRNA-29a-c levels in antiretroviral-treated HIV-1-infected patients. *Brain Behav*. 2017; 7(8): e00756, doi: [10.1002/brb3.756](https://doi.org/10.1002/brb3.756), indexed in Pubmed: [28828217](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28828217/).
42. Boller B, Belleville S. Cognitive intervention in older adults with mild cognitive impairment. *Oxford Research Encyclopedia of Psychology*. 2018, doi: [10.1093/acrefore/9780190236557.013.446](https://doi.org/10.1093/acrefore/9780190236557.013.446).
43. Hwang YH, Park S, Paik JW, et al. Efficacy and safety of C29-fermented soybean (DW2009) in individuals with mild cognitive impairment: a 12-week, multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Nutrients*. 2019; 11(2), doi: [10.3390/nu11020305](https://doi.org/10.3390/nu11020305), indexed in Pubmed: [30717153](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30717153/).
44. Akbari E, Asemi, Kakhaki RD, et al. Effect of probiotic supplementation on cognitive function and metabolic status in Alzheimer's disease: a randomized, double-blind and controlled trial. *Frontiers in Aging Neuroscience*. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2016.00256/full> (9.08.2020).
45. Finegold SM. Desulfovibrio species are potentially important in regressive autism. *Med Hypotheses*. 2011; 77(2): 270–274, doi: [10.1016/j.mehy.2011.04.032](https://doi.org/10.1016/j.mehy.2011.04.032), indexed in Pubmed: [21592674](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21592674/).
46. Finegold SM, Dowd SE, Gontcharova V, et al. Pyrosequencing study of fecal microflora of autistic and control children. *Anaerobe*. 2010; 16(4): 444–453, doi: [10.1016/j.anaerobe.2010.06.008](https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2010.06.008), indexed in Pubmed: [20603222](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20603222/).
47. Kang DW, Ilhan ZE, Isern NG, et al. Differences in fecal microbial metabolites and microbiota of children with autism spectrum disorders. *Anaerobe*. 2018; 49: 121–131, doi: [10.1016/j.anaerobe.2017.12.007](https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2017.12.007), indexed in Pubmed: [29274915](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29274915/).
48. Parracho HM, Bingham MO, Gibson GR, et al. Differences between the gut microflora of children with autistic spectrum disorders and that of healthy children. *J Med Microbiol*. 2005; 54(Pt 10): 987–991, doi: [10.1099/jmm.0.46101-0](https://doi.org/10.1099/jmm.0.46101-0), indexed in Pubmed: [16157555](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16157555/).
49. Wang Lv, Conlon MA, Christophersen CT, et al. Gastrointestinal microbiota and metabolite biomarkers in children with autism spectrum disorders. *Biomark Med*. 2014; 8(3): 331–344, doi: [10.2217/bmm.14.12](https://doi.org/10.2217/bmm.14.12), indexed in Pubmed: [24712423](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24712423/).
50. Góra B, Gofron Z, Grosiak M, et al. Toxin profile of fecal *Clostridium perfringens* strains isolated from children with autism spectrum disorders. *Anaerobe*. 2018; 51: 73–77, doi: [10.1016/j.anaerobe.2018.03.005](https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2018.03.005), indexed in Pubmed: [29526827](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29526827/).
51. Kang DW, Adams JB, Gregory AC, et al. Microbiota transfer therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study. *Microbiome*. 2017; 5(1): 10, doi: [10.1186/s40168-016-0225-7](https://doi.org/10.1186/s40168-016-0225-7), indexed in Pubmed: [28122648](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28122648/).
52. Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, et al. Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011; 108(38): 16050–16055, doi: [10.1073/pnas.1102999108](https://doi.org/10.1073/pnas.1102999108), indexed in Pubmed: [21876150](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21876150/).
53. Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, et al. Effects of the probiotic *Bifidobacterium infantis* in the maternal separation model of depression. *Neuroscience*. 2010; 170(4): 1179–1188, doi: [10.1016/j.neuroscience.2010.08.005](https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.08.005), indexed in Pubmed: [20696216](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20696216/).
54. Tillmann S, Abildgaard A, Winther G, et al. Altered fecal microbiota composition in the Flinders sensitive line rat model of depression. *Psychopharmacology (Berl)*. 2019; 236(5): 1445–1457, doi: [10.1007/s00213-018-5094-2](https://doi.org/10.1007/s00213-018-5094-2), indexed in Pubmed: [30470860](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30470860/).
55. Aizawa E, Tsuji H, Asahara T, et al. Possible association of *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* in the gut microbiota of patients with major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2016; 202: 254–257, doi: [10.1016/j.jad.2016.05.038](https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.05.038), indexed in Pubmed: [27288567](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27288567/).
56. Jiang H, Ling Z, Zhang Y, et al. Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun*. 2015; 48: 186–194, doi: [10.1016/j.bbi.2015.03.016](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.03.016), indexed in Pubmed: [25882912](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25882912/).
57. Kelly JR, Borre Y, O'Brien C, et al. Transferring the blues: Depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. *J Psychiatr Res*. 2016; 82: 109–118, doi: [10.1016/j.jpsychires.2016.07.019](https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.07.019), indexed in Pubmed: [27491067](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27491067/).
58. Valles-Colomer M, Falony G, Darzi Y, et al. The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression. *Nat Microbiol*. 2019; 4(4): 623–632, doi: [10.1038/s41564-018-0337-x](https://doi.org/10.1038/s41564-018-0337-x), indexed in Pubmed: [30718848](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30718848/).
59. Liśkiewicz P, Pelka-Wysiecka J, Kaczmarczyk M, et al. Fecal microbiota analysis in patients going through a depressive episode during treatment in a psychiatric hospital setting. *J Clin Med*. 2019; 8(2), doi: [10.3390/jcm8020164](https://doi.org/10.3390/jcm8020164), indexed in Pubmed: [30717162](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30717162/).
60. Liśkiewicz P, Kaczmarczyk M, Misiak B, et al. Analysis of gut microbiota and intestinal integrity markers of inpatients with major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2020 [Epub ahead of print]: 110076, doi: [10.1016/j.pnpbp.2020.110076](https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110076), indexed in Pubmed: [32827611](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32827611/).
61. Romijn AR, Rucklidge JJ, Kuijper RG, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of *Lactobacillus helveticus* and *Bifidobacterium longum* for the symptoms of depression. *Aust N Z J Psychiatry*. 2017; 51(8): 810–821, doi: [10.1177/0004867416686694](https://doi.org/10.1177/0004867416686694), indexed in Pubmed: [28068788](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28068788/).
62. Huang R, Wang Ke, Hu J. Effect of probiotics on depression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients*. 2016; 8(8), doi: [10.3390/nu8080483](https://doi.org/10.3390/nu8080483), indexed in Pubmed: [27509521](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27509521/).
63. Ng QX, Peters C, Ho CY, et al. A meta-analysis of the use of probiotics to alleviate depressive symptoms. *J Affect Disord*. 2018; 228: 13–19, doi: [10.1016/j.jad.2017.11.063](https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.11.063), indexed in Pubmed: [29197739](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29197739/).

64. Karakula-Juchnowicz H, Dzikowski M, Pelczarska A, et al. The brain-gut axis dysfunctions and hypersensitivity to food antigens in the etiopathogenesis of schizophrenia. *Psychiatr Pol.* 2016; 50(4): 747–760, doi: [10.12740/PP/OnlineFirst/45053](https://doi.org/10.12740/PP/OnlineFirst/45053), indexed in Pubmed: [27847926](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27847926/).
65. Zheng P, Zeng B, Liu M, et al. The gut microbiome from patients with schizophrenia modulates the glutamate-glutamine-GABA cycle and schizophrenia-relevant behaviors in mice. *Science Advances.* 2019; 5(2): eaau8317, doi: [10.1126/sciadv.aau8317](https://doi.org/10.1126/sciadv.aau8317).
66. He Y, Kosciółek T, Tang J, et al. Gut microbiome and magnetic resonance spectroscopy study of subjects at ultra-high risk for psychosis may support the membrane hypothesis. *Eur Psychiatry.* 2018; 53: 37–45, doi: [10.1016/j.eurpsy.2018.05.011](https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2018.05.011), indexed in Pubmed: [29870894](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29870894/).
67. Castro-Nallar E, Bendall ML, Pérez-Losada M, et al. Composition, taxonomy and functional diversity of the oropharynx microbiome in individuals with schizophrenia and controls. *PeerJ.* 2015; 3: e1140, doi: [10.7717/peerj.1140](https://doi.org/10.7717/peerj.1140), indexed in Pubmed: [26336637](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26336637/).
68. Pelka-Wysiecka J, Kaczmarczyk M, Bąba-Kubiś A, et al. Analysis of Gut Microbiota and Their Metabolic Potential in Patients with Schizophrenia Treated with Olanzapine: Results from a Six-Week Observational Prospective Cohort Study. *J Clin Med.* 2019; 8(10), doi: [10.3390/jcm8101605](https://doi.org/10.3390/jcm8101605), indexed in Pubmed: [31623359](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31623359/).
69. Li S, Zhuo M, Huang X, et al. Altered gut microbiota associated with symptom severity in schizophrenia. *PeerJ.* 2020; 8: e9574, doi: [10.7717/peerj.9574](https://doi.org/10.7717/peerj.9574), indexed in Pubmed: [32821537](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32821537/).
70. Tomasik J, Yolken RH, Bahn S, et al. Immunomodulatory Effects of Probiotic Supplementation in Schizophrenia Patients: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Biomark Insights.* 2015; 10: 47–54, doi: [10.4137/BMI.S22007](https://doi.org/10.4137/BMI.S22007), indexed in Pubmed: [26052224](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26052224/).
71. Severance EG, Gressitt KL, Stallings CR, et al. Probiotic normalization of *Candida albicans* in schizophrenia: A randomized, placebo-controlled, longitudinal pilot study. *Brain Behav Immun.* 2017; 62: 41–45, doi: [10.1016/j.bbi.2016.11.019](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.11.019), indexed in Pubmed: [27871802](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27871802/).
72. Coello K, Hansen TH, Sørensen N, et al. Gut microbiota composition in patients with newly diagnosed bipolar disorder and their unaffected first-degree relatives. *Brain Behav Immun.* 2019; 75: 112–118, doi: [10.1016/j.bbi.2018.09.026](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2018.09.026), indexed in Pubmed: [30261302](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30261302/).
73. Evans SJ, Bassis CM, Hein R, et al. The gut microbiome composition associates with bipolar disorder and illness severity. *J Psychiatr Res.* 2017; 87: 23–29, doi: [10.1016/j.jpsychires.2016.12.007](https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.12.007), indexed in Pubmed: [27988330](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27988330/).
74. Dickerson F, Adamos M, Katsafanas E, et al. Adjunctive probiotic microorganisms to prevent rehospitalization in patients with acute mania: A randomized controlled trial. *Bipolar Disord.* 2018; 20(7): 614–621, doi: [10.1111/bdi.12652](https://doi.org/10.1111/bdi.12652), indexed in Pubmed: [29693757](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29693757/).
75. Keshavarzian A, Green SJ, Engen PA, et al. Colonic bacterial composition in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015; 30(10): 1351–1360, doi: [10.1002/mds.26307](https://doi.org/10.1002/mds.26307), indexed in Pubmed: [26179554](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26179554/).
76. Scheperjans F, Aho V, Pereira PAB, et al. Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25476529/> (9.08.2020).
77. Sampson TR, Debelius JW, Thron T, et al. Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. *Cell.* 2016; 167(6): 1469–1480.e12, doi: [10.1016/j.cell.2016.11.018](https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.11.018), indexed in Pubmed: [27912057](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27912057/).
78. Bedarf JR, Hildebrand F, Coelho LP, et al. Functional implications of microbial and viral gut metagenome changes in early stage L-DOPA-naïve Parkinson's disease patients. *Genome Med.* 2017; 9(1): 1–13.
79. Hasegawa S, Goto S, Tsuji H, et al. Intestinal Dysbiosis and Lowered Serum Lipopolysaccharide-Binding Protein in Parkinson's Disease. *PLoS One.* 2015; 10(11): e0142164, doi: [10.1371/journal.pone.0142164](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142164), indexed in Pubmed: [26539989](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26539989/).
80. Hill-Burns EM, Debelius JW, Morton JT, et al. Parkinson's disease and Parkinson's disease medications have distinct signatures of the gut microbiome. *Mov Disord.* 2017; 32(5): 739–749, doi: [10.1002/mds.26942](https://doi.org/10.1002/mds.26942), indexed in Pubmed: [28195358](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28195358/).
81. Scheperjans F, Aho V, Pereira PAB, et al. Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype. *Mov Disord.* 2015; 30(3): 350–358, doi: [10.1002/mds.26069](https://doi.org/10.1002/mds.26069), indexed in Pubmed: [25476529](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25476529/).
82. Barichella M, Pacchetti C, Bolliri C, et al. Probiotics and prebiotic fiber for constipation associated with Parkinson disease: An RCT. *Neurology.* 2016; 87(12): 1274–1280, doi: [10.1212/WNL.00000000000003127](https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000003127), indexed in Pubmed: [27543643](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27543643/).
83. Tamtaji OR, Taghizadeh M, Daneshvar Kakhaki R, et al. Clinical and metabolic response to probiotic administration in people with Parkinson's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr.* 2019; 38(3): 1031–1035, doi: [10.1016/j.clnu.2018.05.018](https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.05.018), indexed in Pubmed: [29891223](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29891223/).
84. Gosztyla ML, Brothers HM, Robinson SR. Alzheimer's Amyloid- is an Antimicrobial Peptide: A Review of the Evidence. *J Alzheimers Dis.* 2018; 62(4): 1495–1506, doi: [10.3233/JAD-171133](https://doi.org/10.3233/JAD-171133), indexed in Pubmed: [29504537](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29504537/).
85. Athari Nik Azm S, Djazayeri A, Safa M, et al. Lactobacilli and bifidobacteria ameliorate memory and learning deficits and oxidative stress in β -amyloid (1–42) injected rats. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2018; 43(7): 718–726, doi: [10.1139/apnm-2017-0648](https://doi.org/10.1139/apnm-2017-0648), indexed in Pubmed: [29462572](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29462572/).
86. Hill JM, Lukiw WJ. Microbial-generated amyloids and Alzheimer's disease (AD). *Front Aging Neurosci.* 2015; 7: 9, doi: [10.3389/fnagi.2015.00009](https://doi.org/10.3389/fnagi.2015.00009), indexed in Pubmed: [25713531](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25713531/).
87. Lukiw WJ. Lipopolysaccharide and Inflammatory Signaling in Alzheimer's Disease. *Front Microbiol.* 2016; 7: 1544, doi: [10.3389/fmicb.2016.01544](https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01544), indexed in Pubmed: [27725817](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27725817/).
88. Vogt NM, Kerby RL, Dill-McFarland KA, et al. Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease. *Sci Rep.* 2017; 7(1): 13537, doi: [10.1038/s41598-017-13601-y](https://doi.org/10.1038/s41598-017-13601-y), indexed in Pubmed: [29051531](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29051531/).
89. Zhuang ZQ, Shen LL, Li WW, et al. Gut Microbiota is Altered in Patients with Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2018; 63(4): 1337–1346, doi: [10.3233/JAD-180176](https://doi.org/10.3233/JAD-180176), indexed in Pubmed: [29758946](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29758946/).

90. Den H, Dong X, Chen M, et al. Efficacy of probiotics on cognition, and biomarkers of inflammation and oxidative stress in adults with Alzheimer's disease or mild cognitive impairment — a meta-analysis of randomized controlled trials. *Aging (Albany NY)*. 2020; 12: 4010.
91. Bagga D, Reichert JL, Koschutnig K, et al. Probiotics drive gut microbiome triggering emotional brain signatures. *Gut Microbes*. 2018; 9(6): 486–496, doi: [10.1080/19490976.2018.1460015](https://doi.org/10.1080/19490976.2018.1460015), indexed in Pubmed: [29723105](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29723105/).
92. Benton D, Williams C, Brown A. Impact of consuming a milk drink containing a probiotic on mood and cognition. *Eur J Clin Nutr*. 2007; 61(3): 355–361, doi: [10.1038/sj.ejcn.1602546](https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602546), indexed in Pubmed: [17151594](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17151594/).
93. Mohammadi AA, Jazayeri S, Khosravi-Darani K, et al. The effects of probiotics on mental health and hypothalamic-pituitary-adrenal axis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial in petrochemical workers. *Nutr Neurosci*. 2016; 19(9): 387–395, doi: [10.1179/1476830515Y.0000000023](https://doi.org/10.1179/1476830515Y.0000000023), indexed in Pubmed: [25879690](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25879690/).
94. Messaoudi M, Violle N, Bisson JF, et al. Beneficial psychological effects of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus*R0052 and *Bifidobacterium longum*R0175) in healthy human volunteers. *Gut Microbes*. 2014; 2(4): 256–261, doi: [10.4161/gmic.2.4.16108](https://doi.org/10.4161/gmic.2.4.16108).
95. Steenbergen L, Sellaro R, van Hemert S, et al. A randomized controlled trial to test the effect of multi-species probiotics on cognitive reactivity to sad mood. *Brain Behav Immun*. 2015; 48: 258–264, doi: [10.1016/j.bbi.2015.04.003](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.04.003), indexed in Pubmed: [25862297](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25862297/).
96. Rao AV, Bested AC, Beaulne TM, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of a probiotic in emotional symptoms of chronic fatigue syndrome. *Gut Pathog*. 2009; 1(1): 6, doi: [10.1186/1757-4749-1-6](https://doi.org/10.1186/1757-4749-1-6), indexed in Pubmed: [19338686](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19338686/).
97. Sanchez M, Darimont C, Panahi S, et al. Effects of a Diet-Based Weight-Reducing Program with Probiotic Supplementation on Satiety Efficiency, Eating Behaviour Traits, and Psychosocial Behaviours in Obese Individuals. *Nutrients*. 2017; 9(3), doi: [10.3390/nu9030284](https://doi.org/10.3390/nu9030284), indexed in Pubmed: [28294985](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28294985/).
98. Raygan F, Ostadmohammadi V, Bahmani F, et al. The effects of vitamin D and probiotic co-supplementation on mental health parameters and metabolic status in type 2 diabetic patients with coronary heart disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2018; 84(Pt A): 50–55, doi: [10.1016/j.pnpbp.2018.02.007](https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.02.007), indexed in Pubmed: [29432877](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29432877/).
99. Slykerman RF, Hood F, Wickens K, et al. Probiotic in Pregnancy Study Group. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* HN001 in Pregnancy on Postpartum Symptoms of Depression and Anxiety: A Randomised Double-blind Placebo-controlled Trial. *EBioMedicine*. 2017; 24: 159–165, doi: [10.1016/j.ebiom.2017.09.013](https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.09.013), indexed in Pubmed: [28943228](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28943228/).
100. Akkasheh G, Kashani-Poor Z, Tajabadi-Ebrahimi M, et al. Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition*. 2016; 32(3): 315–320, doi: [10.1016/j.nut.2015.09.003](https://doi.org/10.1016/j.nut.2015.09.003), indexed in Pubmed: [26706022](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26706022/).
101. Rudzki L, Ostrowska L, Pawlak D, et al. Probiotic *Lactobacillus Plantarum* 299v decreases kynurenine concentration and improves cognitive functions in patients with major depression: A double-blind, randomized, placebo controlled study. *Psychoneuroendocrinology*. 2019; 100: 213–222, doi: [10.1016/j.psyneuen.2018.10.010](https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.10.010), indexed in Pubmed: [30388595](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30388595/).
102. Majeed M, Nagabhushanam K, Arumugam S, Majeed S, Ali F. *Bacillus coagulans* MTCC 5856 for the management of major depression with irritable bowel syndrome: a randomised, double-blind, placebo controlled, multi-centre, pilot clinical study. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6034030/> (26.08.2020).
103. Reininghaus EZ, Wetzlmair LC, Fellendorf FT, et al. The Impact of Probiotic Supplements on Cognitive Parameters in Euthymic Individuals with Bipolar Disorder: A Pilot Study-Abstract-Neuropsychobiology 2020, Vol. 79, No. 1- Karger Publishers. <https://www.karger.com/Article/Abstract/492537> (36.08.2020).

Zakażenie *Clostridioides difficile* — co jest ważne dla lekarza rodzinnego?

Clostridioides difficile infection: what is crucial
for general practitioner?

STRESZCZENIE

Clostridioides difficile jest bezwzględnie beztlenową Gram-dodatnią laseczką posiadającą zdolność do wytwarzania formy przetrwalnikowych (spor). To jedna z najczęściej rozpoznawalnych przyczyn biegunki powstałej w następstwie stosowania leków przeciwbakteryjnych. W Polsce i na świecie w ciągu ostatnich lat liczba zachorowań spowodowanych zakażeniem *Clostridioides difficile* (ZCD) wzrosła. Profilaktyka ZCD opiera się na działaniach mających na celu zwiększenie poziomu higieny oraz na eliminacji czynników ryzyka. Obraz kliniczny zakażenia zależy od stopnia wirulencji szczepu *Clostridioides difficile* oraz ogólnego stanu zdrowia chorego. Do objawów ZCD należą: biegunka, ból brzucha, nudności i wymioty oraz gorączka. Diagnostykę ZCD przeprowadza się w oparciu o wieloetapowy algorytm z wykorzystaniem testów immunoenzymatycznych, molekularnych oraz hodowli bakteryjnej. W leczeniu ZCD stosuje się przede wszystkim wankomycynę i fidaksonemycynę, a schemat leczenia zależy od postaci ZCD. Prawidłowa mikrobiota jelit gospodarza zapobiega przemianom form przetrwalnikowych do postaci wegetatywnych *Clostridioides difficile* i zapobiega ich wzrostowi. W przypadku wystąpienia zaburzenia jej składu, tj. dysbiozy działania mające na celu przywrócenie prawidłowej mikrobioty mogą zapobiegać rozwojowi ZCD. Do interwencji terapeutycznych modyfikujących mikrobiotę jelit zalicza się: zastosowanie probiotyków, prebiotyków, synbiotyków oraz transfer mikrobioty jelitowej. Wyniki większości metaanaliz badań klinicznych wskazują, że probiotyki mogą zmniejszać ryzyko ZCD. Jednym z probiotycznych szczepów bakterii, który znalazł zastosowanie w zapobieganiu ZCD jest *Lactobacillus plantarum* 299v (LP299v). W oparciu o opisane w artykule wyniki badań można wnioskować, że podawanie preparatu zawierającego LP299v u chorych w trakcie leczenia przeciwbakteryjnego zmniejsza zapadalność na ZCD.

Forum Medycyny Rodzinnej 2020, tom 14, nr 5, 234–244

Słowa kluczowe: *Clostridium difficile*, probiotyki, *Lactobacillus plantarum* 299v

Marcin Adamczak, Sylwia Dudzicz,
Andrzej Więcek

Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii
i Chorób Wewnętrznych
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Adres do korespondencji:

Marcin Adamczak
Katedra i Klinika Nefrologii,
Transplantologii i Chorób Wewnętrznych SUM
ul. Francuska 20/24, 40–027 Katowice
tel.: 32 255 26 95, faks: 32 255 37 26
e-mail: madamczak1@op.pl
Copyright © 2020 Via Medica
ISSN 1897–3590

ABSTRACT

Clostridioides difficile is a gram-positive, anaerobic spore forming bacillus. *Clostridioides difficile* is currently the most frequently identified pathogen causing antimicrobial therapy associated diarrhea. In Poland, as worldwide, the number of cases of *Clostridioides difficile* infection (CDI) increased in recent years. CDI prevention is based on measures to increase the level of hygiene and to eliminate the risk factors of this infection. The clinical features of CDI depend on the degree of virulence of *Clostridioides difficile* strain and the general health status of patient. Symptoms of CDI include diarrhea, abdominal pain, nausea, vomiting and fever. Diagnostics of CDI is carried out using a multi-step algorithm based on enzyme immunoassays tests, molecular tests and bacterial culture. The main antibacterial agents used in the treatment of CDI are vancomycin and fidaxomicin. The treatment regimen depends on the CDI form. Proper gut microbiota prevents the conversion of spores to vegetative forms of *Clostridioides difficile* and prevents their growth. In the case of disturbances of microbiota composition, i.e. dysbiosis, actions aimed to restore the physiological microbiota composition may prevent the CDI development. Therapeutic interventions that modify the gut microbiota include the use of probiotics, prebiotics, synbiotics, and the gut microbiota transfer. Most meta-analyses of clinical trials suggests that probiotics may reduce the risk of CDI. One of the probiotic bacteria strains that can be used in the CDI prevention is *Lactobacillus plantarum* 299v (LP299v). Based on the research results described in this article, it can be concluded that the administration of a preparation containing LP299v in patients undergoing antimicrobial treatment reduces the incidence of CDI.

Forum Medycyny Rodzinnej 2020, tom 14, nr 5, 234–244

Key words: *Clostridioides difficile*, probiotics, *Lactobacillus plantarum* 299v



**W ostatnich
latach obserwuje
się zwiększenie
zapadalności na ZCD**

ZAKAŻENIE *CLOSTRIDIoidES DIFFICILE*

Clostridioides difficile jest bezwzględnie beztlenową Gram-dodatnią laseczką posiadającą zdolność do wytwarzania form przetrwalnikowych — spor. W 2016 roku na podstawie analiz genetycznych została ona przeklasyfikowana z rodzaju *Clostridium* na rodzaj *Clostridioides*. Cechą charakterystyczną wyróżniającą *Clostridioides difficile* spośród innych jest charakterystyczny zapach kolonii bakteryjnych przypominający woń końskiego nawozu. Wynika on ze zdolności do wytwarzania przez bakterie parakrezolu na drodze dekarboksylacji kwasu parahydroksyfenylooctanowego. *Clostridioides difficile* powoduje biegunkę powstałą w następstwie stosowania leków przeciwbakteryjnych. Przez wiele lat zakażenie *Clostridioides difficile* (ZCD) uważane było głównie za zakażenie szpitalne.

Ekspozycja na leki przeciwbakteryjne stosowane podczas hospitalizacji jest głównym czynnikiem ryzyka ZCD. Jednak w ostatnich latach coraz częściej *Clostridioides difficile* stanowi przyczynę biegunki niezwiązanej z hospitalizacją i może dotyczyć chorych leczonych ambulatoryjnie. Dlatego ZCD staje się istotnym problemem medycznym z punktu widzenia codziennej praktyki lekarza rodzinnego [1].

EPIDEMIOLOGIA ZCD

W ostatnich latach obserwuje się zwiększenie zapadalności na ZCD. W Polsce liczba zachorowań na ZCD w latach 2011 do 2017 uległa zwiększeniu z 2409 do 11667 przypadków/rok. Śmiertelność całkowita w ZCD również wzrosła z 4,5% do 5,7% [2, 3]. Obserwuje się również częstsze występowanie

ZCD o ciężkim przebiegu i z powikłaniami, częstsze występowanie opornego na leczenie, nawrotowego lub pozaszpitalnego ZCD [4]. Jest to związane z rozprzestrzenianiem się hiperwirulentnego endemicznego szczepu *Clostridioides difficile* BI/NAP1/027 [5]. W badaniu przeprowadzonym w Polsce przez Pituch i wsp. [6] będącym częścią *European Clostridium difficile Infections Surveillance Network* (ECDIS-Net) stwierdzono, że aż 62% wszystkich zidentyfikowanych szczepów *Clostridioides difficile* w 13 szpitalach w Polsce objętych tym badaniem, należało do tego hiperwirulentnego szczepu. Szczep NAP1/BI/027 charakteryzuje się zwiększonym wytwarzaniem toksyn A i B, wytwarzaniem toksyny binarnej, większą zdolnością do tworzenia spor oraz większą opornością na fluorochinolony. U chorych zakażonych szczepem *Clostridioides difficile* NAP1/BI/027 częściej występują ciężkie i powikłane postaci ZCD, nawroty choroby oraz większa śmiertelność (trzykrotnie większa w porównaniu do szczepów 001 i 014). Do zakażenia szczepem *Clostridioides difficile* NAP1/BI/027 może również dochodzić w warunkach pozaszpitalnych [7].

PATOFIZJOLOGIA I OBJAWY ZCD

Zakażenie *Clostridioides difficile* rozprzestrzenia się drogą fekalno-oralną i jest spowodowane spożyciem form przetrwalnikowych (tj. spor) pochodzących od zakażonego chorego, bezobjawowego nosiciela lub ze środowiska (m.in. od zwierząt np. świń, kotów i psów). Formy przetrwalnikowe *Clostridioides difficile* charakteryzują się odpornością na działanie wysokiej temperatury, kwasów i leków przeciwbakteryjnych. Po spożyciu i przemieszczeniu do światła dwunastnicy spory pod wpływem kontaktu z kwasami żółciowymi ulegają przemianie do postaci wegetatywnych bakterii. Na przemianę form przetrwalnikowych w postaci wegetatywną, ich wzrost i na kolonizację jelita grubego wpływa również mikrobiota jelit gospodarza. W warunkach fizjologicznych może ona zapobiegać rozwojowi ZCD. Zmiany mikrobioty wywołane

zastosowaniem leczenia przeciwbakteryjnego mogą prowadzić do zaburzenia jej składu (tzn. dysbiozy) i czynności, czego skutkiem jest kolonizacja jelita grubego przez *Clostridioides difficile*. W jelicie grubym dochodzi do wytwarzania przez *Clostridioides difficile* enterotoksyn oraz przemiany form wegetatywnych tej bakterii w formy przetrwalnikowe, czyli do tak zwanej sporulacji [1, 8]. Głównym czynnikiem patogennym *Clostridioides difficile* jest wytwarzanie przez te bakterie wspomnianych uprzednio toksyn bakteryjnych: A i B. Inaktywują one Rho GTP-azę, prowadząc do depolimeryzacji włókien aktyny i uszkodzenia komórek nabłonka okrężnicy. Występowanie tych toksyn w świetle jelita pobudza wytwarzanie czynnika martwicy nowotworu alfa i interleukin prozapalnych (głównie IL-1 β i IL-18), wytwarzanie wolnych rodników tlenowych, ułatwia rekrutację neutrofili i makrofagów, zwiększa przepuszczalność naczyń, powoduje otwarcie połączeń nabłonkowych i pobudza apoptozę komórek nabłonka. Następstwem uszkodzenia błony śluzowej jelit i nadmiernej produkcji śluzu jest biegunka, zapalenie okrężnicy i powstawanie tak zwanych błon rzekomych składających się z komórek zapalnych, wysięków włóknistych i ognisk martwicy [9, 10].

Obraz kliniczny zakażenia zależy od stopnia wirulencji szczepu *Clostridioides difficile* oraz ogólnego stanu zdrowia chorego. Ekspozycja na toksynotwórcze szczepy *Clostridioides difficile* może prowadzić do bezobjawowej kolonizacji jelita grubego lub objawowego ZCD. Utrzymującą się kolonizację jelit przez *Clostridioides difficile* stwierdza się u 4–15% populacji, a okresowe występowanie takiej kolonizacji wykazano u większości ludzi. U takich chorych, u których podczas ekspozycji na *Clostridioides difficile* występują przeciwciała IgG przeciwko toksynom A i B, nie stwierdza się objawów ZCD. Ponadto odporność nabyta w trakcie pierwszego ZCD (zwłaszcza gdy występują przeciwciała IgG skierowane przeciwko toksynie A) chroni przed nawrotem choroby [8, 11].



Ekspozycja na toksynotwórcze szczepy *Clostridioides difficile* może prowadzić do bezobjawowej kolonizacji jelita grubego lub objawowego ZCD

Klinicznie ZCD może przebiegać jako: biegunka bez cech zapalenia jelita, zapalenie jelita grubego bez wytworzenia błon rzekomych, rzekomobłoniaste zapalenie jelita, piorunujące zapalenie jelita grubego

Tabela 1. Postacie zakażenia *Clostridioides difficile*

Biegunka o różnym nasileniu bez cech zapalenia jelita
Zapalenie jelita grubego bez wytworzenia błon rzekomych
Rzekomobłoniaste zapalenie jelita
Piorunujące zapalenie jelita grubego z *megacolon toxicum*, niedrożnością porażenną, perforacją okrężnicy, posocznicą lub niewydolnością wielonarządową

Klinicznie ZCD może przebiegać jako: biegunka o różnym nasileniu bez cech zapalenia jelita, zapalenie jelita grubego bez wytworzenia błon rzekomych, rzekomobłoniaste zapalenie jelita, piorunujące zapalenie jelita grubego z *megacolon toxicum*, niedrożnością porażenną lub perforacją okrężnicy, posocznicą lub niewydolnością wielonarządową (tab. 1). Biegunkę definiuje się jako 3 lub więcej nieuformowanych stolców (przyjmujących kształt pojemnika lub odpowiadających stopniom 5–7 w skali bristolskiej) w ciągu 24 godzin lub częściej niż jest to normalne u danego chorego. Czas od ekspozycji na spory do wystąpienia objawów wynosi około 7 dni. Objawy kliniczne występujące u chorych z ZCD to: biegunka, ból brzucha, nudności, wymioty i gorączka. W ciężkiej postaci choroby w badaniach laboratoryjnych stwierdza się leukocytozę powyżej 15 000/ μ l lub 1,5-krotne zwiększenie kreatyninemia. W postaci piorunującej występuje niedrożność porażenna lub perforacja okrężnicy. W tej postaci choroby może być konieczne rozważenie leczenia zabiegowego: subtotalnej kolektomii z zachowaniem odbytnicy lub wytworzeniem czasowej ileostomii pętlowej z płukaniem jelit wankomycyną. U około 20% chorych na ZCD po zakończonym leczeniu dochodzi do nawrotu choroby. Najczęściej przyczyną takiego stanu jest nietrwałe zasiedlenia jelit fizjologiczną florą bakteryjną, rzadziej niewytworzenie przeciwciał IgG przeciwko toksynom A i B lub oporność *Clostridioides difficile* na stosowane leki przeciwbakteryjne, tj. wankomycynę lub fidaksomycynę [12].

DIAGNOSTYKA ZCD

Aktualne wytyczne dotyczące diagnostyki ZCD zostały opublikowane przez *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) i *Society for Healthcare Epidemiology of America* (SHEA) w 2017 roku. Zakażenie *Clostridioides difficile* rozpoznaje się na podstawie wystąpienia biegunki lub *megacolon toxicum* oraz stwierdzenie jednego z poniższych kryteriów: występowania toksyn A i/lub B w stolcu lub występowania szczepu *Clostridioides difficile* produkującego toksynę/y w posiewie kału lub przy zastosowaniu innych metod lub stwierdzenie rzekomobłoniastego zapalenia jelit w badaniu endoskopowym lub w trakcie zabiegu lub stwierdzenie rzekomobłoniastego zapalenia jelit w badaniu histopatologicznym. Materiałem do badań jest próbka kału pobrana od pacjenta z podejrzeniem ZCD. W przypadku niewystępowania biegunki w niedrożności jelit wskazane jest pobranie wymazu z odbytu do badań molekularnych lub posiewu wykrywającego występowanie toksynotwórczego szczepu *Clostridioides difficile*. Materiał do badań powinien być przekazany do laboratorium w czasie nie dłuższym niż 2 godziny od pobrania. Jeśli nie jest to możliwe, materiał powinien być przechowywany w temp. 4° nie dłużej niż 72 godziny, gdyż toksyny A i B są termolabilne [3, 8].

W diagnostyce ZCD wykorzystuje się kilka testów różniących się między sobą czułością, swoistością i wykrywaną substancją (tab. 2). Testami o małej czułości i umiarkowanej swoistości są testy immunoenzymatyczne wykrywające toksyny A i B. Testy o dużej czułości i małej lub umiarkowanej swoistości to: molekularne (NAAT, *nucleic acid amplification tests*), testy immunoenzymatyczne wykrywające dehydrogenazę glutaminianową (EIA GDH, *enzyme-linked immunosorbent assay glutamate dehydrogenase*) lub hodowla szczepu i określenie jego toksynotwórczości (TC, *toxigenic culture*). Testy molekularne NAAT wykrywają geny kodujące toksyny *Clostridioides difficile*. Należy pamiętać, że mogą one być dodatnie również u bezobjawowych nosicieli

Tabela 2. Badania laboratoryjne stosowane w diagnostyce zakażenia *Clostridioides difficile*

Badania laboratoryjne o dużej czułości i małej lub umiarkowanej swoistości
NAAT
EIA GDH
TC
Badania laboratoryjne o małej czułości i umiarkowanej swoistości
Testy immunoenzymatyczne wykrywające toksyny A i B

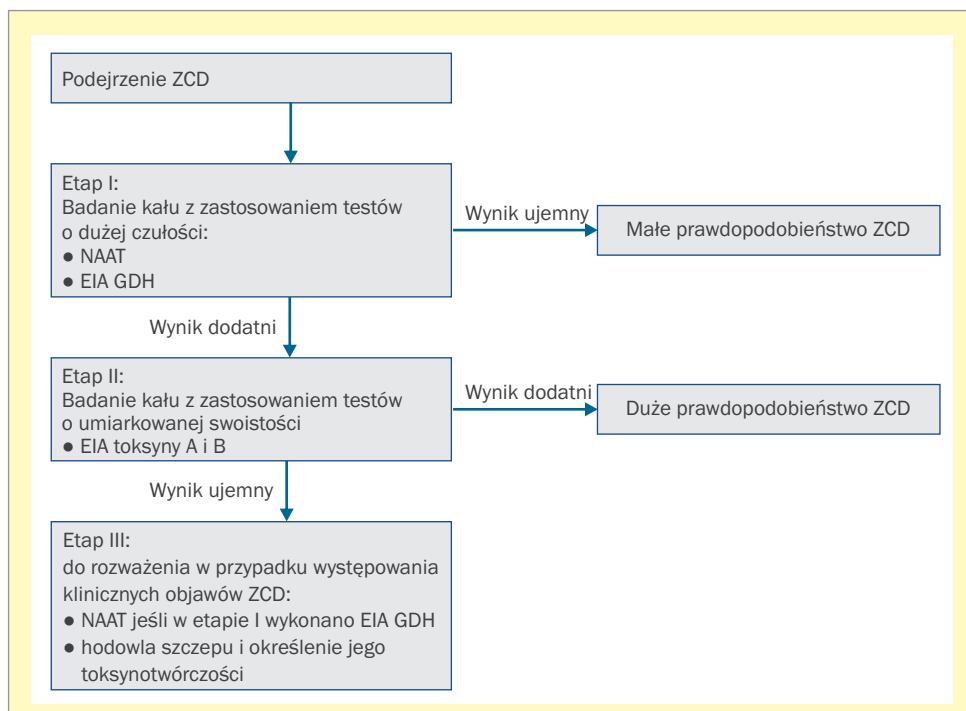
EIA GDH (*enzyme-linked immunosorbent assay glutamate dehydrogenase*) — testy immunoenzymatyczne wykrywające dehydrogenazę glutaminianową; NAAT (*nucleic acid amplification tests*) — molekularny test immunoenzymatyczny wykrywający toksyny A i B; TC (*toxigenic culture*) — hodowla szczepu i określenie jego toksynotwórczości

toksynotwórczego szczepu *Clostridioides difficile*. Test na występowanie antygenu GDH pozwala na wykrycie zarówno toksynotwórczych, jak i nietoksynotwórczych szczepów *Clostridioides difficile* oraz może dawać reakcje krzyżowe z innymi gatunkami z rodzaju *Clostridioides*. Z uwagi na swoją dużą czułość testy

NAAT i EIA GDH są często wykorzystywane w pierwszym etapie algorytmu diagnostycznego ZCD. Posiew kału w kierunku *Clostridioides difficile* i określenie toksynotwórczości uzyskanej kolonii bakteryjnej pozwala na wykrycie form wegetatywnych i przetrwalnikowych. [8].

Obecnie zaleca się wieloetapowy algorytm diagnostyczny (ryc. 1). Na pierwszym etapie rekomendowane jest wykonanie testu o wysokiej czułości — NAAT lub EIA GDH. W przypadku pozytywnego wyniku użytego testu na drugim etapie, wykonuje się testy immunoenzymatyczne wykrywające toksyny A i B. Dodatni wynik tego testu potwierdza ZCD. W przypadku ujemnego wyniku wskazane jest rozważenie obecności ZCD lub nosicielstwa toksynotwórczego szczepu *Clostridioides difficile* na podstawie oceny klinicznej pacjenta lub wykonania testu NAAT (w przypadku gdy na pierwszy etap wykonano EIA GDH) lub wykonania posiewu kału w kierunku *Clostridioides difficile* i określenia jego toksynotwórczości [3, 8].

Zakażenie *Clostridioides difficile* rozpoznaje się między innymi na podstawie wystąpienia biegunki lub megacolon toxicum oraz stwierdzenie: występowania toksyn A i/lub B w stolcu, lub szczepu *Clostridioides difficile* produkującego toksynę/y w posiewie kału



Rycina 1. Schemat diagnostyczny zakażenia *Clostridioides difficile* (ZCD); EIA GDH (*enzyme-linked immunosorbent assay glutamate dehydrogenase*) — testy immunoenzymatyczne wykrywające dehydrogenazę glutaminianową; NAAT (*nucleic acid amplification tests*) — molekularny test immunoenzymatyczny wykrywający toksyny A i B



**Najważniejszym
czynnikiem ryzyka ZCD
jest ekspozycja na leki
przeciwbakteryjne,
zwłaszcza penicylinę,
cefalosporynę,
fluorochinolone
i klindamycynę**

CZYNNIKI RYZYKA I ZAPOBIEGANIE ZCD

Najważniejszym czynnikiem ryzyka ZCD jest ekspozycja na leki przeciwbakteryjne, zwłaszcza te o szerokim spektrum działania przeciwbakteryjnego (penicyliny, cefalosporyny, fluorochinolony i klindamycyna). Inne czynniki ryzyka ZCD to: podeszły wiek, niedawna hospitalizacja, towarzysząca współchorobowość a zwłaszcza choroba nowotworowa, przewlekła choroba nerek, marskość wątroby, cukrzyca, nieswoiste choroby zapalne jelit, zaburzenia czynności układu odpornościowego (chorzy zakażeni wirusem HIV, chorzy po przeszczepieniu narządu łitego lub krwiotwórczych komórek macierzystych), stan po zabiegu operacyjnym w obrębie przewodu pokarmowego lub zabieg endoskopowy, stosowanie leków hamujących wytwarzanie kwasu żołądkowego, takich jak inhibitory pompy protonowej lub antagoniści receptora histaminowego typu 2 [12, 13].

Na zapobieganie wystąpieniu ZCD mają wpływ dwie składowe: intensyfikacja działań mających na celu zwiększenie poziomu higieny oraz eliminacja czynników ryzyka w największym możliwym zakresie. Zaleca się mycie rąk wodą z mydłem przez co najmniej 40 sekund przed i po każdym kontakcie z pacjentem i jego otoczeniem (strumień wody w sposób mechaniczny usuwa spory). Wykazano większą skuteczność wody z mydłem w usuwaniu spor w porównaniu z preparatami na bazie alkoholu. Personel medyczny mający bezpośredni kontakt z chorym powinien stosować jednorazowe rękawiczki i fartuchy. Należy stosować odpowiednią dezynfekcję powierzchni (środki zawierające podchloryn), sprzętu medycznego i przedmiotów używanych przez chorego, oraz dezynfekcję pościeli. Wskazana jest izolacja chorego z rozpoznaniem ZCD w pokoju z własną łazienką i toaletą. Izolację można zakończyć po upływie 48 godzin od ustąpienia objawów zakażenia. Pacjentom zaleca się korzystanie z prysznica w celu regularnego usuwania spor z powierzchni skóry oraz opuszczanie

deski przed spuszczeniem wody w toalecie w celu zapobiegania wytwarzania aerozolu z zawieszonymi w nim sporami. W ramach ograniczenia czynników ryzyka zaleca się stosowanie leków przeciwbakteryjnych jedynie w razie istotnych wskazań (zwiększone ryzyko ZCD utrzymuje się przez 3 miesiące od zakończenia leczenia przeciwbakteryjnego). W przypadku konieczności rozpoczęcia leczenia przeciwbakteryjnego zaleca się w miarę możliwości wybór leku przeciwbakteryjnego o mniejszym ryzyku powodowania ZCD (karbapenemy, makrolidy, aminoglikozydy, tygocyklina, tetracykliny, trimetoprim z sulfametoksazolem). Stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych, inhibitorów pompy protonowej lub antagonistów receptora histaminowego 2 powinno być ograniczone jedynie do sytuacji klinicznych w których występują bezwzględne wskazania do rozpoczęcia leczenia tymi preparatami i tylko przez ściśle określony czas [12–14].

Trwają prace nad opracowaniem skutecznej szczepionki zapobiegającej pierwotnemu zakażeniu *Clostridioides difficile*. W zależności od badania zawierają one inaktywowane toksyny A i B lub fragmenty toksyn połączone z nośnikami białkowymi. Obecnie są one w III fazie badań klinicznych [15].

LECZENIE ZCD

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) i *Society for Healthcare Epidemiology of America* (SHEA) opublikowanymi w 2017 roku głównymi lekami stosowanymi w leczeniu ZCD są: wankomycyna i fidaksoomycyna podawane w formie doustnej.

Wankomycyna stosowana doustnie jedynie w niewielkim stopniu wchłania się z przewodu pokarmowego dzięki czemu osiąga wysokie stężenia w świetle jelit. Nieskuteczność leczenia stwierdza się w około 10% przypadków ZCD. Jej stosowanie może zmieniać skład flory jelitowej, powodując dysbiozę, co zwiększa ryzyko nawrotów ZCD i kolonizacji

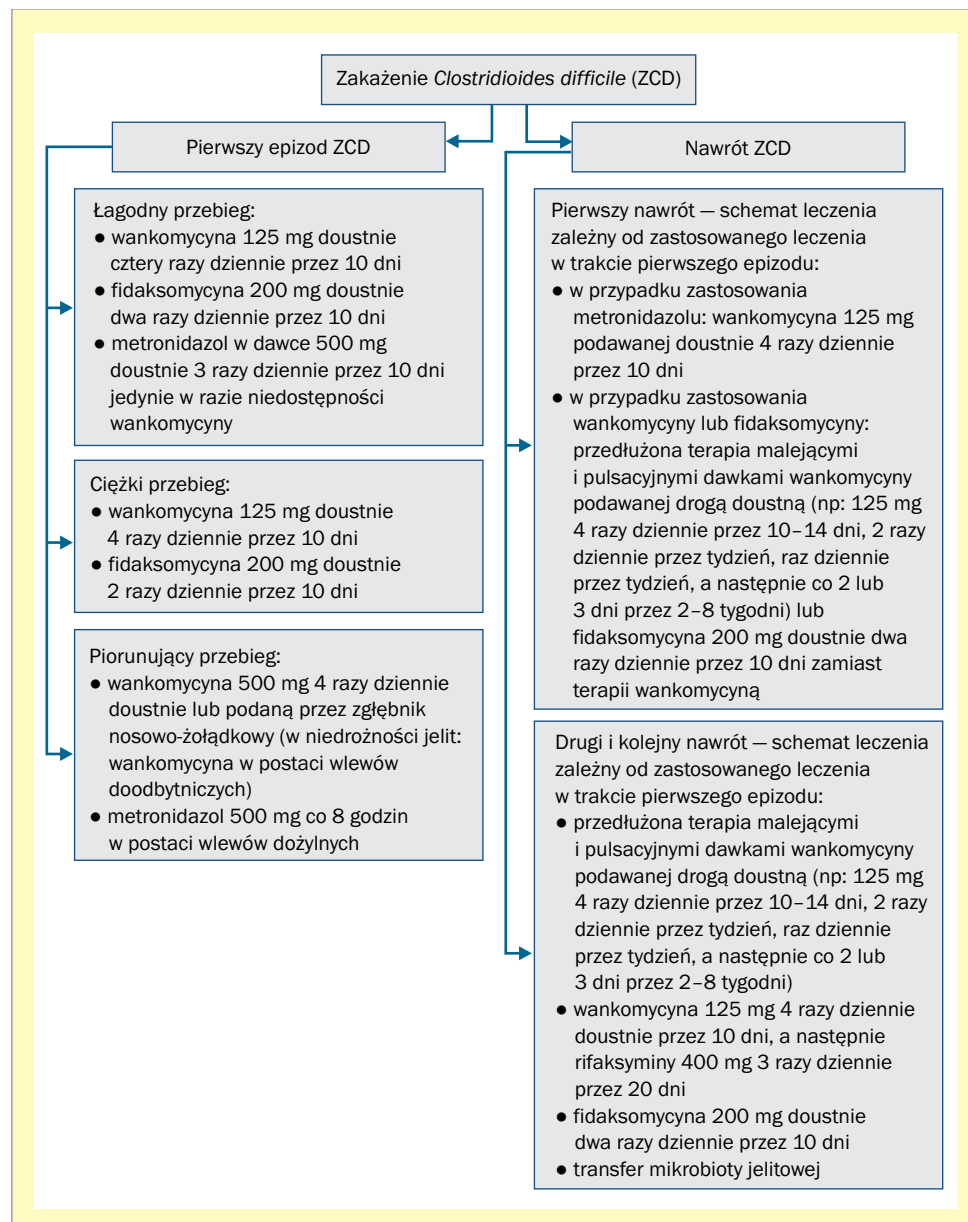
enterokokami opornymi na wankomycynę (VRE, *Vancomycin-Resistant Enterococci*) oraz grzybami z rodzaju *Candida*. Zalecane dawkowanie różni się w zależności od postaci choroby od 4 dawek dziennie po 125 mg każda do 4 dawek dziennie po 500 mg każda, drogą doustną przez 10 dni [3, 16].

Drugim lekiem zarejestrowanym do terapii ZCD jest fidaksoomycyna, która po podaniu doustnym nie ulega wchłonięciu z przewodu pokarmowego. Jej skuteczność w leczeniu ZCD jest porównywalna do wankomycyny. Ponadto nie zaobserwowano niekorzystnego wpływu fidaksoomycyny na fizjologiczną mikroflorę jelitową. Zapobiega ona również tworzeniu form przetrwalnikowych *Clostridioides difficile* oraz zmniejsza ryzyko nawrotów ZCD. Zalecane dawkowanie to 2 dawki dziennie po 200 mg każda, drogą doustną przez 10 dni. Należy jednak zaznaczyć, że fidaksoomycyna jest lekiem znacznie droższym niż wankomycyna. Koszt dziesięciodniowej kuracji wankomycyną wynosi 100–400 zł w zależności od zastosowanej dawki, natomiast koszt takiego leczenia fidaksoomycyną wynosi około 3500 zł [3, 16].

W zależności od stopnia zaawansowania ZCD lub występowania nawrotu choroby zaleca się różne algorytmu leczenia (ryc. 2). W przypadku pierwszego epizodu o łagodnym lub ciężkim przebiegu wskazane jest zastosowanie wankomycyny w dawce 125 mg doustnie cztery razy dziennie przez 10 dni lub fidaksoomycyny w dawce 200 mg doustnie dwa razy dziennie przez 10 dni. W przypadku niedostępności obu powyższych leków dopuszcza się zastosowanie metronidazolu w dawce 500 mg doustnie 3 razy dziennie przez 10 dni. Metronidazol nie jest zalecany alternatywnie, gdy ZCD ma ciężki przebieg. W przypadku piorunującego przebiegu pierwszego epizodu ZCD (ZCD z towarzyszącym niedociśnieniem lub wstrząsem, niedrożnością jelit lub ostrym rozdęciem okrężnicy) wskazane jest zastosowanie wankomycyny w dawce 500 mg 4 razy dziennie doustnie lub podaną przez

zgiębnik nosowo-żołądkowy. W przypadku wystąpienia niedrożności jelit wankomycynę podaje się w postaci wlewów doodbytniczych, ponadto zalecane jest zastosowanie metronidazolu w dawce 500 mg co 8 godzin w postaci wlewów dożylnych. Schemat leczenia pierwszego nawrotu ZCD zależy od rodzaju leczenia zastosowanego w przypadku pierwszego epizodu. W przypadku zastosowania metronidazolu w przeszłości wskazane jest zastosowanie wankomycyny w dawce 125 mg podawanej doustnie 4 razy dziennie przez 10 dni. W przypadku zastosowania wankomycyny lub fidaksoomycyny leczenie nawrotu ZCD należy rozpocząć od przedłużonej terapii malejącymi i pulsacyjnymi dawkami wankomycyny podawanej drogą doustną. Proponowane dawkowanie i czas trwania takiej terapii to: 125 mg 4 razy dziennie przez 10–14 dni, 2 razy dziennie przez tydzień, raz dziennie przez tydzień, a następnie co 2 lub 3 dni przez 2–8 tygodni. Można również rozważyć zastosowanie fidaksoomycyny w dawce 200 mg doustnie dwa razy dziennie przez 10 dni zamiast terapii wankomycyną. W przypadku drugiego lub kolejnego nawrotu zaleca się stosowanie malejących i pulsacyjnych dawek wankomycyny, stosowanie wankomycyny w dawce 125 mg 4 razy dziennie doustnie przez 10 dni, a następnie rifaksyminy 400 mg 3 razy dziennie przez 20 dni (lek ten nie działa przeciwbakteryjnie w stosunku do *Clostridioides difficile* ale przyspiesza osiągnięcie eubiozy), stosowanie fidaksoomycyny w dawce 200 mg doustnie dwa razy dziennie przez 10 dni lub transfer mikrobioty jelitowej (FMT, *fecal microbiota transplantation*). Wskazaniem do FMT są głównie nawracające ZCD, zwłaszcza przy niepowodzeniu leczenia farmakologicznego [3, 15]. W badaniu Van Nood i wsp. [17] porównującym skuteczność FMT i wankomycyny u 81% chorych u których stosowano FMT nie zaobserwowano nawrotu choroby w porównaniu z 27% chorych bez nawrotu CDI u których stosowano wankomycynę ($p < 0,001$) [17].

”
**Zaburzenie składu
mikrobioty jest
określane jako dysbioza.
Charakteryzuje
się zmniejszeniem
liczby korzystnych
bakterii, zwiększeniem
liczby potencjalnie
patogennych
bakterii oraz utratą
różnorodności
mikrobioty**



Rycina 2. Schemat leczenia zakażenia *Clostridioides difficile* (ZCD)

■ **Interwencje terapeutyczne zmieniające mikrobiotę jelit**

Zaburzenie składu mikrobioty jest określane jako dysbioza. Charakteryzuje się ona zmniejszeniem liczby korzystnych bakterii, zwiększeniem liczby potencjalnie patogennych bakterii oraz utratą różnorodności mikrobioty. Prawidłowa mikrobiota jelit człowieka spełnia wiele ważnych dla gospodarza funkcji. Korzystnie wpływa na różnicowanie i wzrost nabłonka jelita oraz zachowanie

integralności bariery jelitowej, dostarcza komórkom nabłonka jelita substancji energetycznych poprzez produkcję krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych w procesach rozkładu resztek pokarmowych, wytwarza witaminy z grupy B i witaminę K. Spełnia również funkcję ochronną poprzez ograniczenie kolonizacji jelit przez bakterie patogenne i hamowanie namnażania patogennych organizmów dzięki produkcji substancji przeciwbakteryjnych — bakteriocyn [18]. Jak wspomniano,

prawidłowa mikrobiota jelit gospodarza zapobiega przemianie form przetrwalnikowych do postaci wegetatywnych *Clostridioides difficile* i zapobiega ich wzrostowi. W związku z tym działania mające na celu przywrócenie prawidłowej mikrobioty mogą zapobiegać ZCD. Modyfikację składu mikrobioty jelit można uzyskać między innymi poprzez zastosowanie preparatów probiotycznych.

Probiotyki to żywe mikroorganizmy, których podaż przynosi organizmowi gospodarza korzyści zdrowotne. Pożądanymi cechami mikroorganizmów, które pozwalają na wykorzystanie ich w preparatach probiotycznych, są: brak właściwości patogennych lub toksycznych, wykazywanie antagonistycznej aktywności w stosunku do patogennych bakterii przewodu pokarmowego (np. wytwarzanie substancji przeciwbakteryjnych), aktywny wzrost i zdolność do kolonizacji jelita grubego, stabilność genetyczna i brak genów związanych z antybiotykoopornością. Probiotykami mogą być mikroorganizmy występujące w naturalnej zdrowej mikroflorze jelita grubego człowieka — najczęściej wykorzystywane są szczepy *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus* i *Sacharomyces*. Ważne jest również, aby preparaty probiotyczne były podawane w odpowiedniej ilości — powinny zawierać od 10^9 do 10^{10} jednostek tworzących kolonię (CFU, *colony forming unit*) żywych mikroorganizmów. Postać farmaceutyczna probiotyków to najczęściej liofilizat w postaci kapsułek lub tabletek odpornych na działanie soku żołądkowego, żółci i enzymów trawienych umożliwiających przeżycie bakterii podczas pasażu jelitowego. Na rynku dostępne są preparaty jednoszczepowe i wieloszczepowe, a ich poszczególne rodzaje różnią się właściwościami biologicznymi i w związku z tym wskazaniami do stosowania. Zagrożeniami związanymi ze stosowaniem probiotyków mogą być: spowodowanie bakteriemii lub fungemii (nieliczne opisy przypadków) i przeniesienie genów związanych z antybiotykoopornością na inne bakterie (w przypadku nieprawidłowego

wyboru szczepu probiotycznego przez producenta) [19, 20].

Prebiotyki to nieulegające trawieniu związki chemiczne, które po spożyciu powodują pobudzenie wzrostu i aktywności bakterii żyjących w jelicie grubym, takich jak *Bifidobacterium* oraz *Lactobacillus* i w efekcie wpływające korzystnie na zdrowie gospodarza. Do prebiotyków zalicza się między innymi: polisacharyd A, peptydoglikany, inulinę i oligosacharydy. Synbiotyki to preparaty łączące szczepy probiotyczne z substancjami prebiotycznymi [19, 20].

Kolejnym sposobem modyfikacji mikrobioty jest transfer mikrobioty jelitowej (FMT, *fecal microbiota transplantation*). Jest to jedna z metod leczenia nawrotowego ZCD przy niepowodzeniu zastosowanej wcześniej farmakoterapii. Polega on na uzyskaniu z próbki kału zdrowej osoby na drodze homogenizacji i mechanicznego oczyszczania płynnej zawiesiny w roztworze soli fizjologicznej. Tak uzyskaną substancję podaje się bezpośrednio do jelit biorcy poprzez zgłębnik nosowo-żołądkowy lub w trakcie procedury gastrokopii lub kolonoskopii. Metoda ta daje bardzo dobre efekty lecznicze, jednak odległe skutki metaboliczne transplantacji mikrobioty jelitowej nie są jeszcze znane [21].

Zastosowanie preparatu zawierającego *Lactobacillus plantarum* 299v w profilaktyce zakażenia *Clostridioides difficile*

W przypadku stosowania probiotyków w profilaktyce ZCD nadal jest wiele niewiadomych, takich jak to, który probiotyk, w jakiej dawce i jak długo stosować, aby uzyskać korzystny efekt. Mechanizmami działania probiotyków, które mogą się okazać korzystne w zapobieganiu ZCD, są: zdolność kolonizacji błony śluzowej jelita, pobudzenie wytwarzania mucyn przez komórki błony śluzowej jelit, wytwarzanie substancji przeciwbakteryjnych, lokalne pobudzenie układu odpornościowego oraz konkurowanie o składniki pokarmowe

”
Prawidłowa mikrobiota jelit gospodarza zapobiega przemianie form przetrwalnikowych do postaci wegetatywnych *Clostridioides difficile* i zapobiega ich wzrostowi



Jednym z probiotycznych szczepów bakterii, który znalazł zastosowanie w zapobieganiu ZCD jest *Lactobacillus plantarum* 299v (LP299v)

i miejsce zasiedlania z patogennymi mikroorganizmami. Ekspersi będący autorami zaleceń „Zakażenia *Clostridioides (Clostridium) difficile*: epidemiologia, diagnostyka, terapia, profilaktyka” uważają, że aktualnie brakuje istotnych, konkluzyjnych danych dotyczących zaleceń stosowania probiotyków w celu zapobiegania ZCD [3]. Jednak wyniki większości metaanaliz badań klinicznych wskazują, że probiotyki zmniejszają ryzyko ZCD [22].

Jednym z probiotycznych szczepów bakterii, który znalazł zastosowanie w zapobieganiu ZCD jest *Lactobacillus plantarum* 299v (LP299v). To Gram-dodatnia pałeczka kwasu mlekowego, nieposiadająca genów związanych z antybiotykoopornością, która wykazuje zdolność przywierania do komórek błony śluzowej jelita *in vitro*, pobudza wytwarzanie mucyn przez komórki błony śluzowej jelit oraz wytwarza substancje przeciwbakteryjne, takie jak plantacyna A i plantarycyna S/k83. Klarin i wsp. [23] w badaniu przeprowadzonym u 44 chorych hospitalizowanych na oddziale intensywnej terapii nie stwierdzili występowania kolonizacji *Clostridioides difficile* u chorych otrzymujących LP299v w porównaniu z chorymi, u których nie stosowano tego probiotyku (0% v. 19%; $p < 0,05$). W badaniu klinicznym z podwójnie ślełą próbą i z użyciem placebo przeprowadzonym przez Lönnermarka i wsp. [24] stwierdzono zmniejszenie nasilenia objawów niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego takich jak nudności i biegunka u chorych poddanych leczeniu przeciwbakteryjnemu, którzy stosowali LP299v.

W badaniach własnych Dudzicz i wsp. [25] przeprowadzili retrospektywną analizę zakażeń *Clostridioides difficile* u chorych hospitalizowanych na Oddziale Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach. Celem badania była analiza częstości zakażeń wywołanych przez *Clostridioides difficile* wśród chorych hospitalizowanych w okresie przed, w trakcie oraz po zakończeniu podawania

LP299v jako rutynowej profilaktyki ZCD u chorych podczas leczenia przeciwbakteryjnego i leczenia immunosupresyjnego. Szczep ten był podawany raz dziennie w formie doustnych kapsułek zawierających 10^{10} CFU LP299v (SANPROBI IBS; Sanprobi Sp.z o.o. Sp.K, Szczecin, Polska). Po wdrożeniu wspomnianej profilaktyki liczba przypadków ZCD w ciągu roku uległa znamiennej zmniejszeniu z 18 do 2, a po jej zakończeniu zaobserwowano znaczne zwiększenie liczby przypadków ZCD do 14 (odpowiednio: 1,0% v. 0,1% v. 0,8% hospitalizowanych w tych okresach chorych). Stwierdzono również niewystępowanie ciężkich postaci ZCD w trakcie profilaktyki przy użyciu LP299v. Na podstawie uzyskanych wyników badań wykazano, że zastosowanie tej metody profilaktyki jedynie u 17 chorych hospitalizowanych, zapobiega wystąpieniu jednego zachorowania na ZCD (NNT, *number needed to treat*: 17). Wyniki tego badania jednoznacznie wykazują, że podawanie preparatu zawierającego *Lactobacillus plantarum* 299v u chorych podczas leczenia przeciwbakteryjnego zmniejsza zapadalność na zakażenie *Clostridioides difficile*.

ZCD W PRAKTYCE LEKARZA RODZINNEGO

W ostatnich latach ZCD coraz częściej jest przyczyną biegunki niezwiązanej z hospitalizacją i może również dotyczyć chorych leczonych ambulatoryjnie. W związku z tym przy wyborze leczenia przeciwbakteryjnego warto rozważyć zastosowanie preparatów o niższym ryzyku rozwoju ZCD. Ważne jest także, aby u chorych leczonych przeciwbakteryjnie stosować profilaktykę ZCD w postaci podaży preparatów probiotycznych o udowodnionej klinicznie skuteczności takich jak szczep LP299v. Obraz kliniczny ZCD zależy od stopnia nasilenia infekcji i może przebiegać w różnych formach: biegunka o różnym nasileniu bez cech zapalenia jelita, zapalenie jelita grubego bez wytworzenia błon rzekomych, rzekomobłoniaste zapalenie jelita, piorunujące zapalenie jelita grubego

z *megacolon toxicum*, niedrożnością porażoną lub perforacją okrężnicy, posocznicą lub niewydolnością wielonarządową. W związku z tym u każdego chorego z biegunką warto wykonać testy w kierunku ZCD zgodnie z opisanym w powyższym artykule schematem diagnostycznym. W przypadku rozpoznania ZCD choremu należy zalecić hospitalizację w celu rozpoczęcia zalecanego leczenia.

PIŚMIENNICTWO:

- Smits WK, Lyras D, Lacy DB, et al. *Clostridium difficile* infection. Nat Rev Dis Primers. 2016; 2: 16020, doi: [10.1038/nrdp.2016.20](https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.20), indexed in Pubmed: [27158839](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27158839/).
- Sadkowska-Todys M, Zieliński A, Czarkowski MP. Infectious diseases in Poland in 2015. Przegl Epidemiol. 2017; 71(3): 295–309, indexed in Pubmed: [29181956](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29181956/).
- Martirosian G, Hryniewicz W, Ozorowski T. Zakażenia *Clostridioides (Clostridium) difficile*: epidemiologia, diagnostyka, terapia, profilaktyka. Narodowy Instytut Leków, Warszawa 2018.
- Depestel DD, Aronoff DM. Epidemiology of *Clostridium difficile* infection. J Pharm Pract. 2013; 26(5): 464–475, doi: [10.1177/0897190013499521](https://doi.org/10.1177/0897190013499521), indexed in Pubmed: [24064435](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24064435/).
- Valiente E, Cairns MD, Wren BW. The *Clostridium difficile* PCR ribotype 027 lineage: a pathogen on the move. Clin Microbiol Infect. 2014; 20(5): 396–404, doi: [10.1111/1469-0691.12619](https://doi.org/10.1111/1469-0691.12619), indexed in Pubmed: [24621128](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24621128/).
- Pituch H, Obuch-Woszczatynski P, Lachowicz D, et al. Polish *Clostridium difficile* Study Group. Hospital-based *Clostridium difficile* infection surveillance reveals high proportions of PCR ribotypes 027 and 176 in different areas of Poland, 2011 to 2013. Euro Surveill. 2015; 20(38), doi: [10.2807/1560-7917.ES.2015.20.38.30025](https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2015.20.38.30025), indexed in Pubmed: [26536049](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26536049/).
- Carlson PE, Walk ST, Bourgis AET, et al. The relationship between phenotype, ribotype, and clinical disease in human *Clostridium difficile* isolates. Anaerobe. 2013; 24: 109–116, doi: [10.1016/j.anaerobe.2013.04.003](https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2013.04.003), indexed in Pubmed: [23608205](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23608205/).
- Guery B, Galperine T, Barbut F. *Clostridioides difficile*: diagnosis and treatments. BMJ. 2019; 366: l4609, doi: [10.1136/bmj.l4609](https://doi.org/10.1136/bmj.l4609), indexed in Pubmed: [31431428](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31431428/).
- Papatheodorou P, Barth H, Minton N, et al. Cellular uptake and mode-of-action of *Clostridium difficile* toxins. Adv Exp Med Biol. 2018; 1050: 77–96, doi: [10.1007/978-3-319-72799-8_6](https://doi.org/10.1007/978-3-319-72799-8_6), indexed in Pubmed: [29383665](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29383665/).
- Poutanen SM, Simor AE. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults. CMAJ. 2004; 171(1): 51–58, doi: [10.1503/cmaj.1031189](https://doi.org/10.1503/cmaj.1031189), indexed in Pubmed: [15238498](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15238498/).
- Ghose C. *Clostridium difficile* infection in the twenty-first century. Emerg Microbes Infect. 2013; 2(9): e62, doi: [10.1038/emi.2013.62](https://doi.org/10.1038/emi.2013.62), indexed in Pubmed: [26038491](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26038491/).
- Nagy E. What do we know about the diagnostics, treatment and epidemiology of *Clostridioides (Clostridium) difficile* infection in Europe? J Infect Chemother. 2018; 24(3): 164–170, doi: [10.1016/j.jiac.2017.12.003](https://doi.org/10.1016/j.jiac.2017.12.003), indexed in Pubmed: [29289484](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29289484/).
- Khanna S, Pardi DS. *Clostridium difficile* infection: new insights into management. Mayo Clin Proc. 2012; 87(11): 1106–1117, doi: [10.1016/j.mayocp.2012.07.016](https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2012.07.016), indexed in Pubmed: [23127735](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23127735/).
- Leffler DA, Lamont JT. *Clostridium difficile* infection. N Engl J Med. 2015; 372(16): 1539–1548, doi: [10.1056/NEJMra1403772](https://doi.org/10.1056/NEJMra1403772), indexed in Pubmed: [25875259](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25875259/).
- Khanna S, Gerding DN. Current and future trends in *Clostridioides (Clostridium) difficile* infection management. Anaerobe. 2019; 58: 95–102, doi: [10.1016/j.anaerobe.2019.04.010](https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2019.04.010), indexed in Pubmed: [31054313](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31054313/).
- McDonald L, Gerding D, Johnson S, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults and children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). Clinical Infectious Diseases. 2018; 66(7): e1–e48, doi: [10.1093/cid/cix1085](https://doi.org/10.1093/cid/cix1085).
- van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. N Engl J Med. 2013; 368(5): 407–415, doi: [10.1056/NEJMoa1205037](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1205037), indexed in Pubmed: [23323867](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23323867/).
- DeGruttola AK, Low D, Mizoguchi A, et al. Current understanding of dysbiosis in disease in human and animal models. Inflamm Bowel Dis. 2016; 22(5): 1137–1150, doi: [10.1097/MIB.0000000000000750](https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000750), indexed in Pubmed: [27070911](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27070911/).
- Ruszkowski J, Szewczyk A, Witkowski J. Prebiotics, probiotics, synbiotics and postbiotics available on Polish pharmaceutical market — a review. Farmacja Polska. 2018; 74(2): 114–122, doi: [10.32383/farm-pol/119464](https://doi.org/10.32383/farm-pol/119464).
- Szajewska H. Probiotyki — aktualny stan wiedzy i zalecenia dla praktyki klinicznej. Med Prakt. 2017; 7-8: 19–37.
- Blandino G, Inturri R, Lazzara F, et al. Impact of gut microbiota on diabetes mellitus. Diabetes Metab. 2016; 42(5): 303–315, doi: [10.1016/j.diabet.2016.04.004](https://doi.org/10.1016/j.diabet.2016.04.004), indexed in Pubmed: [27179626](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27179626/).
- Goldenberg JZ, Yap C, Lytvyn L, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. Cochrane Database Syst Rev. 2017; 12: CD006095, doi: [10.1002/14651858.CD006095.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD006095.pub4), indexed in Pubmed: [29257353](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29257353/).
- Klarin B, Wullt M, Palmquist I, et al. Lactobacillus plantarum 299v reduces colonisation of *Clostridium difficile* in critically ill patients treated with antibiotics. Acta Anaesthesiol Scand 2008; 52: 1096–1102. doi: [10.1111/j.1399-6576.2008.01748.x](https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2008.01748.x)
- Lönnemark E, Friman V, Lappas G, et al. Intake of Lactobacillus plantarum reduces certain gastrointestinal symptoms during treatment with antibiotics. J Clin Gastroenterol 2010; 44: 106–112. doi: [10.1097/MCG.0b013e3181b2683f](https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e3181b2683f).
- Dudzić S, Kujawa-Szewieczek A, Kwiecień K, et al. Reduces the incidence of infection in nephrology and transplantation ward-results of one year extended study. Nutrients. 2018; 10(11), doi: [10.3390/nu10111574](https://doi.org/10.3390/nu10111574), indexed in Pubmed: [30355985](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30355985/).



U każdego chorego z biegunką warto wykonać testy w kierunku ZCD

Brygida Kwiatkowska¹,
Piotr Głuszko²

¹Klinika Wczesnego Zapalenia Stawów, Narodowy
Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji im.
prof. dr hab. Eleonory Reicher w Warszawie

²Klinika i Poliklinika Reumatologii, Narodowy
Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji im.
prof. dr hab. Eleonory Reicher w Warszawie

Miejsce probiotyków w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej

The role of probiotics in the treatment of postmenopausal osteoporosis

STRESZCZENIE

Osteoporoza jest chorobą wymagającą długotrwałego leczenia. Profilaktyka i leczenie osteoporozy powinny być kompleksowe obejmujące zarówno zmiany w stylu życia pacjenta, jego diecie i aktywności ruchowej oraz długotrwałe przyjmowanie leków od momentu rozpoznania osteoporozy. Nadal jednak zarówno profilaktyka, rozpoznanie, jak i leczenie osteoporozy w Polsce nie jest zadowalające, pomimo opracowanych polskich rekomendacji dotyczących postępowania w tej chorobie. Osobnym problemem jest częste przerywanie terapii ze względu na objawy nietolerancji szeroko stosowanych bisfosfonianów, co zdecydowanie zmniejsza skuteczność leczenia. Nowe doniesienia naukowe wskazują na skuteczność probiotyków w profilaktyce i leczeniu osteoporozy, co może stanowić wysoce skuteczną uzupełniającą opcję terapeutyczną. Na szczególną uwagę zasługują szczepy bakterii probiotycznych z gatunku *Lactobacillus*.

Forum Medycyny Rodzinnej 2020, tom 14, nr 3, 120–128

Słowa kluczowe: osteoporoza, FRAX, witamina D, wapń, dieta, mikrobiom, probiotyki

ABSTRACT

Osteoporosis is a chronic disease of long-term treatment. Prophylactic and treatment approach should be complex and include lifestyle/dietary changes, physical activity and drug therapy since diagnosis. However this approach is still in infancy in Poland despite available national guidelines on the diagnosis and treatment. Among factors limiting the prophylactic and therapeutic strategies is frequent intolerance of bisphosphonates. Recent reports on the efficacy of probiotics in the prophylaxis and treatment of osteoporosis could lead to development of new adjuvant therapeutic strategies. The most promising data concern selected *Lactobacilli* strains.

Forum Medycyny Rodzinnej 2020, tom 14, nr 3, 120–128

Key words: osteoporosis, FRAX, vitamin D, Ca, diet, microbiome, probiotics

Adres do korespondencji:

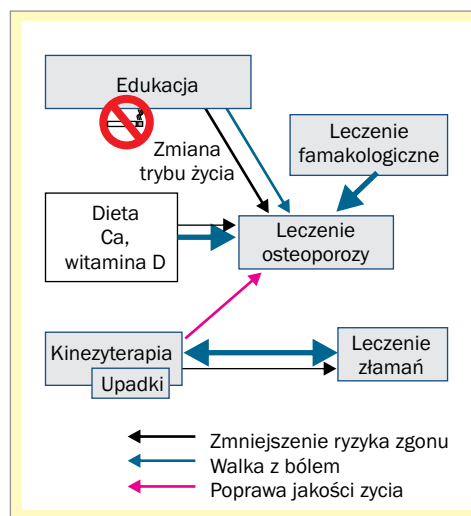
Brygida Kwiatkowska
Klinika Wczesnego Zapalenia Stawów
Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii
i Rehabilitacji im. prof. dr hab. Eleonory Reicher
ul. Spartańska 1, 02-637 Warszawa
e-mail: kwiatkowskabrygida@gmail.com

Copyright © 2020 Via Medica
ISSN 1897-3590

AKTUALNE REKOMENDACJE DOTYCZĄCE LECZENIA OSTEOPOROZY

Zasadniczym cel leczenia osteoporozy stanowi zapobieganie złamaniom kości. Jest to kompleksowe działanie ukierunkowane zarówno na wzmocnienie tkanki kostnej, jak i eliminację lub modyfikację innych czynników związanych z narządem ruchu, układem nerwowym, zmysłami wzroku, słuchu, regulacją równowagi, które łącznie mogą wpływać na ryzyko upadków, urazów i w konsekwencji złamań kości. Bardzo ważna jest edukacja pacjentów oraz ich rodzin. Takie postępowanie powinno poprawiać ogólną sprawność pacjenta i utrzymać optymalną odporność mechaniczną kości. Nieco osobnym zagadnieniem jest leczenie dokonanych złamań będących konsekwencją osteoporozy. Każde złamanie tego typu wielokrotnie zwiększa ryzyko wystąpienia kolejnych złamań i innych powikłań jeśli szybko nie zostanie wdrożone odpowiednie leczenie, zwłaszcza leczenie farmakologiczne osteoporozy i wszystkie wymienione wcześniej działania (ryc. 1).

Najnowsze rekomendacje ekspertów europejskich [1, 2] oraz polskich [3] różnicują zakres postępowania prewencyjnego lub terapeutycznego u pacjentów w zależności od indywidualnego ryzyka złamań ocenianego kalkulatorem FRAX (*Fracture Risk Assessment Tool*) [4] dla populacji polskiej. I tak, w grupie osób o niskim ryzyku złamań (w Polsce jest to < 5% w perspektywie 10 lat) proponuje się optymalizację podaży wapnia (kontrola bilansu wapniowego) i uzupełnienie ewentualnych niedoborów witaminy D, zapewnienie prawidłowej diety, modyfikację stylu życia z ukierunkowaniem na aktywność fizyczną, eliminację używek, na przykład palenia papierosów i dodatkowych czynników ryzyka złamań. U osób z ryzykiem średnim (> 5 < 10%) może być już niezbędne dołączenie farmakoterapii osteoporozy, co zwykle jest obowiązujące u osób z ryzykiem wysokim (10% lub więcej). Osoby z dokonaniem złamaniemiskoenergetycznym, a więc złamaniem



Rycina 1. Leczenie kompleksowe osteoporozy: postępowanie niefarmakologiczne i farmakoterapia

spowodowanym niewielkim urazem lub złamaniem samoistnym traktowane są jak pacjenci z wysokim ryzykiem złamań. To ważne, bo są zagrożeni kolejnymi złamaniami.

Oprócz osteoporozy powiązanej z naturalnym procesem starzenia się organizmu, a więc osteoporozy pomenopauzalnej i starczej, która występuje najczęściej, około 30% pacjentów cierpi na osteoporozę wtórną, pojawiającą się w przebiegu chorób, na przykład przewodu pokarmowego powiązanych ze złym wchłanianiem pokarmów, zaburzeń endokrynologicznych, układowych chorób zapalnych np. w reumatoidalnym zapaleniu stawów, w chorobach nerek, w szeregu chorób neurologicznych (niedowłady), a także wywołanych niepożądanym działaniem niektórych leków. W takich przypadkach oprócz wymienionych działań terapeutycznych najważniejsze jest leczenie choroby podstawowej lub zmiana leków [3].

W praktyce zarówno w prewencji, jak i we wszystkich stadiach choroby istotna jest odpowiednia podaż wapnia (wyrównanie bilansu) i uzupełnienie niedoborów witaminy D (zakres optymalny stężenia w surowicy metabolitu 25(OH)2 D to 30–50 ng/ml) wraz z odpowiednią dietą zapewniającą odpowiednią

”
Okolo 30% pacjentów
cierpi na osteoporozę
wtórną, pojawiającą się
w przebiegu chorób



**Eksperci europejscy
rekomendują obecnie
u osób leczonych
z powodu osteoporozy
podaż wapnia
elementarnego najlepiej
zawartego w naturalnych
pokarmach w ilości
800–1200 mg/dobę.
Stosunek ilościowy
podawanego wapnia do
fosforanów powinien
wynosić 1 : 1**

ilość białka (1,2 g/kg mc. dziennie), potasu (> 3500 mg/d.) oraz magnezu (> 300 mg/d.) [4]. Szczególnie ważne jest odpowiednie zapewnienie podaży wapnia w diecie lub w suplementach. Eksperci europejscy [1] rekomendują obecnie u osób leczonych z powodu osteoporozy podaż wapnia elementarnego najlepiej zawartego w naturalnych pokarmach w ilości 800–1200 mg/dobę. Stosunek ilościowy podawanego wapnia do fosforanów powinien wynosić 1 : 1.

Bardzo istotne jest zapewnienie odpowiedniej ilości witaminy D syntetyzowanej głównie w skórze pod wpływem promieniowania słonecznego. Jednak w naszym klimacie i do tego w warunkach dużego zanieczyszczenia powietrza na skuteczną w tym zakresie ekspozycję na promieniowanie słoneczne liczyć można w górach i nad morzem jedynie w miesiącach letnich. Warto też zaznaczyć, że u osób w podeszłym wieku synteza witaminy D w skórze jest znacznie obniżona. U osób bez niedoborów witaminy D leczonych z powodu osteoporozy należy ją suplementować doustnie w dawce dziennej około 800 IU [1]. U osób z niedoborem, w zależności od jego stopnia mogą to być dawki od 2000–10000 IU lub znacznie więcej wg wskazań i pod odpowiednią kontrolą [3]. Jedynie u osób z chorobami wątroby lub nerek istnieją wskazania do podawania aktywnych metabolitów witaminy D. Należy to czynić z dużą ostrożnością, monitorując stężenie jonów wapniowych we krwi. Działania niepożądane (hiperkalcemia, hiperkalciuria, zwapnienia, kamica i uszkodzenie nerek) są związane przede wszystkim z przedawkowaniem witaminy D, zwłaszcza jej aktywnych postaci (kalcytriol, alfakalcydol). Przeciwwskazaniami do suplementacji są hiperwitaminoza D i hiperkalcemia [3, 5].

Pożywienie odpowiednio bogate w białko, zapewnienie odpowiedniej ilości jonów potasowych, jonów wapnia i innych warunkuje jednocześnie prawidłowe funkcjonowanie mięśni i układu nerwowego i w pewnym stopniu pozwala na hamowanie procesu sarkopenii,

a więc zaniku i osłabienia mięśni. Warto też podkreślić, że jednym z pierwszych objawów niedoboru witaminy D jest mialgia, osłabienie mięśni i skłonność do upadków.

Najlepszą formą zapewnienia podaży wszystkich niezbędnych składników pokarmowych jest odpowiednia dieta przy zachowaniu prawidłowej funkcji przewodu pokarmowego. Zapewnienie odpowiedniej podaży zwłaszcza wapnia i witaminy D (obecna głównie w rybach morskich) nie jest jednak łatwe na co dzień. Nasza tradycyjna dieta zawiera w sumie niewiele wapnia. Najwięcej wapnia elementarnego znajduje się w produktach nabiałowych:

- ser żółty (50 g) — 493 mg,
- twarożek (1/2 szklanki) — 105 mg,
- jogurt (3/4 szklanki) — 292 g,
- szklanka mleka pełnego — 285 mg,
- szklanka kakao — 300 mg,
- fasola 100 g — około 100–150 mg.

Warto podkreślić, że w nowych rekomendacjach europejskich profesor Kanis i wsp. [1] szczególnie rekomendują jogurt i sery, które nie tylko ze względu na zagęszczenie białka i wapnia, ale i ze względu na obecność bakterii probiotycznych (jogurt) i dobrą tolerancję przez osoby, które nie mogą pić pełnego mleka, są doskonałym składnikiem diety zalecanej w osteoporozie. Należy nadmienić, że jogurty często zawierają bakterie kwasu mlekowego, które mają zdolności fermentacyjne ale nie zawierają bakterii probiotycznych, to znaczy takich, których prozdrowotne działanie zostało potwierdzone na podstawie wyników badań naukowych [6].

Stężenie wapnia we krwi jest regulowane poprzez czynne i bierne wchłanianie w przewodzie pokarmowym, wymianę w kościach i wydalaniem przez nerki. Przemiany te zachodzą na poziomie ogólnoustrojowym, tkankowym (miejscowym), komórkowym i molekularnym, przy współdziale kilku hormonów, aktywnego metabolitu witaminy D, witaminy K, niektórych cytokin i enzymów. Zbyt mała podaż wapnia (< 400 mg/d.) lub zaburzenie jego wchłaniania (spowodowane np. brakiem

Tabela 1. Wskazania rejestracyjne leków stosowanych w Polsce w leczeniu osteoporozy

Lek	Po menopauzie	Mężczyźni	Indukowana glikokortykosteroidami
Alendronian	Tak	Tak	Tak
Risedronian	Tak	Tak	Tak
Zoledronian i.v.	Tak	Tak	Tak
Denosumab s.c.	Tak	Tak	Tak
Raloksyfen	Tak	–	–
Ibandronian p.o. oraz i.v.	Tak	–	–

Mogą występować różnice w zapisach rejestracyjnych leków generycznych; i.v. – dożylnie; s.c. – podskórnie; p.o. – doustnie

aktywnej witaminy D, dysbakteriozą, przewlekłymi stanami zapalnymi jelit, operacjami bariatrycznymi, zaburzeniami w wydzielaniu np. enzymów trzustkowych itp.) lub też ponadnormatywna utrata jonów wapnia z moczem ($> 300 \text{ mg/dobę}$) stymuluje wydzielanie parathormonu i w konsekwencji resorpcję wapnia z kości [1, 5]. W praktyce rekomendowana jest więc suplementacja doustna soli wapnia, najczęściej w postaci węglanu (40% wapnia elementarnego), co stanowi zazwyczaj uzupełnienie diety, zarówno w prewencji osteoporozy, jak i w przebiegu leczenia już rozwiniętej choroby [1, 3, 5].

Witamina D, a zasadniczo jej aktywny metabolit $1,25 (OH)_2 D$, działa głównie poprzez receptor VDR w jelitach, nerkach, w kościach, przytarczycach i w wielu innych tkankach. Wchłanianie rozpuszczalnej w tłuszczach witaminy D w przewodzie pokarmowym jest jak wspomniano powyżej uzależnione od wielu czynników, a powstawanie jej form aktywnych uwarunkowane jest prawidłową funkcją wątroby i nerek. Zarówno w przebiegu osteoporozy pomenopauzalnej (niedobór estrogenów), jak i w chorobach jelit (osteoporozy wtórne) dochodzi do zaburzeń w składzie mikroflory bakteryjnej przewodu pokarmowego z pojawieniem się aktywności zapalnej mikrobiomu powiązanej z wydzielaniem cytokin, takich jak IL1 (*interleukine 1*), TNF (*tumor necrosis factor*), aktywacją limfocytów T i zmianami czynnościowymi komórek błony śluzowej jelit, co

zaburza zarówno wchłanianie witaminy D, wapnia, jak i innych substancji, a pośrednio poprzez działanie prozapalnych mediatorów wpływa negatywnie na metabolizm wielu narządów wewnętrznych, a także i kości [7]. Długotrwałe upośledzenie wchłaniania pokarmów u osób starszych lub też nieprawidłowa dieta sprzyjają ponadto sarkopenii i prowadzą do pojawienia się zespołu kruchości (*frailty*), a w konsekwencji wzrostu ryzyka upadków i złamań [8]. Utrzymanie prawidłowej diety i zapewnienie odpowiedniej podaży zwłaszcza witaminy D i wapnia warunkuje więc zarówno działania prewencyjne, jak i prawidłowe leczenie osteoporozy.

O wyborze leków i wdrożeniu farmakoterapii powinien decydować lekarz specjalista w porozumieniu z pacjentem [3]. W tabeli 1 przedstawiono te leki, które są dostępne w Polsce.

Zgodnie z wcześniejszymi oraz obecnymi [1, 2] opiniami ekspertów, podawanie hormonalnej terapii zastępczej (HTZ), głównie estrogenów, w przebiegu menopauzy jest stosowane w celu ograniczenia objawów wypadowych, nie zaś w celu leczenia osteoporozy. Podanie estrogenów zmniejsza jednak przyspieszony metabolizm kostny, hamuje utratę masy kostnej i zmniejsza zarówno ryzyko osteoporotycznych złamań kręgow jak i złamań pozakręgowych, w tym groźnych dla życia złamań bliższego końca kości udowej.

W codziennej praktyce [1, 3] w leczeniu osteoporozy zarówno u kobiet jak i mężczyzn



Witamina D działa głównie poprzez receptor VDR w jelitach, nerkach, w kościach, przytarczycach i w wielu innych tkankach



Niezbędne w leczeniu najcięższych osteoporoz są leki anabolizujące

stosuje się doustne bisfosfoniany (alendronian 70 mg lub ryzedronian sodu — 35 mg raz w tygodniu), w cięższych przypadkach, zazwyczaj po świeżych złamaniach w warunkach szpitalnych podawany jest dożylnie zoledronian. Ibandronian może być zgodny z rejestracją stosowany tylko u kobiet, nie udowodniono jednak, by zmniejszał ryzyko złamań innych niż złamania kręgow. Doustne bisfosfoniany bardzo słabo są wchłaniane z przewodu pokarmowego (ok. 1%). Muszą być przyjmowane rano, na czczo, najlepiej w pozycji stojącej, a tabletkę należy popijać jedynie czystą wodą. Są to leki niedrogie, bezpieczne i zwykle skuteczne, zmniejszające ryzyko złamań. Działania niepożądane bisfosfonianów doustnych pojawiają się rzadko, a zasadniczym przeciwwskazaniem do ich stosowania są choroby górnego odcinka przewodu pokarmowego.

Leki z grupy SERM (selektywne modulatory receptora estrogenowego), na przykład raloksyfen, podaje się kobietom. Mają jednocześnie korzystne działanie redukujące ryzyko raka sutka. Ze względu na wiele działań niepożądanych (np. ryzyko zakrzepic) i stosunkowo wysokie koszty leczenia zaleca się je rzadko.

Cenną alternatywą dla wymienionych leków hamujących resorpcję kości jest denosumab, lek biologiczny hamujący dojrzewanie i funkcję osteoklastów, który podawany jest podskórnie co sześć miesięcy w dawce 60 mg. Jest skuteczny w leczeniu osteoporozy pierwotnej i w osteoporozach wtórnych. Podawany parenteralnie omija przewód pokarmowy, co jest istotne zwłaszcza u osób, u których współistnieją choroby układu pokarmowego. Lek może być także podawany u chorych z niewydolnością nerek. Denosumab jest bezpieczny, ale działa odwracalnie i nie należy przerywać podawania go [1, 3], bo grozi to wtórną utratą masy kostnej i wystąpieniem złamań kręgow.

Lek jest w Polsce częściowo refundowany u chorych spełniających określone kryteria [9]:

1. Osteoporoza pomenopauzalna (T-score mniejsze lub równe $-2,5$ mierzone metodą DXA (*dual energy X-ray absorptiometry*) lub wystąpienie złamania osteoporotycznego) u kobiet w wieku powyżej 60 lat, po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub z przeciwwskazaniami (nietolerancja) do ich stosowania.
2. Osteoporoza (T-score mniejsze lub równe $-2,5$ mierzone metodą DXA lub wystąpienie złamania osteoporotycznego) u mężczyzn w wieku powyżej 60 lat, po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub z przeciwwskazaniami (nietolerancja) do ich stosowania.

Niezbędne w leczeniu najcięższych osteoporoz leki anabolizujące (stymulujące bezpośrednio kościotworzenie), na przykład teryparatydy podawany podskórnie, są kosztowne i niedostępne w Polsce. W najnowszych międzynarodowych rekomendacjach [2] ich podawanie jest jednak wyraźnie rekomendowane u osób z bardzo wysokim ryzykiem złamań.

Reasumując, zarówno prewencja, jak i leczenie osteoporozy pierwotnych i wtórnych jest działaniem złożonym, wielokierunkowym, a sama farmakoterapia stanowi jedynie jeden z istotnych elementów tego leczenia. Działania diagnostyczne i terapeutyczne określają polskie [3] i międzynarodowe rekomendacje [1, 2].

DLACZEGO WARTO POSZUKIWAĆ INNYCH SKUTECZNYCH METOD LECZENIA OSTEOPOROZY?

Dotychczas opracowano wiele skutecznych metod farmakologicznych leczenia osteoporozy pomenopauzalnej, jednak nadal obserwuje się dużą liczbę złamań wynikającą z braku szeroko prowadzonej diagnostyki osteoporozy oraz z częstego przerywania leczenia u chorych z rozpoznaną osteoporozą. Wynik dużego badania populacji angielskich pacjentów z osteoporozą pomenopauzalną obejmującego 72 256 kobiet wykazał, że

stosowanie dowolnego leczenia na osteoporozę było kontynuowanego u 56,1% po 6 miesiącach terapii, 43,6% po roku, 36,4% po 18 miesiącach i tylko 31,0% po 2 latach terapii. Po 3 latach terapię kontynuowało 23,2% kobiet, a po 5 latach tylko 13,1%. Analizując wpływ stosowanego leku na kontynuację terapii wykazano, że 64% pacjentek stosujących denosumab (podawany podskórnie co 6 miesięcy) kontynuowało terapię po 2 latach od rozpoczęcia leczenia. W przypadku bisfosfonianów leczenie po 2 latach kontynuowało tylko 28% kobiet stosujących bisfosfoniany doustne i 23% przyjmujących bisfosfoniany dożylnie [10]. W Polsce liczba kobiet kontynuujących zalecone leczenie osteoporozy może być jeszcze mniejsza w związku z warunkami refundacji denosumabu. Wyniki innych badań populacyjnych potwierdzają fakt, że po roku do 50% kobiet kontynuuje leczenie osteoporozy [11], a 30–50% pacjentów nie przyjmuje leków zgodnie z zaleceniami [12]. Istotne jest zatem szukanie nowych opcji terapeutycznych, które będą bardziej akceptowalne przez pacjentów i zwiększą ich adherence i compliance.

MIKROBIOM CZŁOWIEKA

Organizmy ludzkie są zasiedlane przez 100 trylionów bakterii, grzybów i wirusów tworzących różnorodny ekosystem nazywany mikrobiomem. Mikrobiom składa się z genów tych komórek. Przewód pokarmowy zawiera największą liczbę mikroorganizmów, które wpływają na odżywianie, metabolizm i funkcję układu odpornościowego człowieka. Liczba drobnoustrojów jelitowych jest ogromna i nieznacznie przekracza całkowitą liczbę komórek w ludzkim ciele [13]. Skład mikroflory jelit ma ogromny wpływ na stan odporności gospodarza. Zawiera pro- i przeciwzapalne produkty, które modulują odpowiedzi immunologiczne i wpływają na utrzymanie funkcji bariery jelitowej [14, 15].

Zależnie od roli w utrzymaniu zdrowia, ludzkie mikroorganizmy jelitowe można

podzielić na pożyteczne, szkodliwe i neutralne. Zarówno czynniki środowiskowe, jak i gospodarz mogą kształtować skład i strukturę organizmów jelitowych. Do czynników środowiskowych wpływających na mikroflorę jelitową należą: dieta, styl życia, higiena, leczenie antybiotykami i przyjmowanie probiotyków [16–19]. Wpływ diety i antybiotyków na mikroflorę jelitową zależy również od podłoża genetycznego [20]. Płeć oraz wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) to również czynniki decydujące o różnorodności gatunków mikrobiomu jelitowego [21].

MIKROBIOM JELITOWY A METABOLIZM KOSTNY

Mikrobiota jelitowa reaguje na metabolizm kostny w 3 mechanizmach: poprzez układ odpornościowy, układ hormonalny i poprzez wpływ na wchłanianie wapnia.

Wyniki badań ostatnich lat wykazały ścisły związek między układem odpornościowym a metabolizmem kości, prowadząc do rozwoju „osteoinmunologii”, która podkreśla rolę czynników biorących udział w mechanizmach odpornościowych w modulowaniu przebudowy kości [22]. Kolejnym ważnym regulatorem metabolizmu kości oprócz układu odpornościowego są hormony. Mikrobiota jelitowa, która jest obecnie uważana za „narząd hormonalny” ludzkiego organizmu, może wchodzić w interakcję z układem hormonalnym, na przykład poprzez oś podwzgórze–przysadka–nadnercza, i wydelać hormony lub produkty podobne do hormonów w celu regulacji stężenia hormonów gospodarza, wpływając w ten sposób na stan zdrowia człowieka [23]. Mikrobiota reguluje też wchłanianie wapnia i witaminy D. Probiotyki mogą oddziaływać na przepuszczalność nabłonka jelit, co wpływa na parakomórkowy transport wapnia, oraz mogą zmieniać mikrośrodowisko jelitowe, pośrednio modulując metabolizm kostny [24].

WPŁYW MIKROBIOMU NA ROZWÓJ OSTEOPOROZY POMENOPAUZALNEJ

Odpowiedzi immunologiczne za pośrednictwem antygenów z mikroflory jelitowej



**Mikrobiota jelitowa
reaguje
na metabolizm kostny
w 3 mechanizmach:
poprzez układ
odpornościowy, układ
hormonalny i poprzez
wpływ na wchłanianie
wapnia**



**Odpowiedzi
immunologiczne
za pośrednictwem
antygenów z mikroflory
jelitowej odgrywają
kluczową rolę
w patogenezie
osteoporozy
pomenopauzalnej**

odgrywają kluczową rolę w patogenezie osteoporozy pomenopauzalnej. U osób zdrowych wzajemne oddziaływanie między mikroflorą jelitową, barierą nabłonkową jelit i układem odpornościowym gospodarza powoduje homeostazę. Stan zdrowia i wystarczający poziom estrogenów utrzymują homeostazę. U kobiet po menopauzie brak estrogenów zmienia skład i strukturę drobnoustrojów jelitowych, co wpływa na reakcje immunologiczne.

W przypadku leczenia osteoporozy pomenopauzalnej zastosowanie probiotyków zapobiega resorpcji kostnej i powoduje wzmocnienie bariery nabłonkowej jelit poprzez przywrócenie różnorodności biologicznej. Normalizuje też nieprawidłowe odpowiedzi immunologiczne gospodarza, a także ułatwia wchłanianie wapnia w jelitach i produkcję metabolitów estrogenopodobnych [25].

**SKUTECZNOŚĆ PROBIOTYKÓW W LECZENIU
OSTEOPOROZY**

W ostatnich latach opublikowano wiele badań wskazujących na korzyści wynikające z suplementacji probiotycznej w profilaktyce i leczeniu osteoporozy [26–29].

Dotychczasowe publikacje wykazujące skuteczność probiotyków w profilaktyce i leczeniu osteoporozy opierały się głównie na badaniach na zwierzętach.

W 2018 roku ukazała się publikacja opisująca wyniki badania kontrolnego z randomizacją przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby oceniającego skuteczność suplementacji *Lactobacillus reuteri* ATCCPTA 6475 w dawce 1×10^{10} CFU (jednostek tworzących kolonię) na dobę u 45 losowo wybranych kobiet w wieku 75–80 lat niespełniających kryteriów osteoporozy w badaniu densytometrycznym szyjki kości udowej i kręgosłupa (T-score $< -2,5$) w porównaniu z 45 chorymi w takiej samej grupie wiekowej, stosującymi placebo. Grupy badane były dobrze dobrane pod kątem cech wyjściowych, między innymi wzrostu, masy ciała, schorzeń współistniejących, aktywności fizycznej. Skuteczność *Lactobacillus reuteri* ATCCPTA

6475 oceniano na podstawie zmian w gęstości mineralnej kości piszczelowej (co jest niezależnym od FRAX ryzykiem złamania osteoporotycznego) oraz szyjki kości udowej i kręgosłupa po 12 miesiącach leczenia. Zmniejszenie całkowitej vBMD (volumetric bone mineral density) w dystalnej części kości piszczelowej była prawie o połowę mniejsze u kobiet przyjmujących *L. reuteri* 6475 niż u kobiet przyjmujących placebo. Nie zaobserwowano różnic w obserwowanych łagodnych działaniach niepożądanych między grupą leczoną a grupą przyjmującą placebo [30].

Kolejne wieloośrodkowe badanie z randomizacją, użyciem placebo w podwójnie ślepej próbie zostało opublikowane w czasopiśmie *Lancet Rheumatology* pod koniec 2019 roku. Jego wynik wykazał skuteczność stosowania probiotyku składającego się z 3 szczepów *Lactobacillus* (*Lactobacillus paracasei* DSM 13434, *Lactobacillus plantarum* DSM 15312 i *Lactobacillus plantarum* DSM 15313) w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej u kobiet. Badanie przeprowadzono u 249 zdrowych kobiet po menopauzie (z T-score niespełniającym kryteriów osteoporozy, czyli $> -2,5$), które nie przyjmowały HTZ. Czas ostatniej miesiączki wynosił ≤ 12 lat od włączenia do badania. Kobiety losowo przydzielono do następujących II grup: z zastosowaniem probiotyku oraz stosujących placebo. Skuteczność leczenia oceniano na podstawie różnicy w wartościach BMD ocenianej w kręgosłupie i końca bliższego kości udowej przed leczeniem i po 12 miesiącach leczenia w porównaniu z grupą placebo. Dodatkowo oceniono podgrupę kobiet, u których ostatnia miesiączka przed włączeniem do badania była w okresie krótszym niż 6 lat. Wykazano mniejszą utratę BMD w grupie kobiet przyjmującej probiotyk w porównaniu z placebo (średnia różnica 0,71%). Jeszcze lepsze efekty terapeutyczne probiotyku zaobserwowano w podgrupie kobiet, u których menopauza wystąpiła w okresie krótszym niż sześć lat od włączenia do badania, gdzie średnia różnica

Tabela 2. Szczepy probiotyczne wpływające na gęstość kości dostępne na polskim rynku

Szczep (y) probiotyczny (e)	Grupa badana	Skuteczna dawka	Nazwa handlowa	Postać/ Zawartość bakterii
<i>Lactobacillus paracasei</i> DSM 13434, <i>Lactobacillus plantarum</i> DSM 15312 i <i>Lactobacillus plantarum</i> DSM 15313	Osteoporoza pomenopauzalna	1×10^{10} CFU/dobę	Sanprobi Osteo	kaspułki/ 1×10^{10} CFU w kapsułce
<i>Lactobacillus reuteri</i> ATCCPTA 6475	Zdrowe kobiety	1×10^{10} CFU/dobę	BioGaia Protectis Baby	krople, tabletki /1 x 10^8 w 5 kroplach lub tabletkach

CFU (*colony forming units*) — jednostki tworzące kolonię bakterii

w BMD między grupą leczoną a grupą placebo wyniosła 1,08%. Objawy niepożądane były porównywalne w grupie stosującej probiotyk i grupie stosującej placebo [31].

PODSUMOWANIE

Osteoporoza dotyczy około 3 mln Polaków, natomiast leczy ją jedynie około 200 000 osób [32]. Długotrwałe korzyści z leczenia osteoporozy zależą od skuteczności danego leku oraz od dostosowywania się pacjenta do zaleceń lekarza i długotrwałości przyjmowania leków. Analiza dużej angielskiej populacji wykazała, że utrzymanie się dowolnej terapii na osteoporozę wyniosło 13,1% po 5 latach jej stosowania. W analizie specyficznej dla leku 64% pacjentów otrzymujących denosumab (podawanych podskórnie co 6 miesięcy) utrzymywało terapię po 24 miesiącach w porównaniu z 28% i 23% pacjentów przyjmujących doustnie lub dożylnie bisfosfoniany [33]. W polskich warunkach, kiedy denosumab jest refundowany u kobiet powyżej 60. roku życia dopiero po niepowodzeniu leczenia bisfosfonianami lub przeciwwskazaniem do ich stosowania lub udokumentowaną ich nietolerancją przewlekłe utrzymanie leczenia osteoporozy może dotyczyć jeszcze mniejszej grupy chorych. Stosowanie probiotyków może stanowić ważne uzupełnienie w profilaktyce i leczeniu osteoporozy ze względu na bardzo dobrą tolerancję stosowanego leczenia i udokumentowaną skuteczność. W Polsce są dostępne szczepy probiotyczne wpływające na gęstość

mineralną kości (tab. 2). Probiotyki zawierające bakterii *Lactobacillus*: *Lactobacillus paracasei* DSM 13434, *Lactobacillus plantarum* DSM 15312 i *Lactobacillus plantarum* DSM 15313 mają udokumentowaną skuteczność w hamowaniu postępu demineralizacji kości i mogą mieć zastosowanie w profilaktyce i leczeniu osteoporozy.

PIŚMIENNICTWO:

1. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2008; 19(4): 399–428, doi: [10.1007/s00198-008-0560-z](https://doi.org/10.1007/s00198-008-0560-z), indexed in Pubmed: [18266020](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18266020/).
2. Kanis JA, Harvey NC, McCloskey E, et al. Correction to: Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2020; 31(4): 797–798, doi: [10.1007/s00198-020-05297-0](https://doi.org/10.1007/s00198-020-05297-0), indexed in Pubmed: [32065251](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32065251/).
3. Lorenc R, Głuszko P, Franek E, et al. Zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie w s.c. Aktualizacja 2017. *Endokrynol Pol.* 2017; 60(supl.A).
4. <http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=40>.
5. Głuszko P, Tlustochowicz W. Choroby metaboliczne kości. Osteoporoza. In: Gajewski P, ed. *Interna Szczeklika. Medycyna Praktyczna*, Kraków 2019.
6. Hill C, Guarner F, Reid G, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014; 11(8): 506–514, doi: [10.1038/nrgastro.2014.66](https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.66), indexed in Pubmed: [24912386](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24912386/).
7. Xu X, Jia X, Mo L, et al. Intestinal microbiota: a potential target for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Bone Res.* 2017; 5: 17046, doi: [10.1038/boneres.2017.46](https://doi.org/10.1038/boneres.2017.46), indexed in Pubmed: [28983411](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28983411/).
8. Picca A, Ponziani FR, Calvani R, et al. Gut Microbial, Inflammatory and Metabolic Signatures in Older People with Physical Frailty and Sarcopenia: Results from the BIOSPHERE Study. *Nutrients.* 2019; 12(1), doi: [10.3390/nu12010065](https://doi.org/10.3390/nu12010065), indexed in Pubmed: [31887978](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31887978/).



Stosowanie probiotyków może stanowić ważne uzupełnienie w profilaktyce i leczeniu osteoporozy ze względu na bardzo dobrą tolerancję stosowanego leczenia i udokumentowaną skuteczność

9. <http://dziennikmz.mz.gov.pl/#/keywordbrowse/4>.
10. Morley J, Moayyeri A, Ali L, et al. Persistence and compliance with osteoporosis therapies among postmenopausal women in the UK Clinical Practice Research Datalink. *Osteoporosis International*. 2019; 31(3): 533–545, doi: [10.1007/s00198-019-05228-8](https://doi.org/10.1007/s00198-019-05228-8).
11. Siris ES, Selby PL, Saag KG, et al. Impact of osteoporosis treatment adherence on fracture rates in North America and Europe. *Am J Med*. 2009; 122(2 Suppl): S3–13, doi: [10.1016/j.amjmed.2008.12.002](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.12.002), indexed in Pubmed: [19187810](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19187810/).
12. Cramer JA, Amonkar MM, Hebborn A, et al. Compliance and persistence with bisphosphonate dosing regimens among women with postmenopausal osteoporosis. *Curr Med Res Opin*. 2005; 21(9): 1453–1460, doi: [10.1185/030079905X61875](https://doi.org/10.1185/030079905X61875), indexed in Pubmed: [16197664](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16197664/).
13. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biol*. 2016; 14(8): e1002533, doi: [10.1371/journal.pbio.1002533](https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002533), indexed in Pubmed: [27541692](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27541692/).
14. Tremaroli V, Bäckhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature*. 2012; 489(7415): 242–249, doi: [10.1038/nature11552](https://doi.org/10.1038/nature11552).
15. Sommer F, Bäckhed F. The gut microbiota—masters of host development and physiology. *Nat Rev Microbiol*. 2013; 11(4): 227–238, doi: [10.1038/nrmicro2974](https://doi.org/10.1038/nrmicro2974), indexed in Pubmed: [23435359](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23435359/).
16. Kashtanova DA, Popenko AS, Tkacheva ON, et al. Association between the gut microbiota and diet: Fetal life, early childhood, and further life. *Nutrition*. 2016; 32(6): 620–627, doi: [10.1016/j.nut.2015.12.037](https://doi.org/10.1016/j.nut.2015.12.037), indexed in Pubmed: [26946974](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26946974/).
17. Schmidt B, Mulder IE, Musk CC, et al. Establishment of normal gut microbiota is compromised under excessive hygiene conditions. *PLoS One*. 2011; 6(12): e28284, doi: [10.1371/journal.pone.0028284](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028284), indexed in Pubmed: [22164261](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22164261/).
18. Panda S, El khader I, Casellas F, et al. Short-term effect of antibiotics on human gut microbiota. *PLoS One*. 2014; 9(4): e95476, doi: [10.1371/journal.pone.0095476](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0095476), indexed in Pubmed: [24748167](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24748167/).
19. Shin JH, Sim M, Lee JY, et al. Lifestyle and geographic insights into the distinct gut microbiota in elderly women from two different geographic locations. *J Physiol Anthropol*. 2016; 35(1): 31, doi: [10.1186/s40101-016-0121-7](https://doi.org/10.1186/s40101-016-0121-7), indexed in Pubmed: [27955701](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27955701/).
20. Fujisaka S, Ussar S, Clish C, et al. Antibiotic effects on gut microbiota and metabolism are host dependent. *J Clin Invest*. 2016; 126(12): 4430–4443, doi: [10.1172/JCI86674](https://doi.org/10.1172/JCI86674), indexed in Pubmed: [27775551](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27775551/).
21. Haro C, Rangel-Zúñiga O, Alcalá-Díaz J, et al. Intestinal Microbiota Is Influenced by Gender and Body Mass Index. *PLOS ONE*. 2016; 11(5): e0154090, doi: [10.1371/journal.pone.0154090](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154090).
22. Crotti TN, Dharmapatri AA, Alias E, et al. Osteoimmunology: Major and Costimulatory Pathway Expression Associated with Chronic Inflammatory Induced Bone Loss. *J Immunol Res*. 2015; 2015: 281287, doi: [10.1155/2015/281287](https://doi.org/10.1155/2015/281287), indexed in Pubmed: [26064999](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26064999/).
23. Neuman H, Debelius JW, Knight R, et al. Microbial endocrinology: the interplay between the microbiota and the endocrine system. *FEMS Microbiol Rev*. 2015; 39(4): 509–521, doi: [10.1093/femsre/fuu010](https://doi.org/10.1093/femsre/fuu010), indexed in Pubmed: [25701044](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25701044/).
24. Weaver CM. Diet, gut microbiome, and bone health. *Curr Osteoporos Rep*. 2015; 13(2): 125–130, doi: [10.1007/s11914-015-0257-0](https://doi.org/10.1007/s11914-015-0257-0), indexed in Pubmed: [25616772](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25616772/).
25. Xu X, Jia X, Mo L, et al. Intestinal microbiota: a potential target for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Bone Res*. 2017; 5: 17046, doi: [10.1038/boneres.2017.46](https://doi.org/10.1038/boneres.2017.46), indexed in Pubmed: [28983411](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28983411/).
26. Zhang J, Motyl KJ, Irwin R et al. Loss of bone and Wnt10b expression in male type 1 diabetic mice is blocked by the probiotic *L. reuteri*. *Endocrinology*. 2015; EN20151308.
27. Chiang SS, Pan TM. Antiosteoporotic effects of Lactobacillus-fermented soy skim milk on bone mineral density and the microstructure of femoral bone in ovariectomized mice. *J Agric Food Chem*. 2011; 59(14): 7734–7742, doi: [10.1021/jf2013716](https://doi.org/10.1021/jf2013716), indexed in Pubmed: [21668014](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21668014/).
28. Dar HY, Shukla P, Mishra PK, et al. inhibits bone loss and increases bone heterogeneity in osteoporotic mice via modulating Treg-Th17 cell balance. *Bone Rep*. 2018; 8: 46–56, doi: [10.1016/j.bonr.2018.02.001](https://doi.org/10.1016/j.bonr.2018.02.001), indexed in Pubmed: [29955622](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29955622/).
29. Collins FL, Rios-Arce ND, Schepper JD, et al. The Potential of Probiotics as a Therapy for Osteoporosis. *Microbiol Spectr*. 2017; 5(4), doi: [10.1128/microbiolspec.BAD-0015-2016](https://doi.org/10.1128/microbiolspec.BAD-0015-2016), indexed in Pubmed: [28840819](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28840819/).
30. Nilsson AG, Sundh D, Bäckhed F, et al. Lactobacillus reuteri reduces bone loss in older women with low bone mineral density: a randomized, placebo-controlled, double-blind, clinical trial. *J Intern Med*. 2018; 284(3): 307–317, doi: [10.1111/joim.12805](https://doi.org/10.1111/joim.12805), indexed in Pubmed: [29926979](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29926979/).
31. Jansson PA, Curiać D, Åhrén IL, et al. Probiotic treatment using a mix of three Lactobacillus strains for lumbar spine bone loss in postmenopausal women: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet Rheumatology*. 2019; 1(3): e154–e162, doi: [10.1016/s2665-9913\(19\)30068-2](https://doi.org/10.1016/s2665-9913(19)30068-2).
32. <http://naukawpolsce.pap.pl/aktualnosci/news%2C33209%2Cekspersi-osteoporoza-zaniedbany-problem-ktory-dotyczy-ok-3-mln-polakow.html>.
33. Morley J, Moayyeri A, Ali L, et al. Persistence and compliance with osteoporosis therapies among postmenopausal women in the UK Clinical Practice Research Datalink. *Osteoporos Int*. 2020; 31(3): 533–545, doi: [10.1007/s00198-019-05228-8](https://doi.org/10.1007/s00198-019-05228-8), indexed in Pubmed: [31758206](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31758206/).

Rola mikrobioty jelitowej w patofizjologii i profilaktyce różnych schorzeń układu pokarmowego

The role of intestinal microbiota in pathophysiology
and prevention of various gastrointestinal diseases

Michał Kukla^{1, 2}

¹Klinika Chorób Wewnętrznych i Geriatrii,
Collegium Medicum Uniwersytetu
Jagiellońskiego w Krakowie

²Zakład Endoskopii, Szpital Uniwersytecki
w Krakowie

STRESZCZENIE

W ostatnich latach coraz więcej wyników badań udowadnia, że mikrobiota jelitowa odgrywa zasadniczą rolę w patogenezie chorób wielu narządów. Właściwy skład ilościowy i jakościowy mikroorganizmów jelitowych, żyjących z gospodarzem w stanie symbiozy — czyli eubioza, pozwala na utrzymanie stanu homeostazy.

W przypadku zmian mikrobioty wywołanych przez wiele czynników środowiskowych oraz zależnych od gospodarza dochodzi do rozwoju dysbiozy, która może objawiać się w postaci zaburzeń funkcji przewodu pokarmowego, ale także układu nerwowego i oddechowego, zaburzeń metabolicznych czy zwiększonej podatności na zakażenia.

Dlatego tak ważne jest utrzymanie prawidłowej mikrobioty jelitowej. Oprócz odpowiedniej diety, zdrowego stylu życia, unikania zbędnych leków pomocne jest stosowanie probiotyków. Terminem tym określa się zespół żywych mikroorganizmów, które, podawane w odpowiednich ilościach, wywierają korzystny wpływ na zdrowie gospodarza i pozwalają na odnowienie prawidłowego składu ilościowego i jakościowego mikrobioty. Korzystne może być stosowanie ich wraz prebiotykami, czyli nieulegającymi trawieniu składnikami żywności, które stymulują wzrost i aktywność bakterii jelitowych.

W pierwszej części niniejszego artykułu omówiono mechanizm działania probiotyków przejawiający się wpływem na barierę jelitową, układ immunologiczny i aktywację enzymatyczną bakterii jelitowych. W dalszej części wyszczególniono choroby układu pokarmowego, zarówno infekcyjne, czynnościowe, jak i metaboliczne, w których korzystne okazało się stosowanie probiotyków. Opisano także w skrócie mechanizm korzystnego działania probiotyków w tych jednostkach chorobowych. Dodatkowo w tabeli, opartej na wytycznych *World Gastroenterology Organisation*, zestawiono większość dostępnych probiotyków i prebiotyków, z dokładnym opisem ich składu, dawkowaniem i wskazaniami

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Michał Kukla
Zakład Endoskopii, Szpital Uniwersytecki w Krakowie
ul. Jakubowskiego 2, 30-688 Kraków,
tel. + 48 12 400 1550
e-mail: kuklamich@poczta.onet.pl

Copyright © 2020 Via Medica
ISSN 1897-3590

do zastosowania (na podstawie przeprowadzonych badań) oraz nazwami dostępnych preparatów, w skład których wchodzi.

Forum Medycyny Rodzinnej 2020, tom 14, nr 2, 73–87

Słowa kluczowe: mikrobiota, probiotyk, prebiotyk, bariera jelitowa, dysbioza, eubioza

ABSTRACT

In recent years, a growing number of research papers prove that intestinal microbiota plays an essential role in the pathogenesis of many organ diseases. The proper quantitative and qualitative composition of intestinal microorganisms living with the host in a state of symbiosis, called eubiosis, allows maintenance of the state of homeostasis.

In the case of microbiota changes, which may be caused by many environmental and host-dependent factors, the state of dysbiosis develops, which may manifest itself in the form of not only gastrointestinal but also nervous, respiratory, and metabolic disorders, as well as increased susceptibility to infections.

That is why it is crucial to maintain proper intestinal microbiota. In addition to a proper diet, healthy lifestyle, and avoidance of unnecessary drugs, the use of probiotics is very helpful. The term 'probiotic' is used to describe a set of live microorganisms which, when administered in appropriate amounts, have a beneficial effect on the health of the host and allow the renewal of the correct quantitative and qualitative composition of the microbiota. Of positive impact is their use together with prebiotics, i.e. non-digestible food ingredients that stimulate the growth and activity of intestinal bacteria.

The first part of the following article discusses the mechanism of action of probiotics, manifesting itself in the effect on the intestinal barrier, immune system and enzymatic activation of intestinal bacteria. In the further part of the work, gastrointestinal diseases, both infectious, functional and metabolic, in which the use of probiotics proved favorable are mentioned. The mechanism of beneficial effects of probiotics in these disease entities is also briefly described. In addition, the table, based on the guidelines of the World Gastroenterology Organization, compares most of the probiotics and prebiotics available, with a detailed description on their composition, dosage and indications for use (based on the carried out tests), as well as the names of the specific formulations, containing them.

Forum Medycyny Rodzinnej 2020, tom 14, nr 2, 73–87

Key words: microbiota, probiotic, prebiotic, intestinal barrier, dysbiosis, eubiosis

WSTĘP

Bakterie zostały po raz pierwszy zaobserwowane w 1686 roku przez przyrodnika i przedsiębiorcę Antoniego van Leeuwenhoeka. Ich dobroczynny wpływ na zdrowie człowieka zauważyli jednak dopiero na przełomie XIX i XX wieku Louis Pasteur i Ilja Miecznikow. Rosyjski mikrobiolog i laureat Nagrody Nobla w dziedzinie medycyny

dowiodł, że spożywanie jogurtów i kefirów zawierających bakterie fermentacji mlekowej, w tym *Lactobacillus spp.* wpływa korzystnie na zdrowie, a także może być stosowane jako metoda bakteryjnej terapii zastępczej. Termin „probiotyk” został wprowadzony w 1965 roku przez Lilly i Stillwell [1], którzy określili go jako substancję lub organizm wpływający na równowagę mikroflory jelitowej. W 2001 roku

Schrezenmeir i de Vrese [2] określili probiotyk jako produkt zawierający wystarczającą ilość mikroorganizmów, które zmieniają mikroflorę i w ten sposób korzystnie wpływają na zdrowie. W toku badań naukowych w XX wieku okazało się, że modyfikować jego mikroflorę mogą nie tylko bakterie dostarczane do organizmu, ale także niektóre substancje zwane prebiotykami. W 1995 roku Gibson i Roberfroid [3] wprowadzili koncepcję probiotyku i zdefiniowali go jako nieulegający trawieniu składnik żywności, który korzystnie wpływa na gospodarza poprzez selektywne stymulowanie wzrostu i/lub aktywności jednej lub ograniczonej liczby bakterii w okrężnicy. Z kolei na przełomie XX i XXI wieku amerykański genetyk, mikrobiolog, a także noblista Jashua Lederberg określił mikrobom jako ogół mikroorganizmów (bakterii, grzybów, itd.) występujących w danym środowisku (np. w jelicie człowieka) [4]. Obecnie termin mikrobom jest rozumiany jako zbiór genów reprezentowanych przez mikrobiotę. Z kolei określenie „mikrobiota” to właśnie ogół mikroorganizmów występujących w danym środowisku i często jest ono używane zamiennie ze słowem „mikroflora” [5].

Początek XXI wieku przyniósł niespodziewany rozwój badań nad wykorzystaniem probiotyków i prebiotyków w medycynie. Liczba odkrywanych, badanych i wykorzystywanych w leczeniu substancji i szczepów bakterii jest ogromna. Autorzy niniejszej pracy postarają się przedstawić najnowsze doniesienia ze świata nauki (poparte wynikami badań doświadczalnych, klinicznych, metaanalizami, a także rekomendacjami światowych i polskich towarzystw naukowych) na temat wykorzystania ich w najczęściej spotykanych jednostkach chorobowych w praktyce lekarzy rodzinnych.

PODSTAWOWA ROLA PROBIOTYKÓW

1. Funkcja metaboliczna — polega na rozkładaniu i fermentacji niestrawionych resztek pokarmowych. Mikrobiota jest odpowiedzialna za produkcję krótkołańcuchowych

kwasów tłuszczowych (SCFAs, *short chain fatty acids*), które stanowią dodatkowe źródło energii. Podstawowe SCFAs to kwas octowy, kwas propionowy, kwas masłowy. Kwas octowy bierze udział w lipogenezie, kwas propionowy reguluje glukoneogenezę, a kwas masłowy jest źródłem energii dla komórek jelita (kolonocytów i enterocytów), przez co umożliwia prawidłową regenerację nabłonka jelitowego i zachowanie jego integralności. Ponadto mikrobiota wytwarza witaminę K i witaminy z grupy B.

2. Funkcja troficzna, jak wspomniano, polega na utrzymaniu ciągłości nabłonka, poprzez dostarczenie energii w postaci kwasu masłowego i zapewnienie homeostazy układu immunologicznego.
3. Funkcja ochronna (immunologiczna) — polega na ochronie przed patogenami, hamuje ich rozwój dzięki obecności kwasu mlekowego, SCFAs, nadtlenu wodoru, bakteriocyn, a także konkurowanie o składniki pokarmowe oraz miejsce zasiedlania na powierzchni błony śluzowej jelita. Mikrobiota wchodzi w skład bariery jelitowej i ma zasadnicze znaczenie w jej właściwym funkcjonowaniu.

MECHANIZMY DZIAŁANIA PROBIOTYKÓW

■ Wpływ na barierę jelitową

Bariera jelitowa oddziela środowisko zewnętrzne (światło jelita) od wnętrza organizmu. Pierwszą warstwą bariery, licząc od światła jelita, są mikrobiologiczna flora jelitowa oraz warstwa śluzowa. Warunkiem, aby szczep drobnoustrojów mógł być nazywany probiotykiem, jest posiadanie zdolności adhezji (przylegania) do komórek błony śluzowej gospodarza [6]. Ta zdolność jest konieczna, aby mógł on pobudzać mechanizmy immunologiczne i być antagonistą w stosunku do bakterii patogennych [7, 8]. Wykazano, że kilka białek *Lactobacillus* promuje tą adhezję [9] poprzez wytwarzanie adhezyn powierzchniowych, które ułatwiają przyłączenie do



Probiotyk to produkt zawierający wystarczającą ilość mikroorganizmów, które zmieniają mikroflorę i w ten sposób korzystnie wpływają na zdrowie



Warunkiem tego, by szczep drobnoustrojów mógł być nazywany probiotykiem, jest posiadanie zdolności adhezji (przylegania) do komórek błony śluzowej gospodarza



Dzięki bliskości układu komórek, układu odpornościowego i białek transportowych bakterie probiotyczne wpływają na wiele szlaków związanych z prawidłową reakcją układu odpornościowego

warstwy śluzowej [10]. Komórki nabłonkowe jelit wydzielają mucynę, aby uniknąć adhezji bakterii chorobotwórczych [11]. Drobnoustroje probiotyczne wykazują zdolność stymulacji ekspresji i wydzielania mucyny przez komórki kubkowe nabłonka (*goblet cells*), co dodatkowo wpływa na podniesienie zdolności ochronnych komórek nabłonkowych [12]. Kolejnym elementem bariery jest pojedyncza warstwa komórek nabłonkowych utworzona głównie przez enterocyty. W warstwie tej znajdują się wspomniane już komórki kubkowe, a także komórki Panetha syntetyzujące defensyny, komórki enterochromatofilne uwalniające hormony i neuropeptydy oraz komórki M wychytujące antygeny ze światła jelita. Integralność tej warstwy zapewniają ściśle złącza międzykomórkowe zbudowane z 4 białek: kładyn, okładyn, białek adhezyjnych i triceluliny. Pod warstwą komórek nabłonkowych znajduje się blaszka właściwa zawierająca tkankę limfatyczną, łączną oraz układ nerwowy.

■ Pobudzenie układu odpornościowego

Dzięki bliskości układu komórek, układu odpornościowego i białek transportowych bakterie probiotyczne wpływają na wiele szlaków związanych z prawidłową reakcją układu odpornościowego. W zależności od szczepu hamują aktywność jądrowego czynnika transkrypcyjnego (NFκB, *nuclear factor-κB*), a tym samym zmniejszają wydzielanie cytokin prozapalnych. Stymulują także jego transport do jądra komórkowego i zwiększają aktywność określonych genów [13]. Kombinacje szczepów *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus acidophilus* wywołują z kolei zmiany w kaskadach sygnałowych szlaku kinazy aktywowanej mitogenami (MAPK, *mitogen-activated protein kinase*), które hamowały niepożądane i szkodliwe działanie cytokin prozapalnych interferonu gamma (IFN-γ, *interferon gamma*) i czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF-α, *tumor necrosis factor alpha*). Wydaje się, że stwarza to możliwość wykorzystania ich w chorobach ze wzmożoną

odповідzią zapalną [14]. Najbardziej przebadanym szlakiem odpowiedzi sygnałowej układu opornościowego jest szlak receptora aktywowanego przez proliferatory peroksy-somów gamma (PPAR-γ, *peroxisome proliferator-activated receptor gamma*). Zwiększona przez probiotyki ekspresja tego receptora zmniejsza stan zapalny [15]. Aktywują go także krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe SCFAs powstające w wyniku fermentacji prebiotyków i włókien węglowodanowych prowadzonej przez drobnoustroje mikrobioty jelitowej [16]. Wykazano także obniżone stężenie PPAR-γ u chorych na cukrzycę typu 2. W badaniach na szczurach udowodniono, że podanie szczepu probiotycznego *Lactobacillus reuteri* GMNL-263 zwiększa stężenie tego receptora, tym samym zmniejszając insulinoporność oraz stopień stłuszczenia wątroby [17].

Znany jest także wpływ bakterii probiotycznych na poszczególne typy komórek układu odpornościowego. Nie w pełni dojrzałe komórki dendrytyczne są najczęściej pobudzane przez bakterie fermentacji mlekowej. Wytwarzają one cytokiny (m.in. interleukinę 12 [IL-12]), które aktywują inne komórki układu odpornościowego między innymi komórki NK (*natural killers*). Te z kolei przez wytwarzanie IFN-γ pobudzają limfocyty Th1. Szczególne właściwości w tej kwestii przypisuje się *Lactobacillus acidophilus* [18]. Bakterie probiotyczne oraz bakterie stanowiące naturalną mikrobiotę jelit wpływają także na różnicowanie się i utrzymanie równowagi wśród populacji limfocytów T regulatorowych, w tym limfocytów Th3, TR1, limfocytów T CD4+CD25+ oraz limfocytów Tγδ. Poprzez wpływ na populację limfocytów T, probiotyki wykazują działanie przeciwzapalne, przyczyniając się do hamowania nieprawidłowo ukierunkowanej odpowiedzi immunologicznej [19]. Nie bez wpływu na działanie probiotyków pozostają limfocyty B. Są one pobudzane do zwiększonego wydzielania immunoglobulin klasy IgA, które są obecne w błonie śluzowej przewodu pokarmowego, a także wydzielane do światła jelita [20].

■ Aktywność enzymatyczna bakterii

Aktywność enzymatyczna bakterii probiotycznych w świetle jelita odgrywa ogromną rolę. *Lactobacillus* i *Bifidobacteria* wykazują ponad 20 jak dotąd zbadanych aktywności enzymatycznych. Dodanie do diety *Bifidobacterium longum* przyczynia się do zmiany aktywności mikrobioty poprzez obniżenie aktywności β -glukuronidazy, która hamuje nieprawidłowe tworzenie się krypt, co jest jednym z pierwszych etapów rozwoju raka jelita grubego [21].

Poza tym probiotyki oddziałują z kwasami żółciowymi w świetle jelita, modyfikując ich metabolizm, a tym samym wpływając na wchłanianie cholesterolu. Hydrolaza soli kwasów żółciowych (BSH, *Bile Salt Hydrolase*) jest enzymem wytwarzanym przez kilka gatunków bakterii bytujących w przewodzie pokarmowym i przez bakterie wchodzące w skład większości znanych probiotyków. Enzym ten może uczestniczyć w pierwszej reakcji dekonjugacji soli kwasów żółciowych [22, 23]. Biorąc pod uwagę to korzystne działanie bakterii produkujących BSH, aktywność BSH została uwzględniona w wytycznych Organizacji Narodów Zjednoczonych do spraw Wyżywienia i Rolnictwa (FAO, *Food and Agriculture Organization*) oraz Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) dotyczących oceny probiotyków [24]. Enzymatyczna dekonjugacja kwasów żółciowych przez probiotyczny BSH została uznana za jeden z głównych mechanizmów działania hipocholesterolemicznego przypisywanego probiotykom [25, 26].

ZASTOSOWANIE PROBIOTYKÓW I PREBIOTYKÓW W WYBRANYCH JEDNOSTKACH CHOROBYCH

■ Biegunka poantybiotykowa

Biegunka poantybiotykowa jest definiowana jako zespół objawów występujący w trakcie lub do 2 miesięcy po zakończeniu terapii lekami przeciwbakteryjnymi. Wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego (ACG, *American College of*

Gastroenterology) z 2016 roku zalecają stosowanie probiotyków u dorosłych, jednak nie rekomendują konkretnego szczepu [27]. Światowa Organizacja Gastroenterologiczna (WGO, *World Gastroenterology Organisation*) w wytycznych z 2017 roku w prewencji biegunki zaleca kilkanaście różnych szczepów bakterii zarówno w leczeniu ambulatoryjnym, jak i szpitalnym [28]. Zalecenia przedstawiono w tabeli 1.

■ Rzekomobłoniaste zapalenie jelit

Rzekomobłoniaste zapalenie jelit to najczęstsza przyczyna biegunek nabywana przez osoby hospitalizowane. Jest wywoływane przez zakażenie Gram-dodatnią laseczką *Clostridium difficile*, do którego dochodzi głównie z powodu stosowania antybiotyków. Choroba stanowi następstwo zaburzeń fizjologicznej mikrobioty jelita grubego. Jej przyczyną jest spożycie przetrwalników *C. difficile*, które „kiełkują” w jelicie grubym — namnażając się i uwalniając toksyny, powodują biegunkę i uszkodzenie ściany jelita. W zapobieganiu pomaga zachowanie higieny przez pacjentów, a także personel medyczny. Istotne jest także zapobieganie nawrotom choroby poprzez ograniczenie stosowania antybiotyków, szczególnie z grupy cefalosporyn III generacji, fluorochinolonów i klindamycyny. Stosowanie probiotyków w prewencji zakażenia do 2016 roku nie było zalecane. Dopiero w wytycznych Europejskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci (ESPGHAN, *European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition*) [78] określono warunkowe zalecenie użycia *Saccharomyces boulardii* u dzieci. W 2017 roku WGO wydało zalecenia dla osób dorosłych stosowania kilkunastu szczepów, co zostało poparte badaniami naukowymi (tab. 1) [28].

■ Infekcja *Helicobacter pylori*

Infekcja *Helicobacter pylori* powoduje u ludzi przewlekłe aktywne zapalenie błony śluzowej żołądka, które może prowadzić do



Biegunka poantybiotykowa jest definiowana jako zespół objawów występujący w trakcie lub do 2 miesięcy po zakończeniu terapii lekami przeciwbakteryjnymi



Rzekomobłoniaste zapalenie jelit to najczęstsza przyczyna biegunek nabywana przez osoby hospitalizowane

Tabela 1. Zmodyfikowane wytyczne Światowej Organizacji Gastroenterologicznej (WGO) [28] dotyczące zastosowania probiotyków i prebiotyków w wybranych jednostkach chorobowych układu pokarmowego

Szczep probiotyczny, prebiotyki, synbiotyki	Dawka	Prace naukowe potwierdzające działanie	Komentarz	Polski preparat	
Biegunka poantybiotykowa					
Jogurt <i>Lactobacillus casei</i> DN114, <i>L. bulgaricus</i> i <i>Streptococcus thermophilus</i>	≥ 10 ¹⁰ CFU raz dziennie	[29]	Profilaktyka u chorych hospitalizowanych i leczonych ambulatoryjnie	Jogurt Actimel	
<i>Lactobacillus acidophilus</i> CL1285 i <i>L. casei</i> (Bio-K+ CL1285)	≥ 10 ¹⁰ CFU raz dziennie	[29]		Bio-K plus	
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	10 ¹⁰ CFU dwa razy dziennie	[29]		Dicoflor*, LoG-Gic60*, Floractin*, Floridral*	
<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745	5 × 10 ⁹ CFU/kapsułka albo 250 mg dwa razy dziennie	[29, 30]	Profilaktyka u chorych hospitalizowanych	Enterol	
<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	1 × 10 ⁸ CFU dwa razy dziennie	[31]		BioGaia Gastrus*	
<i>Lactobacillus acidophilus</i> NCFM, <i>L. paracasei</i> Lpc-37, <i>Bifidobacterium lactis</i> Bi-07, <i>B. lactis</i> Bi-04	3 × 10 ¹⁰ CFU	[32]		Swanson EpicPro 25*, Lactostad*	
<i>Bifidobacterium bifidum</i> W23, <i>B. lactis</i> W18, <i>B. longum</i> W51, <i>Enterococcus faecium</i> W54, <i>Lactobacillus acidophilus</i> W37 and W55, <i>L. paracasei</i> W72, <i>L. plantarum</i> W62, <i>L. rhamnosus</i> W71, and <i>L. salivarius</i> W24	2,5 × 10 ⁹ CFU dwa razy dziennie	[33]		Sanprobi Barrier*	
Biegunka spowodowana zakażeniem <i>Clostridium difficile</i>					
<i>Lactobacillus acidophilus</i> CL1285 + <i>L. casei</i> LBC80R	5 × 10 ¹⁰ CFU raz dziennie i 4–10 × 10 ¹⁰ CFU raz dziennie	[34]	Zmniejszenie ilości kolonii <i>Clostridium difficile</i> u zdrowych dorosłych bez biegunki	Bio-K plus	
Jogurt with <i>Lactobacillus casei</i> DN114 + <i>L. bulgaricus</i> + <i>Streptococcus thermophilus</i>	10 ⁷ –10 ⁸ CFU dwa razy dziennie	[35]		Jogurt Actimel	
<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745	5x10 ⁹ CFU/kapsułka albo 250 mg dwa razy dziennie	[35]		Enterol	
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> HN001 + <i>L. acidophilus</i> NCFM	10 ⁹ CFU raz dziennie	[36]		Once Daily Prenatal*, Swanson <i>L. reuteri</i> plus*	
<i>Lactobacillus acidophilus</i> + <i>Bifidobacterium bifidum</i> (Cultech strains)	2 × 10 ¹⁰ CFU raz dziennie	[37]		Brak preparatu dostępnego na rynku polskim	
Oligofruktoza	4 g trzy razy dziennie	[38]	Redukcja działań niepożądanych związanych z terapią pierwszej linii	Oligofruktoza	
Infekcja <i>Helicobacter pylori</i>					
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	6 × 10 ⁹ CFU dwa razy dziennie	[39]		Redukcja działań niepożądanych związanych z terapią	Dicoflor*, LoG-Gic60*, Floractin*, Floridral*
<i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> (DSM15954), <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	10 ⁸ –10 ¹⁰ CFU dwa razy dziennie	[40]		Redukcja działań niepożądanych związanych z terapią	Ido Form Kid*
<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	1 × 10 ⁸ CFU trzy razy dziennie	[41]		Redukcja działań niepożądanych związanych z terapią lewofloksacyną	BioGaia Gastrus*
Mieszanka <i>Lactobacillus acidophilus</i> + <i>L. bulgaricus</i> + <i>Bifidobacterium bifidum</i> + <i>Streptococcus thermophilus</i> + <i>galacto-oligosaccharides</i>	5 × 10 ⁸ CFU + 1 × 10 ⁹ CFU dwa razy dziennie	[42]	Pozytywnie wpływa na współpracę z pacjentem w terapii sekwencyjnej	Swanson Ultimate 16*, Swanson Epic Pro*	

→

Tabela 1 cd. Zmodyfikowane wytyczne Światowej Organizacji Gastroenterologicznej (WGO) [28] dotyczące zastosowania probiotyków i prebiotyków w wybranych jednostkach chorobowych układu pokarmowego

Szczep probiotyczny, prebiotyk, synbiotyki	Dawka	Prace naukowe potwierdzające działanie	Komentarz	Polski preparat
<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Streptococcus faecalis</i> , <i>Bacillus subtilis</i>	5×10^6 CFU, $2,5 \times 10^6$ CFU, 5×10^3	[43]	Zwiększenie skuteczności eradykacji w terapii pierwszej linii	Brak preparatu dostępnego na rynku polskim
<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745	5×10^9 CFU/kapsułka albo 250 mg dwa razy dziennie	[39]	Redukcja działań niepożądanych związanych z terapią	Enterol
Kefir	250 ml dwa razy dziennie	[44]		Produkt spożywczy
<i>Bacillus clausii</i> (Szczep <i>enterogermina</i>)	2×10^9 zarodników trzy razy dziennie	[45]		Normabiotic*
<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938, <i>L. reuteri</i> ATCC 6475	1×10^8 CFU dwa razy dziennie	[46, 47]		BioGaia Gastrus
Niepowiktana objawowa choroba uchyłkowa jelita grubego				
<i>Lactobacillus casei</i> podgatunek DG	24 miliardy żywych liofilizowanych bakterii dziennie	[48]	Zmniejszenie objawów	Brak preparatu dostępnego na rynku polskim
<i>Lactobacillus paracasei</i> B21060	5×10^9 CFU raz dziennie	[49]		Brak preparatu dostępnego na rynku polskim
Zespół jelita nadwrażliwego				
<i>Bifidobacterium bifidum</i> MIMBb75	1×10^9 CFU raz dziennie	[50]	Poprawa w zakresie objawów ogólnych IBS i jakości życia	Brak preparatu dostępnego na rynku polskim
<i>Lactobacillus plantarum</i> 299v (DSM 9843)	1×10^{10} CFU raz dziennie	[51, 52]	Zmniejszenie dolegliwości bólowych jamy brzusznej	Sanprobi IBS
<i>Escherichia coli</i> DSM17252	10^7 CFU trzy razy dziennie	[52]		Symbioflor 2
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> NCIMB 30174, <i>L. plantarum</i> NCIMB 30173, <i>L. acidophilus</i> NCIMB 30175, and <i>Enterococcus faecium</i> NCIMB 30176.	1×10^{10} CFU	[53]	Poprawa w IBS score, głównie w zakresie dolegliwości bólowych jamy brzusznej i rytmu wypróżnień	Brak preparatu dostępnego na rynku polskim
<i>Bacillus coagulans</i> i fruktooligosacharydy	15×10^7 CFU trzy razy dziennie	[54]	Zmniejszenie bólu oraz nasilenia zaparć	DiflosChoco*
<i>Lactobacillus animalis</i> subsp. <i>lactis</i> BB-12®, <i>L. acidophilus</i> LA-5®, <i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> LBY-27, <i>Streptococcus thermophilus</i> STY-31	4 miliardy CFU dwa razy dziennie	[55]	Zmniejszenie dolegliwości bólowych jamy brzusznej i wzdęć	Probio-Lac PLUS*
<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745	5×10^9 CFU/kapsułka albo 250 mg dwa razy dziennie	[56]	Poprawa IBS score w zakresie jakości życia	Enterol
<i>Bifidobacterium infantis</i> 35624	10^8 CFU raz dziennie	[57, 58]	Poprawa w zakresie objawów ogólnych IBS	Alflorex SYM-BIOSYS
<i>Bifidobacterium animalis</i> DN-173 010 w sfermentowanym mleku (wraz z <i>Streptococcus thermophilus</i> i <i>Lactobacillus bulgaricus</i>)	10^{10} CFU dwa razy dziennie	[59, 60]	Poprawa w zakresie jakości życia związanego ze stanem zdrowia w postaci zaparciowej IBS	Jogurt Activia*
<i>Lactobacillus acidophilus</i> SDC 2012, 2013	10^{10} CFU raz dziennie	[52, 61]		Brak preparatu dostępnego na rynku polskim

Tabela 1 cd. Zmodyfikowane wytyczne Światowej Organizacji Gastroenterologicznej (WGO) [28] dotyczące zastosowania probiotyków i prebiotyków w wybranych jednostkach chorobowych układu pokarmowego

Szczep probiotyczny, prebiotyk, synbiotyki	Dawka	Prace naukowe potwierdzające działanie	Komentarz	Polski preparat
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG, <i>L. rhamnosus</i> LC705, <i>Propionibacterium freudenreichii</i> subsp. <i>shermanii</i> JS DSM 7067, <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> Bb12 DSM 15954	10 ¹⁰ CFU raz dziennie	[52, 62]		Brak preparatu dostępnego na rynku polskim.
Krótkołańcuchowe fruktooligosacharydy	5 g dziennie	[63]		PreFlora fos*
Galaktooligosacharydy	3,5 g dziennie	[64]		Galaktomune* (okresowo dostępny w Polsce)
<i>Bacillus coagulans</i> GBI-30, 6086	2 × 10 ⁹ CFU raz dziennie	[65]		DiflosChoco*
<i>Pediococcus acidilactici</i> CECT 7483, <i>Lactobacillus plantarum</i> CECT 7484, <i>L. plantarum</i> CECT 7485	3–6 × 10 ⁹ CFU raz dziennie	[66]		Iribos 30
Choroby wątroby				
Encefalopatia wątrobowa				
Laktuloza	45–90 g dziennie	[67]		Laktulosum, Duphalac
Mieszanka zawierająca szczepy <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> i <i>Streptococcus salivarius</i> subsp. <i>thermophilus</i>	1 × 10 ⁸ CFU trzy razy dziennie	[68]	Pierwotna profilaktyka encefalopatii	VSL#3*, Vivomixx*
Mieszanka zawierająca szczepy <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> i <i>Streptococcus salivarius</i> subsp. <i>thermophilus</i>	1 × 10 ⁸ CFU trzy razy dziennie	[69, 70]	Wtórna profilaktyka encefalopatii	VSL#3*, Vivomixx*
Jogurt z <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Lactobacillus bulgaricus</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>bifidobacteria</i> , <i>L. casei</i>	340 g dziennie	[71]	Poprawa w zakresie minimalnej encefalopatii wątrobowej	Jogurt Actimel *
NAFLD				
Jogurt (<i>Lactobacillus bulgaricus</i> and <i>Streptococcus thermophilus</i>) wzbogacony o <i>L. acidophilus</i> La5 and <i>Bifidobacterium lactis</i> Bb12	300 g dziennie	[72]	Spadek aktywności aminotransferaz	Lidl Pilos - jogurt naturalny 2%
Mieszanka <i>Lactobacillus casei</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>B. longum</i> i <i>L. bulgaricus</i> + fruktooligosacharydy	10 ⁷ dwa razy dziennie (dawka minimalna)	[73, 74]	Spadek aktywności aminotransferaz oraz poprawa insulinooporności i wyników pomiarów sztywności wątroby w elastografii	Swanson Ultimate 16*, Swanson Epic Pro*
<i>Lactococcus lactis</i> Rosell®- 1058, <i>Lactobacillus casei</i> Rosell®- 215, <i>Lactobacillus helveticus</i> Rosell®-52, <i>Bifidobacterium bifidum</i> Rosell®-71	1 × 10 ⁹ CFU raz dziennie	[23]	Spadek aktywności aminotransferaz oraz stężenia bilirubiny	Sanprobi 4Enteric*
NASH				
<i>Lactobacillus bulgaricus</i> i <i>Streptococcus thermophilus</i>	Tabletka zawierające 500 milionów bakterii dziennie	[75]	Spadek aktywności aminotransferaz	Laciflor Strong*
<i>Bifidobacterium longum</i> W11 + FOS	5000 milionów żywych bakterii	[76, 77]	Spadek aktywności aminotransferaz oraz poprawa w zakresie histopatologicznej klasyfikacji NASH	Trilac IBS*

Tabelę opracowano na podstawie wytycznych WGO na temat stosowania probiotyków i prebiotyków z lutego 2017 roku; *produkt zawierający niewłaściwą dawkę lub dodatek innych, nieujętych w wytycznych substancji/szczepów bakterii; CFU (*colony factor unit*) — jednostka określająca liczbę mikroorganizmów lub komórek; IBS (*irritable bowel syndrome*) — zespół jelita nadwrażliwego; FOS (*fructooligosaccharides*) — fruktooligosacharydy; NAFLD (*non-alcoholic fatty liver disease*) — niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby; NASH (*nonalcoholic steatohepatitis*) — niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby

choroby wrzodowej, zanikowego zapalenia błony śluzowej żołądka, raka gruczołowego żołądka, a także chłoniaka MALT. Leczenia wymagają wszystkie przypadki stwierdzonej infekcji. W najnowszych zaleceniach konsensusu z Maastricht V/Florencji z 2017 roku znajdują już swoje miejsce probiotyki, a także preparaty spożywcze [79]. Są one zalecane do zmniejszenia działań niepożądanych terapii eradycznej, a także zwiększają skuteczność eradycji (tab. 1).

■ Niepowikłana choroba uchyłkowa jelita grubego

Uchyłki jelita grubego to wypuklenia śluzówki i warstwy podśluzowej jelita powstające w miejscach zmniejszonego oporu. Stwierdza się je u 25–30% osób w grupie wiekowej 50–60 lat. Wraz z wiekiem odsetek osób z uchyłkami wzrasta. Jedynie u 20–30% osób dają one objawy wywołując chorobę uchyłkową jelita grubego. Charakteryzuje się ona dolegliwościami w obrębie jamy brzusznej (często nawracającymi, zlokalizowanymi głównie w lewym dolnym kwadrancie brzucha), wzdęciami i zmianą rytmu wypróżnień. Dolegliwości często łagodnieją po oddaniu stolca. Poza standardowymi metodami leczenia rekomendowane w zmniejszeniu dolegliwości są dwa szczepy probiotyków *Lactobacillus casei* podgatunek DG, *Lactobacillus paracasei* B21060, które niestety nie są dostępne jeszcze na polskim rynku (tab. 1). Udowodnione działanie w zapobieganiu zapaleniu uchyłków oraz przebiegu jego rokowania ma dieta bogata w błonnik rozpuszczalny [80]. Zalecenie stosowania go zarówno w bezobjawowej uchyłkowatości, jak i objawowej niepowikłanej chorobie uchyłkowej znalazło się w polskim konsensusie interdyscyplinarnym dotyczącym diagnostyki i leczenia choroby schyłkowej okrężnicy z 2015 roku. Zalecana obecnie dawka przez akademię żywienia oraz dietetyki (*Academy of Nutrition and Dietetics*) rekomenduje 25 gramów dziennie dla kobiet i 38 gramów dziennie dla mężczyzn [81]. Kolejny probiotykiem o udowodnionym

wpływie na przebieg choroby jest kwas mślowy. W badaniu klinicznym z randomizacją, z 2014 roku, stwierdzono, że podawanie 150 mg maślanu sodu dwa razy na dobę zmniejszyło istotnie uczucie dyskomfortu oraz dolegliwości bólowe w jamie brzusznej w stosunku do osób z grupy otrzymującej placebo [82]. Niestety, zbyt mała liczba doniesień nie pozwoliła dotychczas na umieszczenie go w żadnych światowych zaleceniach.

■ Zespół jelita nadwrażliwego

Zespół jelita nadwrażliwego (IBS, *irritable bowel syndrome*) to przewlekła choroba jelita cienkiego i grubego, w której nie obserwuje się zmian organicznych ani biochemicznych. Przyczyny jego występowania nie są do końca wyjaśnione. Do czynników odgrywających rolę w rozwoju tej choroby należą zaburzenia funkcji motorycznej jelit, nadwrażliwość trzewna, zaburzenia osi mózgowo-jelitowej, przebiecie biegunki infekcyjnej, dysbioza jelitowa. Choroba ta objawia się zaburzeniami rytmu wypróżnień (biegunki i/lub zaparcia), bólami brzucha, zmniejszeniem dolegliwości po oddaniu stolca. Objawy mają charakter przewlekły i nawrotowy. Zespół ten nie wpływa na skrócenie długości życia, ale znacząco pogarsza jego jakość. Bardzo dużo uwagi w badaniach naukowych poświęcono prebiotkom i probiotkom jako potencjalnym metodom leczenia IBS. Część zaleceń przedstawiono w tabeli 1.

■ Encefalopatia wątrobowa

Jest to zespół zaburzeń czynności ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu ciężkich ostrych lub przewlekłych chorób wątroby, prawdopodobnie w wyniku działań endogennych neurotoksyn, obecności fałszywych neuroprzekazników lub nadmiernej aktywacji układu GABA-ergicznego. Objawiają się zaburzeniami zachowania, nastroju, osobowości, czynności intelektualnych, świadomości i aktywności nerwowo-mięśniowej o różnym stopniu nasilenia. Można ją podzielić na minimalną (utajoną), wykrywaną

”
Zespół jelita nadwrażliwego to przewlekła choroba jelita cienkiego i grubego, w której nie obserwuje się zmian organicznych ani biochemicznych

jedynie za pomocą testów psychometrycznych, oraz jawną, dającą objawy w postaci epizodycznej (odwracalna) lub utrwaloną z objawami nawracającymi bądź utrzymującymi się stale. W leczeniu i prewencji od wielu lat zastosowanie ma prebiotyk laktuloza (beta-galaktozydofruktoza), który jest syntetycznym dwucukrem nieulegającym metabolizmowi w świetle przewodu pokarmowego (brak swoistych dwusachyrazów na błonie kosmków jelita cienkiego). W jelicie grubym związek ten jest rozkładany w procesie fermentacji przez beztlenowce (głównie *Bacteroides spp.*) do krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (kwasu mlekowego i octowego), które zmniejszają odczyn pH w świetle jelita. Zakwaszanie treści jelitowej sprzyja transformacji amoniaku do niewchłanianego z jelit jonu amonowego (NH_4^+), co w konsekwencji prowadzi do wzrostu wydalania ze stolcem azotu i obniżenia stężenia amoniaku we krwi. Pomocniczymi mechanizmami działania laktulozy są efekt przeczyszczający (biegunka osmotyczna) oraz modyfikacja mikrobioty jelitowej w kierunku zastępowania bakterii ureazododatnich bakteriami z rodziny *Lactobacillus* [34, 83]. W ostatnim czasie pojawiły się doniesienia odnośnie do stosowania mieszanek probiotycznych zawierających bakterie z wyżej wymienionej rodziny, a także produktów spożywczych je zawierających (tab. 1).



Termin NAFLD obejmuje proste niealkoholowe stłuszczenie wątroby oraz niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby

■ Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby

Termin NAFLD (*non-alcoholic fatty liver disease*) obejmuje proste niealkoholowe stłuszczenie wątroby (NAFL, *nonalcoholic fatty liver*) oraz niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (NASH, *nonalcoholic steatohepatitis*). Częstość występowania tego schorzenia znacznie wzrosła w ciągu ostatnich 30 lat i obecnie NAFLD jest najczęściej występującą chorobą wątroby w krajach rozwiniętych. Dotyka 6–35% dorosłych ludzi na świecie, a 17–46% w Europie. Ma to najpewniej związek ze stylem życia w krajach Europy Zachodniej i USA prowadzącym do coraz

częstszego występowania nadwagi i otyłości oraz ich licznych powikłań. Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby nierzadko współistnieje z zespołem metabolicznym lub jego poszczególnymi składowymi (nadciśnienie tętnicze, cukrzyca typu 2 lub nieprawidłowa tolerancja glukozy, hipertriglicerydemia, niskie stężenie cholesterolu frakcji HDL [*high-density lipoprotein*], zwiększony obwód talii). Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby może dawać niecharakterystyczne objawy, takie jak osłabienie, złe samopoczucie czy dolegliwości bólowe w prawej okolicy podżebrowej. Najczęściej jednak przebiega bezobjawowo. Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Badań nad Wątrobą (EASL, *European Association for the Study of the Liver*), Europejskiego Stowarzyszenia Badań nad Cukrzycą (EASD, *European Association for the Study of Diabetes*) i Europejskiego Stowarzyszenia na rzecz Badań nad Otyłością (EASO, *European Association for the Study of Obesity*) [84] definiują NAFLD jako obecność stłuszczenia w > 5% hepatocytów w badaniu histopatologicznym lub zawartość tłuszczu w wątrobie > 5,6% w protonowej spektroskopii rezonansu magnetycznego lub w rezonansie magnetycznym z kontrastowaniem fazowym, przy braku innych przyczyn uszkodzenia wątroby oraz dziennym spożyciu alkoholu < 30 g u mężczyzn i < 20 g u kobiet. W praktyce klinicznej często podejrzenie NAFLD wysuwa się na podstawie nieinwazyjnego badania, jakim jest ultrasonografia jamy brzusznej bądź podwyższonej aktywności transaminaz alaninowej i asparaginianowej oraz/lub gamma-glutamylotranspeptydazy w badaniach laboratoryjnych. Podstawową metodą leczenia NAFLD jest modyfikacja stylu życia: redukcja masy ciała, zwiększenie aktywności fizycznej, dieta ubogokaloryczna, śródziemnomorska, ograniczenie spożycia fruktozy i alkoholu. Do tej pory żaden lek nie jest oficjalnie zarejestrowany do leczenia NASH, choć skuteczność kilku substancji potwierdzono wstępnie w badaniach klinicznych. Są to: pioglitazon, rozyglitazon, witamina E,

n-3 wielonienasycone kwasy tłuszczowe (PUFA, *polyunsaturated fatty acids*), kwasu ursodeoksycholowego, niezbędne fosfolipidy (EPL, *essential phospholipids*). Badanie ukierunkowano także na użycie probiotyków w leczeniu NALFD. Przeprowadzono je w grupie osób otyłych, wyniki potwierdziły, że ich mikrobom znacznie różni się od osób z prawidłową masą ciała [85]. Wątroba jako pierwszy narząd na drodze krwi z przewodu pokarmowego jest najbardziej narażona na groźne produkty pochodzenia bakteryjnego. Jednym z nich jest lipopolisacharyd (LPS) — substancja prozapalna wytwarzana przez patogeny jelitowe. U osób z NAFLD znacznie częściej obserwuje się zwiększoną przepuszczalność bariery jelitowej, a tym samym więcej LPS dociera do wątroby, nasilając w niej stan zapalny [23, 86]. Znaczny spadek liczebności szczepów probiotycznych bakterii z rodziny *Bifidobacterium* oraz wzrost organizmów z grupy *Firmicutes* powoduje wytwarzanie ligandów dla receptorów TLR, a głównie dla TLR4 za pośrednictwem których dochodzi do wytwarzania TNF- α i IL-1 β . Powodują one nasilenie procesu zapalnego w wątrobie. Okazuje się również, że probiotyki mogą dostarczać ligandów dla receptorów TLR, przy czym efektem nie jest produkcja czynników prozapalnych, lecz przeciwzapalnych cytokin, na przykład IL-10 [29]. Nowe wytyczne WGO z 2017 roku zalecają użycie probiotyków w NAFLD i NASH (tab. 1).

WNIOSEK

W ostatnich latach wiedza o znaczeniu mikrobioty jelitowej ludzkiego organizmu znacznie się poszerzyła. Nowa badania i próby kliniczne pokazują coraz ciekawszy wpływ namnożonych w laboratoriach probiotyków na organizm człowieka. Niestety, wydaje się, że przyjdzie poczekać jeszcze kilka lat, zanim mechanizmy działania odkrytych bakterii zostaną w pełni zrozumiane, a skład ludzkiej mikrobioty całkowicie poznany. Do tego czasu należy korzystać ze sprawdzonych, przebadanych szczepów o udokumentowanym pozytywnym wpływie na organizm.

PIŚMIENNICTWO:

1. Lilly DM, Stillwell RH. Probiotics: Growth-Promoting Factors Produced by Microorganisms. *Science*. 1965; 147(3659): 747–748, doi: [10.1126/science.147.3659.747](https://doi.org/10.1126/science.147.3659.747), indexed in Pubmed: [14242024](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14242024/).
2. Schrezenmeir J, de Vrese M. Probiotics, prebiotics, and synbiotics—approaching a definition. *Am J Clin Nutr*. 2001; 73(2 Suppl): 361S–364S, doi: [10.1093/ajcn/73.2.361s](https://doi.org/10.1093/ajcn/73.2.361s), indexed in Pubmed: [11157342](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11157342/).
3. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr*. 1995; 125(6): 1401–1412, doi: [10.1093/jn/125.6.1401](https://doi.org/10.1093/jn/125.6.1401), indexed in Pubmed: [7782892](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7782892/).
4. Lederberg J, McCray AT. Ome sweet ,omics – a genealogical treasury of words. *The Scientist*. 2001; 15(7): 8.
5. Whiteside SA, Razvi H, Dave S, et al. The microbiome of the urinary tract—a role beyond infection. *Nat Rev Urol*. 2015; 12(2): 81–90, doi: [10.1038/nrurol.2014.361](https://doi.org/10.1038/nrurol.2014.361), indexed in Pubmed: [25600098](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25600098/).
6. Bermudez-Brito M, Plaza-Díaz J, Muñoz-Quezada S, et al. Probiotic mechanisms of action. *Ann Nutr Metab*. 2012; 61(2): 160–174, doi: [10.1159/000342079](https://doi.org/10.1159/000342079), indexed in Pubmed: [23037511](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23037511/).
7. Plaza-Díaz J, Ruiz-Ojeda FJ, Gil-Campos M, et al. Immune-Mediated Mechanisms of Action of Probiotics and Synbiotics in Treating Pediatric Intestinal Diseases. *Nutrients*. 2018; 10(1), doi: [10.3390/nu10010042](https://doi.org/10.3390/nu10010042), indexed in Pubmed: [29303974](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29303974/).
8. Yadav AK, Tyagi A, Kumar A, et al. Adhesion of lactobacilli and their anti-infectivity potential. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017; 57: 2042–2056.
9. Van Tassel ML, Miller MJ. Lactobacillus adhesion to mucus. *Nutrients*. 2011; 3(5): 613–636, doi: [10.3390/nu3050613](https://doi.org/10.3390/nu3050613), indexed in Pubmed: [22254114](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22254114/).
10. Buck BL, Altermann E, Svingerud T, et al. Functional analysis of putative adhesion factors in *Lactobacillus acidophilus* NCFM. *Appl Environ Microbiol*. 2005; 71(12): 8344–8351, doi: [10.1128/AEM.71.12.8344-8351.2005](https://doi.org/10.1128/AEM.71.12.8344-8351.2005), indexed in Pubmed: [16332821](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16332821/).
11. Collado M, Gueimonde M, Salminen S. Probiotics in Adhesion of Pathogens. *Bioactive Foods in Promoting Health*. 2010: 353–370, doi: [10.1016/b978-0-12-374938-3.00023-2](https://doi.org/10.1016/b978-0-12-374938-3.00023-2).
12. Hardy H, Harris J, Lyon E, et al. Probiotics, prebiotics and immunomodulation of gut mucosal defences: homeostasis and immunopathology. *Nutrients*. 2013; 5(6): 1869–1912, doi: [10.3390/nu5061869](https://doi.org/10.3390/nu5061869), indexed in Pubmed: [23760057](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23760057/).
13. Thomas CM, Versalovic J. Probiotics-host communication: Modulation of signaling pathways in the intestine. *Gut Microbes*. 2010; 1(3): 148–163, doi: [10.4161/gmic.1.3.11712](https://doi.org/10.4161/gmic.1.3.11712), indexed in Pubmed: [20672012](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20672012/).
14. Resta-Lenert S, Barrett KE. Probiotics and commensals reverse TNF- α - and IFN- γ -induced dysfunction in human intestinal epithelial cells. *Gastroenterology*. 2006; 130(3): 731–746, doi: [10.1053/j.gastro.2005.12.015](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.12.015), indexed in Pubmed: [16530515](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16530515/).
15. Thomas CM, Versalovic J. Probiotics-host communication: Modulation of signaling pathways in the intestine. *Gut Microbes*. 2010; 1(3): 148–163, doi: [10.4161/gmic.1.3.11712](https://doi.org/10.4161/gmic.1.3.11712), indexed in Pubmed: [20672012](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20672012/).

16. Viladomiu M, Hontecillas R, Yuan L, et al. Nutritional protective mechanisms against gut inflammation. *J Nutr Biochem*. 2013; 24(6): 929–939, doi: [10.1016/j.jnutbio.2013.01.006](#), indexed in Pubmed: [23541470](#).
17. Hsieh FC, Lee CL, Chai CY, et al. Oral administration of *Lactobacillus reuteri* GMNL-263 improves insulin resistance and ameliorates hepatic steatosis in high fructose-fed rats. *Nutr Metab (Lond)*. 2013; 10(1): 35, doi: [10.1186/1743-7075-10-35](#), indexed in Pubmed: [23590862](#).
18. Rizzello V, Bonaccorsi I, Dongarrà ML, et al. Role of natural killer and dendritic cell crosstalk in immunomodulation by commensal bacteria probiotics. *J Biomed Biotechnol*. 2011; 2011: 473097, doi: [10.1155/2011/473097](#), indexed in Pubmed: [21660136](#).
19. Thomas CM, Versalovic J. Probiotics-host communication: Modulation of signaling pathways in the intestine. *Gut Microbes*. 2010; 1(3): 148–163, doi: [10.4161/gmic.1.3.11712](#), indexed in Pubmed: [20672012](#).
20. Ohland CL, Macnaughton WK. Probiotic bacteria and intestinal epithelial barrier function. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2010; 298(6): G807–G819, doi: [10.1152/ajpgi.00243.2009](#), indexed in Pubmed: [20299599](#).
21. Kulkarni N, Reddy BS. Inhibitory effect of *Bifidobacterium longum* cultures on the azoxymethane-induced aberrant crypt foci formation and fecal bacterial beta-glucuronidase. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1994; 207(3): 278–283, doi: [10.3181/00379727-207-43817](#), indexed in Pubmed: [7800683](#).
22. Pavlović N, Stankov K, Mikov M. Probiotics--interactions with bile acids and impact on cholesterol metabolism. *Appl Biochem Biotechnol*. 2012; 168(7): 1880–1895, doi: [10.1007/s12010-012-9904-4](#), indexed in Pubmed: [23054820](#).
23. Grał M, Wronka KM, Lewandowski Z, et al. Effects of continuous use of probiotics before liver transplantation: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr*. 2017; 36(6): 1530–1539, doi: [10.1016/j.clnu.2017.04.021](#), indexed in Pubmed: [28506447](#).
24. Food and Agriculture Organization/World Health Organization. Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. Cordoba, Argentina: American Cordoba Park Hotel. Rome, Italy: FAO/WHO 2001.
25. Pavlović N, Stankov K, Mikov M. Probiotics — interactions with bile acids and impact on cholesterol metabolism. *Appl Biochem Biotechnol*. 2012; 168(7): 1880–1895, doi: [10.1007/s12010-012-9904-4](#), indexed in Pubmed: [23054820](#).
26. Kumar R, Grover S, Batish VK. Hypocholesterolaemic effect of dietary inclusion of two putative probiotic bile salt hydrolase-producing *Lactobacillus plantarum* strains in Sprague-Dawley rats. *Br J Nutr*. 2011; 105(4): 561–573, doi: [10.1017/S0007114510003740](#), indexed in Pubmed: [20923582](#).
27. Riddle MS, DuPont HL, Connor BA. ACG Clinical Guideline: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Acute Diarrheal Infections in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2016; 111(5): 602–622, doi: [10.1038/ajg.2016.126](#), indexed in Pubmed: [27068718](#).
28. <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-english-2017.pdf>.
29. Miura K, Ohnishi H. Role of gut microbiota and Toll-like receptors in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(23): 7381–7391, doi: [10.3748/wjg.v20.i23.7381](#), indexed in Pubmed: [24966608](#).
30. Hempel S, Newberry SJ, Maher AR, et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2012; 307(18): 1959–1969, doi: [10.1001/jama.2012.3507](#), indexed in Pubmed: [22570464](#).
31. Szajewska H, Kolodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015; 42(7): 793–801, doi: [10.1111/apt.13344](#), indexed in Pubmed: [26216624](#).
32. Cimperman L, Bayless G, Best K, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in hospitalized adults. *J Clin Gastroenterol*. 2011; 45(9): 785–789, doi: [10.1097/MCG.0b013e3182166a42](#), indexed in Pubmed: [21552138](#).
33. Ouwehand AC, DongLian C, Weijian Xu, et al. Probiotics reduce symptoms of antibiotic use in a hospital setting: a randomized dose response study. *Vaccine*. 2014; 32(4): 458–463, doi: [10.1016/j.vaccine.2013.11.053](#), indexed in Pubmed: [24291194](#).
34. Koning CJM, Jonkers DM, Stobberingh EE, et al. The effect of a multispecies probiotic on the intestinal microbiota and bowel movements in healthy volunteers taking the antibiotic amoxycillin. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103(1): 178–189, doi: [10.1111/j.1572-0241.2007.01547.x](#), indexed in Pubmed: [17900321](#).
35. Johnson S, Maziade PJ, McFarland LV, et al. Is primary prevention of *Clostridium difficile* infection possible with specific probiotics? *Int J Infect Dis*. 2012; 16(11): e786–e792, doi: [10.1016/j.ijid.2012.06.005](#), indexed in Pubmed: [22863358](#).
36. Goldenberg JZ, Ma SSY, Saxton JD, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(5): CD006095, doi: [10.1002/14651858.CD006095.pub3](#), indexed in Pubmed: [23728658](#).
37. Lahtinen SJ, Forssten S, Aakko J, et al. Probiotic cheese containing *Lactobacillus rhamnosus* HN001 and *Lactobacillus acidophilus* NCFM® modifies subpopulations of fecal lactobacilli and *Clostridium difficile* in the elderly. *Age (Dordr)*. 2012; 34(1): 133–143, doi: [10.1007/s11357-011-9208-6](#), indexed in Pubmed: [21264685](#).
38. Plummer S, Weaver MA, Harris JC, et al. *Clostridium difficile* pilot study: effects of probiotic supplementation on the incidence of *C. difficile* diarrhoea. *Int Microbiol*. 2004; 7(1): 59–62, indexed in Pubmed: [15179608](#).
39. Lewis S, Burmeister S, Brazier J. Effect of the prebiotic oligofructose on relapse of *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a randomized, controlled study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005; 3(5): 442–448, doi: [10.1016/s1542-3565\(04\)00677-9](#), indexed in Pubmed: [15880313](#).

40. Dang Y, Reinhardt JD, Zhou X, et al. The effect of probiotics supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during eradication therapy: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014; 9(11): e111030, doi: [10.1371/journal.pone.0111030](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111030), indexed in Pubmed: [25365320](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25365320/).
41. Hauser G, Salkic N, Vukelic K, et al. Probiotics for standard triple *Helicobacter pylori* eradication: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94(17): e685, doi: [10.1097/MD.0000000000000685](https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000685), indexed in Pubmed: [25929897](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25929897/).
42. Ojetti V, Bruno G, Ainora ME, et al. Impact of *Lactobacillus reuteri* Supplementation on Anti-*Helicobacter pylori* Levofloxacin-Based Second-Line Therapy. *Gastroenterol Res Pract*. 2012; 2012: 740381, doi: [10.1155/2012/740381](https://doi.org/10.1155/2012/740381), indexed in Pubmed: [22690211](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22690211/).
43. Manfredi M, Bizzarri B, Sacchero RI, et al. *Helicobacter pylori* infection in clinical practice: probiotics and a combination of probiotics + lactoferrin improve compliance, but not eradication, in sequential therapy. *Helicobacter*. 2012; 17(4): 254–263, doi: [10.1111/j.1523-5378.2012.00944.x](https://doi.org/10.1111/j.1523-5378.2012.00944.x), indexed in Pubmed: [22759324](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22759324/).
44. Du YQ, Su T, Fan JG, et al. Adjuvant probiotics improve the eradication effect of triple therapy for *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol*. 2012; 18(43): 6302–6307, doi: [10.3748/wjg.v18.i43.6302](https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i43.6302), indexed in Pubmed: [23180952](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23180952/).
45. Bekar O, Yilmaz Y, Gulten M. Kefir improves the efficacy and tolerability of triple therapy in eradicating *Helicobacter pylori*. *J Med Food*. 2011; 14(4): 344–347, doi: [10.1089/jmf.2010.0099](https://doi.org/10.1089/jmf.2010.0099), indexed in Pubmed: [21186984](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21186984/).
46. Tong JL, Ran ZH, Shen J, et al. Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007; 25(2): 155–168, doi: [10.1111/j.1365-2036.2006.03179.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.03179.x), indexed in Pubmed: [17229240](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17229240/).
47. Francavilla R, Polimeno L, Demichina A, et al. *Lactobacillus reuteri* strain combination in *Helicobacter pylori* infection: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Gastroenterol*. 2014; 48(5): 407–413, doi: [10.1097/MCG.0000000000000007](https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000007), indexed in Pubmed: [24296423](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24296423/).
48. Emara MH, Mohamed SY, Abdel-Aziz HR. *Lactobacillus reuteri* in management of *Helicobacter pylori* infection in dyspeptic patients: a double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. *Therap Adv Gastroenterol*. 2014; 7(1): 4–13, doi: [10.1177/1756283X13503514](https://doi.org/10.1177/1756283X13503514), indexed in Pubmed: [24381643](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24381643/).
49. Tursi A, Brandimarte G, Elisei W, et al. Randomised clinical trial: mesalazine and/or probiotics in maintaining remission of symptomatic uncomplicated diverticular disease - a double-blind, randomised, placebo-controlled study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2013; 38(7): 741–751, doi: [10.1111/apt.12463](https://doi.org/10.1111/apt.12463).
50. Lahner E, Esposito G, Zullo A, et al. High-fibre diet and *Lactobacillus paracasei* B21060 in symptomatic uncomplicated diverticular disease. *World J Gastroenterol*. 2012; 18(41): 5918–5924, doi: [10.3748/wjg.v18.i41.5918](https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i41.5918), indexed in Pubmed: [23139608](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23139608/).
51. Guglielmetti S, Mora D, Gschwender M, et al. Randomised clinical trial: *Bifidobacterium bifidum* MIMBb75 significantly alleviates irritable bowel syndrome and improves quality of life--a double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011; 33(10): 1123–1132, doi: [10.1111/j.1365-2036.2011.04633.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04633.x), indexed in Pubmed: [21418261](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21418261/).
52. Ducrotte P, Sawant P, Jayanthi V. Clinical trial: *Lactobacillus plantarum* 299v (DSM 9843) improves symptoms of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2012; 18(30): 4012–4018, doi: [10.3748/wjg.v18.i30.4012](https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i30.4012), indexed in Pubmed: [22912552](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22912552/).
53. Ford AC, Quigley EMM, Lacy BE, et al. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2014; 109(10): 1547–61; quiz 1546, 1562, doi: [10.1038/ajg.2014.202](https://doi.org/10.1038/ajg.2014.202), indexed in Pubmed: [25070051](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25070051/).
54. Sisson G, Ayis S, Sherwood RA, et al. Randomised clinical trial: A liquid multi-strain probiotic vs. placebo in the irritable bowel syndrome — a 12 week double-blind study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014; 40(1): 51–62, doi: [10.1111/apt.12787](https://doi.org/10.1111/apt.12787), indexed in Pubmed: [24815298](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24815298/).
55. Rogha M, Esfahani MZ, Zargarzadeh AH. The efficacy of a synbiotic containing *Bacillus Coagulans* in treatment of irritable bowel syndrome: a randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2014; 7(3): 156–163, indexed in Pubmed: [25120896](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25120896/).
56. Jafari E, Vahedi H, Merat S, et al. Therapeutic effects, tolerability and safety of a multi-strain probiotic in Iranian adults with irritable bowel syndrome and bloating. *Arch Iran Med*. 2014; 17(7): 466–470, doi: [0141707/AIM.003](https://doi.org/10.141707/AIM.003), indexed in Pubmed: [24979556](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24979556/).
57. Choi CH, Jo SY, Park HJ, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial of *Saccharomyces boulardii* in irritable bowel syndrome: effect on quality of life. *J Clin Gastroenterol*. 2011; 45(8): 679–683, doi: [10.1097/MCG.0b013e318204593e](https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e318204593e), indexed in Pubmed: [21301358](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21301358/).
58. Whorwell PJ, Altringer L, Morel J, et al. Efficacy of an encapsulated probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 in women with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101(7): 1581–1590, doi: [10.1111/j.1572-0241.2006.00734.x](https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00734.x), indexed in Pubmed: [16863564](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16863564/).
59. Moayyedi P, Ford AC, Talley NJ, et al. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Gut*. 2010; 59(3): 325–332, doi: [10.1136/gut.2008.167270](https://doi.org/10.1136/gut.2008.167270), indexed in Pubmed: [19091823](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19091823/).
60. Guyonnet D, Chassany O, Ducrotte P, et al. Effect of a fermented milk containing *Bifidobacterium animalis* DN-173 010 on the health-related quality of life and symptoms in irritable bowel syndrome in adults in primary care: a multicentre, randomized, double-blind, controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007; 26(3): 475–486, doi: [10.1111/j.1365-2036.2007.03362.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03362.x), indexed in Pubmed: [17635382](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17635382/).

61. Agrawal A, Houghton LA, Morris J, et al. Clinical trial: the effects of a fermented milk product containing *Bifidobacterium lactis* DN-173 010 on abdominal distension and gastrointestinal transit in irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009; 29(1): 104–114, doi: [10.1111/j.1365-2036.2008.03853.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2008.03853.x), indexed in Pubmed: [18801055](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18801055/).
62. Sinn DH, Song JiH, Kim HJ, et al. Therapeutic effect of *Lactobacillus acidophilus*-SDC 2012, 2013 in patients with irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci.* 2008; 53(10): 2714–2718, doi: [10.1007/s10620-007-0196-4](https://doi.org/10.1007/s10620-007-0196-4), indexed in Pubmed: [18274900](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18274900/).
63. Kajander K, Myllyluoma E, Rajilić-Stojanović M, et al. Clinical trial: multispecies probiotic supplementation alleviates the symptoms of irritable bowel syndrome and stabilizes intestinal microbiota. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008; 27(1): 48–57, doi: [10.1111/j.1365-2036.2007.03542.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03542.x), indexed in Pubmed: [17919270](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17919270/).
64. Paineau D, Payen F, Panserieu S, et al. The effects of regular consumption of short-chain fructo-oligosaccharides on digestive comfort of subjects with minor functional bowel disorders. *Br J Nutr.* 2008; 99(2): 311–318, doi: [10.1017/S000711450779894X](https://doi.org/10.1017/S000711450779894X), indexed in Pubmed: [17697398](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17697398/).
65. Silk DBA, Davis A, Vulevic J, et al. Clinical trial: the effects of a trans-galactooligosaccharide prebiotic on faecal microbiota and symptoms in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009; 29(5): 508–518, doi: [10.1111/j.1365-2036.2008.03911.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2008.03911.x), indexed in Pubmed: [19053980](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19053980/).
66. Dolin BJ. Effects of a proprietary *Bacillus coagulans* preparation on symptoms of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2009; 31(10): 655–659, doi: [10.1358/mf.2009.31.10.1441078](https://doi.org/10.1358/mf.2009.31.10.1441078), indexed in Pubmed: [20140275](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20140275/).
67. Lorenzo-Zúñiga V, Llop E, Suárez C, et al. I.31, a new combination of probiotics, improves irritable bowel syndrome-related quality of life. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(26): 8709–8716, doi: [10.3748/wjg.v20.i26.8709](https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i26.8709), indexed in Pubmed: [25024629](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25024629/).
68. Gluud LL, Vilstrup H, Morgan MY. Non-absorbable disaccharides versus placebo/no intervention and lactulose versus lactitol for the prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016(5): CD003044, doi: [10.1002/14651858.CD003044.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD003044.pub4), indexed in Pubmed: [27153247](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27153247/).
69. Lunia MK, Sharma BC, Sharma P, et al. Probiotics prevent hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a randomized controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014; 12(6): 1003–8.e1, doi: [10.1016/j.cgh.2013.11.006](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.11.006), indexed in Pubmed: [24246768](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24246768/).
70. Agrawal A, Sharma BC, Sharma P, et al. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy in cirrhosis: an open-label, randomized controlled trial of lactulose, probiotics, and no therapy. *Am J Gastroenterol.* 2012; 107(7): 1043–1050, doi: [10.1038/ajg.2012.113](https://doi.org/10.1038/ajg.2012.113), indexed in Pubmed: [22710579](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22710579/).
71. Zhao LN, Yu T, Lan SY, et al. Probiotics can improve the clinical outcomes of hepatic encephalopathy: An update meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2015; 39(6): 674–682, doi: [10.1016/j.clinre.2015.03.008](https://doi.org/10.1016/j.clinre.2015.03.008), indexed in Pubmed: [25956487](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25956487/).
72. Shukla S, Shukla A, Mehboob S, et al. Meta-analysis: the effects of gut flora modulation using prebiotics, probiotics and synbiotics on minimal hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011; 33(6): 662–671, doi: [10.1111/j.1365-2036.2010.04574.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04574.x), indexed in Pubmed: [21251030](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21251030/).
73. Nabavi S, Rafraf M, Somi MH, et al. Effects of probiotic yogurt consumption on metabolic factors in individuals with nonalcoholic fatty liver disease. *J Dairy Sci.* 2014; 97(12): 7386–7393, doi: [10.3168/jds.2014-8500](https://doi.org/10.3168/jds.2014-8500), indexed in Pubmed: [25306266](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25306266/).
74. Eslamparast T, Poustchi H, Zamani F, et al. Synbiotic supplementation in nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Am J Clin Nutr.* 2014; 99(3): 535–542, doi: [10.3945/ajcn.113.068890](https://doi.org/10.3945/ajcn.113.068890), indexed in Pubmed: [24401715](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24401715/).
75. Shavakhi A, Minakari M, Firouzian H, et al. Effect of a Probiotic and Metformin on Liver Aminotransferases in Non-alcoholic Steatohepatitis: A Double Blind Randomized Clinical Trial. *Int J Prev Med.* 2013; 4(5): 531–537, indexed in Pubmed: [23930163](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23930163/).
76. Kobylak N, Abenavoli L, Mykhalchyshyn G, et al. Effect of a probiotic on liver aminotransferases in nonalcoholic fatty liver disease patients: a double blind randomized clinical trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2011; 15(9): 1090–1095, indexed in Pubmed: [22013734](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22013734/).
77. Malaguarnera M, Vacante M, Antic T, et al. *Bifidobacterium longum* with fructo-oligosaccharides in patients with non alcoholic steatohepatitis. *Dig Dis Sci.* 2012; 57(2): 545–553, doi: [10.1007/s10620-011-1887-4](https://doi.org/10.1007/s10620-011-1887-4), indexed in Pubmed: [21901256](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21901256/).
78. Szajewska H, Canani RB, Guarino A, et al. ESPGHAN Working Group for Probiotics/Prebiotics. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016; 62(3): 495–506, doi: [10.1097/MPG.0000000000001081](https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001081), indexed in Pubmed: [26756877](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26756877/).
79. Malfertheiner P, Mégraud F, O Morain C, et al. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection - the Maastricht Consensus Report. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology.* 1997; 9(1): 1–2, doi: [10.1097/00042737-199701000-00002](https://doi.org/10.1097/00042737-199701000-00002).
80. Gross V. Aminosalicylates. *Dig Dis.* 2012; 30(1): 92–99, doi: [10.1159/000335906](https://doi.org/10.1159/000335906), indexed in Pubmed: [22572694](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22572694/).
81. Dahl WJ, Stewart ML. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Health Implications of Dietary Fiber. *J Acad Nutr Diet.* 2015; 115(11): 1861–1870, doi: [10.1016/j.jand.2015.09.003](https://doi.org/10.1016/j.jand.2015.09.003), indexed in Pubmed: [26514720](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26514720/).
82. Krokowicz L, Stojcev Z, Kaczmarek BF, et al. Microencapsulated sodium butyrate administered to patients with diverticulosis decreases incidence of diverticulitis--a prospective randomized study. *Int J Colorectal Dis.* 2014; 29(3): 387–393, doi: [10.1007/s00384-013-1807-5](https://doi.org/10.1007/s00384-013-1807-5), indexed in Pubmed: [24343275](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24343275/).
83. Riggio O, Varriale M, Testore GP, et al. Effect of lactitol and lactulose administration on the fecal flora in cirrhotic patients. *J Clin Gastroenterol.* 1990; 12(4): 433–436, doi: [10.1097/00004836-199008000-00016](https://doi.org/10.1097/00004836-199008000-00016), indexed in Pubmed: [2398251](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2398251/).

84. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016; 64(6): 1388–1402, doi: [10.1016/j.jhep.2015.11.004](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004), indexed in Pubmed: [27062661](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27062661/).
85. Wang M, Kaufman RJ. The impact of the endoplasmic reticulum protein-folding environment on cancer development. *Nat Rev Cancer.* 2014; 14(9): 581–597, doi: [10.1038/nrc3800](https://doi.org/10.1038/nrc3800), indexed in Pubmed: [25145482](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25145482/).
86. Augustyn M, Grys I, Kukla M. Small intestinal bacterial overgrowth and nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Exp Hepatol.* 2019; 5(1): 1–10, doi: [10.5114/ceh.2019.83151](https://doi.org/10.5114/ceh.2019.83151), indexed in Pubmed: [30915401](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30915401/).

Krystian Adrych¹,
Grażyna Rydzewska^{2, 3}

¹Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii,
Gdański Uniwersytet Medyczny

²Klinika Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii
z Pododdziałem Leczenia Nieswoistych Chorób
Zapalnych Jelit Centralnego Szpitala Klinicznego
Ministerstwa Spraw Wewnętrznych
i Administracji w Warszawie

³Zakład Profilaktyki Chorób Przewodu
Pokarmowego Wydziału Lekarskiego i Nauk
o Zdrowiu Uniwersytetu Jana Kochanowskiego
w Kielcach

Rozpoznawanie i leczenie zespołu jelita nadwrażliwego w praktyce lekarza rodzinnego

The diagnosis and treatment of irritable bowel syndrome in the practice of a family physician

STRESZCZENIE

Zespół jelita nadwrażliwego (ZJN) jest częstą, dokuczliwą, przebiegającą na ogół z licznymi nawrotami chorobą, która pomimo dobrego rokowania istotnie pogarsza jakość życia osób nią dotkniętych. Choroba ta występuje na całym świecie, ale zdecydowanie częściej w krajach wysokorozwiniętych. Przyczyna choroby jest wieloczynnikowa, a ważną rolę odgrywają zaburzenia interakcji jelitowo-mózgowych. Mikrobiota jelitowa to zasadniczy element tych interakcji. Najważniejszym objawem ZJN są bóle brzucha związane z defekacją, zmianą rytmu wypróżnień lub zmianą konsystencji stolca. Nie istnieją potwierdzające testy diagnostyczne, dlatego zaleca się, aby rozpoznanie tej choroby było oparte na kryteriach diagnostycznych, obecnie Kryteriach Rzymskich IV. W leczeniu najważniejsza jest modyfikacja stylu życia, w tym unikanie stresów, dobra relacja lekarza i pacjenta, zalecenia dietetyczne, u osób z nadwagą — redukcja masy ciała, regularny, umiarkowany wysiłek fizyczny oraz u wybranych pacjentów probiotyki, a w postaci umiarkowanej i ciężkiej farmakoterapia w zależności od objawów dominujących z leczeniem psychologicznym.

Forum Medycyny Rodzinnej 2019, tom 13, nr 6, 269–278

Słowa kluczowe: zespół jelita nadwrażliwego, nowe wytyczne, kryteria rzymskie, lekarz rodzinny, probiotyki

ABSTRACT

Irritable bowel syndrome (IBS) is a common troublesome and frequently relapsing condition which despite a good prognosis significantly impairs the patient's quality of life. The disease occurs all over the world but is especially prevalent in highly developed countries. The cause of the disease is multifactorial but important role plays gut-brain axis. The most important symptom of IBS is abdominal pain related to defecation, associated with a change in bowel habits or a change in stool consistency. As there are no confirmatory diagnostic tests it is recommended that the diagnosis be based on diagnostic criteria, currently The Rome IV

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Krystian Adrych, prof. nadzw.
GUMed Katedra i Klinika Gastroenterologii
i Hepatologii Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Smoluchowskiego 17, 80–214 Gdańsk
tel.: 58 349 36 40 faks: 58 349 36 50
e-mail: krystian@gumed.edu.pl

Copyright © 2019 Via Medica
ISSN 1897–3590

criteria. Treatment of the disease consists primarily of lifestyle interventions, including avoidance of stress, developing a good doctor-patient relationship, dietary modification, weight reduction in overweight patients, regular moderate exercise as well as probiotics in selected patients. In moderate to severe forms of disease pharmacologic treatment is used to address predominant symptoms.

Forum Medycyny Rodzinnej 2019, vol. 13, no 6, 269–278

Key words: irritable bowel syndrome, new guidelines, family medicine, probiotics

Zespół jelita nadwrażliwego (ZJN) to przewlekła, czynnościowa choroba, w której dominującym objawem są nawracające bóle brzucha mające związek z defekacją lub ze zmianą częstości wypróżnień i/lub konsystencji oddawanych stolców [1, 2]. Choroba ta występuje na całym świecie, chociaż zdecydowanie częściej w krajach wysokorozwiniętych. Obecnie uważa się, że dotyczy około 11% populacji ogólnej [3, 4]. Zespół jelita nadwrażliwego może się pojawić w każdym wieku, chociaż najczęściej występuje u ludzi stosunkowo młodych w trzeciej i czwartej dekadzie życia, a dwukrotnie częściej dotyczy kobiet [5]. Pacjenci z zespołem jelita nadwrażliwego mogą prezentować objawy sugerujące inne, czasami niebezpieczne choroby, a przez to są narażeni na niepotrzebne wykonywanie procedur wysoce inwazyjnych np. zabiegów chirurgicznych (3-krotnie częściej usuwa się u nich pęcherzyk żółciowy, dwukrotnie częściej wyrostek robaczkowy i macicę oraz 1,5-raza częściej wykonuje zabiegi w obrębie kręgosłupa), mimo że występowanie tych chorób jest podobne jak w populacji ogólnej [6, 7]. Ponadto osoby z ZJN często nadinterpretują objawy kliniczne i przez to mają obawę o występowanie u nich nowotworu złośliwego. Przyczyna zespołu jelita nadwrażliwego jest — w odróżnieniu od coraz lepiej definiowanej patogenezy — nieznana. Postuluje się, że w rozwoju ZJN uczestniczą różnorodne czynniki, między innymi: genetyczne, społeczne, psychologiczne, immunologiczne, dietetyczne, nieprawidłowa motoryka przewodu pokarmowego, nadwrażliwość trzewna, a także

dysregulacja ośrodkowego układu nerwowego [1, 8–10]. W wieloczynnikowej patogenezie ZJN istotne znaczenie odgrywa interakcja (oś) mózgowo-jelitowa, która jest pobudzana przez różnorodne bodźce wpływające na układ nerwowy i/lub przewód pokarmowy, ale jej zasadniczy element to mikrobiota jelitowa [11] — nowo wyodrębniony narząd, który jest złożony z wielu bilionów różnorodnych drobnoustrojów (na ogół bakterii i wirusów) zasiedlających przewód pokarmowy. Równowaga ilościowa i jakościowa w obrębie mikrobioty jelitowej jest niezmiernie ważna dla utrzymania zdrowia, a wytworzona przez wieki symbioza odgrywa istotną rolę w regulacji procesów trawiennych, metabolicznych, immunologicznych, motorycznych oraz prawidłowym funkcjonowaniu osi jelitowo-mózgowej. Obecnie uważa się, że zaburzenie tej równowagi, czyli dysbioza odgrywa kluczową rolę w rozwoju ZJN. W wyniku dysbiozy ilość korzystnych dla zdrowia szczepów bakterii ulega redukcji, co prowadzi do rozwoju patogenicznej mikroflory i może spowodować zaburzenia przewodu pokarmowego. W ZJN stwierdzono zmniejszenie ilości korzystnych dla zdrowia szczepów bakterii z rodzaju *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*, a nadmiar bakterii wpływających negatywnie na organizm człowieka [9]. *Lactobacillus* stanowią najliczniejszą grupę bakterii tworzących mikrobiotę jelitową i mających zdolność do produkcji kwasu mlekowego, a na przykład *Lactobacillus plantarum* to korzystny gatunek bakterii występujący w przewodzie



ZJN to przewlekła, czynnościowa choroba, w której dominującym objawem są nawracające bóle brzucha związane z defekacją lub ze zmianą częstości wypróżnień i/lub konsystencji oddawanych stolców



AZS jest przewlekłą i nawrotową dermatozą zapalną, której często towarzyszą uporczywy świąd, charakterystyczne umiejscowienie i wygląd zmienionych obszarów

pokarmowym zdrowego człowieka i wielu produktach roślinnych od kilkunastu tysięcy lat [12, 13]. Ponadto z zaburzeniami mikrobiomu wiąże się tak zwany poinfekcyjny ZJN, występujący u 8–31% osób, które przebyły zakażenie żołądkowo-jelitowe w ciągu ostatnich 12 miesięcy [14]. Stres psychiczny, który często towarzyszy pacjentom z ZJN może pogłębiać nieprawidłowe sprzężenie zwrotne pomiędzy przewodem pokarmowym a ośrodkowym układem nerwowym [15]. Może to wpływać negatywnie na nastrój, zachowanie oraz na doznania bólowe i oddawanie stolca. U większości osób z ZJN szukających pomocy stwierdza się wysoki poziom lęku, zaburzenia nerwicowe lub objawy depresyjne. Należy także podkreślić, że skłonność do rodzinnego występowania ZJN oraz przeprowadzone badania wśród bliźniąt potwierdzają udział czynników genetycznych w tej chorobie. Zespół jelita nadwrażliwego jest przyczyną zarówno bardzo dużej liczby wizyt w gabinetach lekarzy rodzinnych i u gastroenterologów, jak i często istotnych dylematów diagnostyczno-terapeutycznych. Z pomocą przychodzą nowe rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne: zagraniczne, które zostały opublikowane w 2016 roku, oraz polskie z 2018 roku [2, 16]. Nowe wytyczne zawierają między innymi świeżo opracowane kryteria diagnostyczne tej choroby, tak zwane Kryteria Rzymskie IV, które są najnowszą aktualizacją kryteriów diagnostycznych zaburzeń czynnościowych przewodu pokarmowego i w wyczerpujący sposób przedstawiają także możliwości leczenia ZJD (tab. 1).

Według nowych kryteriów, w obrazie klinicznym u osób z ZJN dominującym objawem są nawracające bóle brzucha, które występują na ogół w ciągu dnia i wiążą się z wypróżnieniem i/lub zmianą częstości wypróżnień i/lub ze zmianą konsystencji stolca. U chorych z ZJN pojawiają się także naprzemienne zaparcia i biegunka, uczucie dyskomfortu lub pełności, wzdęcia, skurcze w jamie brzusznej, parcie na stolec, uczucie niepełnego wypróżnienia z wydalaniem śluzu. Dolegliwości często nasilają się po posiłku, przez co pacjenci z ZJN podejrzewają, że spożycie przez nich wielu produktów jest szkodliwe. Dotyczy to zwłaszcza słabo wchłanianych, łatwo fermentujących, krótkołańcuchowych węglowodanów i poliooli (FODMAPs) [17–19]. Dotychczas nie udowodniono znaczenia w patogenezie ZJN nadwrażliwości na gluten i alergii pokarmowej. Bóle brzucha są niecharakterystyczne, o różnej i zmiennej lokalizacji, ale najczęściej umiejscowione w podbrzuszu, w przeciwieństwie do objawowej choroby uchyłkowej, w której na ogół są zlokalizowane w lewym dole biodrowym, lub dyspepsji czynnościowej z lokalizacją bólu w nadbrzuszu. Nowe zalecenia jednoznacznie wskazują, że rozpoznanie ZJN powinno być oparte na kryteriach diagnostycznych, ich obecnie najnowszej modyfikacji, czyli Kryteriach Rzymskich IV. Koncepcja polegająca na potwierdzaniu rozpoznania ZJN przez wykluczenie innych chorób jest nieuzasadniona. Ponadto duża grupa pacjentów zgłasza różnorodne, inne objawy jelitowe i pozajelitowe, które mogą ułatwiać rozpoznanie ZJN (tab. 2).

Tabela 1. Nowe kryteria rozpoznawania zespołu jelita nadwrażliwego — Kryteria Rzymskie IV

Nawracający ból brzucha przez co najmniej jeden dzień w tygodniu występujący regularnie przez ostatnie 3 miesiące, któremu towarzyszą co najmniej dwie z następujących cech:

- związany z defekacją
- związany ze zmianą częstotliwości wypróżnień
- związany ze zmianą konsystencji stolca

*kryteria muszą być spełnione przez ostatnie 3 miesiące, z początkiem objawów co najmniej 6 miesięcy przed rozpoznaniem

*brak objawów alarmujących

Tabela 2. Objawy wzmacniające rozpoznanie ZJN oraz objawy alarmujące o innych groźnych chorobach organicznych

Objawy wzmacniające rozpoznanie ZJN	Objawy alarmujące o innych chorobach
Uczucie parcia w odbycie, wzdęcia	Chudnięcie
Uczucie niepełnego wypróżnienia	Krew w stolcu
Zmiana liczby oddawanych stolców	Gorączka
Nieprawidłowo uformowany stolec	Objawy występujące w nocy
Wysilek przy defekacji, obecność śluzu	Wodobrzusze lub opór w jamie brzusznej
Bóle głowy, migrena, bóle mięśniowe	Anemia
Znużenie, przewlekłe zmęczenie	Wiek > 45 lat
Zaburzenia snu i/lub seksualne	Antybiotykoterapia
Zaburzenia psychiczne (depresja)	Płeć męska oraz obciążenie genetyczne
Zaburzenia w oddawaniu moczu	nowotworami

Na podstawie stopnia uformowania stolca (skala Bristolska) ZJN można podzielić na cztery postacie kliniczne: 1) zaparciowa; 2) biegunkowa; 3) mieszana; 4) niesklasyfikowana [2]. Zgodnie z najnowszymi kryteriami ZJN z dominującym zaparciem stwierdza się, jeżeli powyżej 25% wypróżnień ma uformowanie typu 1 i 2 (twarde bryłki podobne do orzechów i stolce w kształcie kielbasy lub posklejane bryłki) i jednocześnie poniżej 25% wyróżnień ma uformowanie typu 6 i 7 (kłaczkowate drobiny o nieregularnych brzegach, maziste i całkowicie płynne), [2]. Z kolei zespół jelita nadwrażliwego z dominującą biegunką rozpoznaje się, gdy powyżej 25% wypróżnień ma uformowanie typu 6 i 7, a jednocześnie poniżej 25% wypróżnień ma uformowanie typu 1 i 2, zaś ZJD typu mieszanego rozpoznaje się, gdy pacjent zgłasza występowanie w ilości powyżej 25% wypróżnień z uformowaniem zarówno typu 1 i 2 jak 6 i 7 [2]. Pozostałe przypadki zalicza się do postaci niesklasyfikowanej [2]. Warto nadmienić, że w trakcie przebiegu choroby u większości osób poszczególne typy ZJN zmieniają się. Rozpoznanie zespołu jelita nadwrażliwego wyłącznie na podstawie kryteriów diagnostycznych nie zawsze jest łatwe. Wymaga bardzo uważnej oceny klinicznej z dogłębnym przeprowadzeniem wywiadu oraz wnikliwym badaniem przedmiotowym. Należy dążyć do minimalizowania zlecanych

badan, ponieważ nie istnieją potwierdzające testy diagnostyczne. Badania dodatkowe uznane przez ekspertów za wartościowe to morfologia krwi, CRP (*C-reactive protein*), TSH (*thyroid stimulating hormone*) oraz kolonoskopia u osób po 50. roku życia. Ponadto w postaci biegunkowej ZJN należy wykonać badanie przeciwciał przeciwko transglutaminazie tkankowej w klasie IgA z oznaczeniem całkowitej ilości IgA w surowicy (ok. 10% ludzi ma niedobór), jako test przesiewowy w kierunku celiakii, coraz częściej diagnozowanej dopiero u osób powyżej 18. roku życia. W diagnostyce różnicowej może być przydatny test oddechowy w celu rozpoznania zespołu rozrostu flory bakteryjnej jelita cienkiego (SIBO, *small intestinal bacterial overgrowth*), który występuje u 30–85% pacjentów z ZJN. W przypadku stwierdzenia objawów alarmujących obowiązuje przeprowadzenie diagnostyki różnicowej zgodnie z istniejącymi standardami postępowania.

Do tej pory nie udało się jednoznacznie ustalić przyczyny choroby, zatem nie ma możliwości leczenia przyczynowego i skutecznego wyleczenia ZJN. Z powodu dobrego stanu ogólnego u większość pacjentów z ZJN oraz niestwierdzenia u tych osób odchyleń w badaniach dodatkowych dolegliwości są bagatelizowane przez wielu lekarzy, co jest przyczyną ich dodatkowej frustracji i poszukiwania



Nowe zalecenia jednoznacznie wskazują, że rozpoznanie ZJN powinno być oparte na kryteriach diagnostycznych, obecnie najnowszej ich modyfikacji czyli Kryteriach Rzymskich IV. Należy dążyć do minimalizowania zlecanych badań, ponieważ nie istnieją potwierdzające testy diagnostyczne



Najważniejszym elementem leczenia dobrej relacji pomiędzy lekarzem a pacjentem poprzez budowę wzajemnego zaufania oraz wyjaśnieniu mu łagodnego charakteru choroby i dobrego rokowania co do życia

kolejnych specjalistów z nadzieją uzyskania pomocy. Tymczasem najważniejszym elementem terapii jest utrzymywanie dobrej relacji pomiędzy lekarzem a pacjentem poprzez budowę wzajemnego zaufania oraz wyjaśnieniu mu łagodnego charakteru choroby i dobrego rokowania co do życia. Ważne jest, aby zwłaszcza na pierwszej wizycie poświęcić więcej czasu i przedstawić pacjentowi kilka wskazówek dotyczących modyfikacji stylu życia, zachęcania do zwiększania aktywności fizycznej (spacery, uprawianie sportu), walki ze stresem, dbania o dobry sen oraz przestrzegania najważniejszych zaleceń dietetycznych [2, 16, 20]. Wpływ diety na przebieg tej choroby jest nadal badany, a zalecenia żywieniowe nie są jednoznaczne. Większość osób z ZJN skarży się, że objawy nasilają się po spożyciu wielu produktów. Znaczenie może mieć nie tylko zawartość konkretnych składników diety, ale także sama objętość danego posiłku. Na początku w celu uzyskania ogólnej poprawy warto przez 6 tygodni stosować dietę z małą zawartością fermentujących cukrów prostych i polioli, tak zwaną dietę low-FODMAP (dostępna w internecie). Z kolei podstawą leczenia ZJN, a w szczególności postaci zaparciowej jest stosowanie błonnika rozpuszczalnego (warzywa, owoce, babka jajowata, babka płesznik), a nie jak przed laty błonnika nierozpuszczalnego (otręby), który może nasilać dolegliwości bólowe i wzdęcia [2, 16]. Dawka błonnika nie została jednoznacznie określona, ale sugeruje się stosowanie go w ilości 10–25 g na dobę [16]. U osób z nietolerancją laktozy konieczne jest ograniczenie mleka i nabiału w codziennej diecie. W badaniach z randomizacją, które przeprowadzono u pacjentów z ZJN, dotyczących stosowania diety bezglutenowej, nie wykazano jej przewagi nad placebo, dlatego nie powinna być zalecana o osób z ZJN [16]. Nie rekomenduje się także diety eliminacyjnej opartej na badaniu przeciwciał przeciwko różnorodnym składnikom pokarmowym [16]. W łagodnej postaci ZJN powyżej opisane postępowanie może być wystarczające do uzyskania znaczącej

poprawy klinicznej. Z kolei w umiarkowanej i ciężkiej postaci ZJN konieczne są dalsze kroki terapeutyczne. Ponieważ pojawiły się nowe informacje dotyczące istotnego wpływu mikrobioty na przebieg ZJN prowadzącego do nieprawidłowej interakcji jelitowo-mózgowej, istnieje potrzeba jej modyfikacji. Można to osiągnąć za pomocą probiotyków, psychobiotyków lub antybiotyków, na przykład ryfaksyminy α . Probiotyki to żywe drobnoustroje, które, podawane w odpowiednich ilościach, wywierają korzystny efekt zdrowotny [21]. Zalicza się do nich głównie bakterie produkujące kwasy mlekowe z rodzajów *Lactobacillus* i *Bifidobacterium* oraz drożdżaki *Saccharomyces boulardii* [22]. Każdy ze szczepów powinien być dokładnie przebadany w celu określenia jego klinicznej skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania. Nowe rekomendacje zalecają rozważne stosowanie przebadanych pod względem skuteczności i bezpieczeństwa szczepów probiotyków [2, 16]. Opublikowana w 2014 roku metaanaliza obejmująca 37 badań z randomizacją wykazała, że u pacjentów z ZJN przyjmowanie probiotyków przez dłużej niż tydzień zwiększało w porównaniu z placebo prawdopodobieństwo ustąpienia lub złagodzenia objawów, wzdęcia i częstości oddawania gazów jelitowych, ale wiązało się z nieco większą częstością występowania objawów niepożądanych [22]. Niestety, większość badań miała różne punkty końcowe, oceniające wybrane aspekty, co uniemożliwia ich dokładne porównanie i skutkuje potrzebą przeprowadzenia metodą podwójnie ślepej próby dużego, wieloośrodkowego, badania klinicznego obejmującego dużą grupę chorych. Najwięcej badań poświęcono *Lactobacillus plantarum* 299v, *Saccharomyces boulardii*, *Bifidobacterium infantis* 35624 oraz wybranej mieszance probiotyków. Krótkie omówienie tych badań przedstawiono w polskich rekomendacjach z 2018 roku dotyczących postępowania w ZJD [16]. Na szczególną uwagę zasługuje badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby przez grupę gastroenterologów z Polski u 40 pacjentów

z zespołem jelita nadwrażliwego [23]. Podstawowym celem tego badania była ocena wpływu probiotyku (*Lactobacillus plantarum* 299v) na objawy ZJN. U wszystkich osób z grupy badanej stwierdzono istotne w porównaniu z grupą placebo zmniejszenie częstości występowania i intensywności bólów brzucha [23]. Po dokładnym przeanalizowaniu objawów ZJN, 95% pacjentów otrzymujących probiotyk wskazało na poprawę funkcjonowania przewodu pokarmowego, a w grupie otrzymującej placebo odsetek ten wyniósł tylko 15% [23]. Wpływ tego probiotyku na zmniejszenie wzdęcia oraz bólu brzucha został potwierdzony także przez autorów zagranicznych w dużym, wykonanym metodą podwójnie ślepej próby badaniu klinicznym kontrolowanym placebo w grupie 214 pacjentów z ZJN [24]. Po czterech tygodniach przyjmowania *Lactobacillus plantarum* 299v częstotliwość bólu brzucha obniżyła się o ponad 50%, w porównaniu z niemal 14% osób otrzymujących placebo. Ponadto u osób przyjmujących probiotyk obserwowano zmniejszenie częstości

występowania wzdęć oraz uczucia niepełnego wypróżnienia w porównaniu z placebo. Z przeprowadzonych badań autorzy wyciągnęli wniosek, że *Lactobacillus plantarum* 299v wpływa na zmniejszenie natężenia objawów zespołu jelita nadwrażliwego [23, 24].

Z kolei w badaniu obejmującym 122 chorych z ZJN, w którym jako probiotyk podawano *Bifidobacterium bifidum* MIMBb75, uzyskano poprawę kliniczną u 52% osób, a w grupie otrzymującej placebo u 21% badanych [25]. Z przeprowadzonych badań wynika, że skuteczność probiotyków jest szczepozależna. Zdecydowana większość probiotyków to suplementy diety lub środki spożywcze specjalnego przeznaczenia medycznego. W tabeli 3 przedstawiono, zgodnie z polskimi rekomendacjami [16], probiotyki o prawdopodobnym korzystnym wpływie na objawy zespołu jelita drażliwego i dostępnych w rejestrze Głównego Inspektoratu Sanitarnego (<https://rejestrzp.gis.gov.pl>) w Polsce. Ostatnie rekomendacje, które uwzględniają doniesienia naukowe, pokazują, że w celu zmniejszenia nasilenia

” Pojawiające się nowe informacje dotyczące istotnego wpływu mikrobioty na przebieg ZJN prowadzące do nieprawidłowej interakcji jelitowo-mózgowej wskazują na potrzebę jej modyfikacji. Można to osiągnąć za pomocą przebadanych pod względem skuteczności i bezpieczeństwa szczepów probiotyków, psychobiotyków lub antybiotyków np. ryfaksyminy α

Tabela 3. Wykaz szczepów probiotycznych o możliwym korzystnym wpływie na zespół jelita nadwrażliwego (wg wytycznych polskich [16]) i dostępnych na rynku polskim (w rejestrze <https://rejestrzp.gis.gov.pl>)

Nazwa szczepu	Dawkowanie
Monoszczepy	
<i>Bacillus coagulans</i> GBI	15×10^7 , 3 $\times$ dziennie
<i>Bifidobacterium infantis</i> 35624	10^8 CFU 1 $\times$ dziennie
<i>Lactobacillus plantarum</i> 299v	1×10^{10} 1 do 2 $\times$ dziennie
<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745	5×10^9 CFU 2 $\times$ dziennie
Mieszanki	
<i>Streptococcus thermophilus</i> DSM24731	450×10^9 CFU 1–2 $\times$ dziennie
<i>Bifidobacterium longum</i> DSM24736	
<i>Bifidobacterium breve</i> DSM24732	
<i>Bifidobacterium infantis</i> DSM24737	
<i>Lactobacillus acidophilus</i> DSM24735	
<i>Lactobacillus plantarum</i> DSM24730	
<i>Lactobacillus paraasei</i> DSM24733	
<i>Lactobacillus delbrueckii</i> ssp. <i>bulgaricus</i> DSM24734	
* <i>Lactobacillus animalis</i> subsp. <i>lactis</i> BB-12,	
<i>L. acidophilus</i> LA-5, <i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> LBY-27,	
<i>Streptococcus thermophilus</i> STY-31	

*mieszanka probiotyczna dostępna na rynku, ale nie jest uwidoczniona w rejestrze GIS (<https://rejestrzp.gis.gov.pl/>); CFU — colony-forming unit



Rozpoczynając terapię farmakologiczną, należy brać pod uwagę wysoki efekt placebo u osób z chorobami na tle czynnościowym, zwłaszcza u pacjentów z ZJN. W leczeniu należy stosować terapię ukierunkowaną do dominujących objawów klinicznych chorego

objawów ZJN ogółem zaleca się stosowanie wybranych preparatów z mięty pieprzowej w przeliczeniu na miligramy olejku miętowego w ilości 180–225 mg olejku 2 × na dobę od 2 do 12 tygodni [2, 16, 26]. Olejek z mięty pieprzowej wpływa na relaksację mięśni gładkich, moduluje czucie trzewne, działa przeciwpalnie i przeciwbakteryjnie, a także moduluje zaburzenia psychosocjalne [26]. Jest on stosunkowo bezpieczny, bowiem nie stwierdzono istotnych działań niepożądanych, a od kilku miesięcy jest także na rynku polskim dostępny preparat mięty pieprzowej przeznaczony do stosowania u pacjentów z ZJN. W przypadku braku poprawy po omówionych sposobach leczenia w celu zmniejszenia objawów może być konieczne zastosowanie różnorodnych leków w zależności od postaci klinicznej oraz stopnia ciężkości zespołu jelita drażliwego. Możliwości leczenia ZJD przedstawiono w tabeli 4.

Rozpoczynając terapię farmakologiczną, należy brać pod uwagę wysoki efekt placebo u osób z chorobami na tle czynnościowym, zwłaszcza u pacjentów z ZJN. W leczeniu należy stosować terapię ukierunkowaną do dominujących objawów klinicznych chorego. W niezaparciowej postaci tej choroby (biegunkowa, mieszana, niesklasyfikowana) w celu zmniejszenia objawów ogólnie oraz złagodzenia nasilenia wzdęcia i/lub biegunki rekomenduje się stosowanie ryfaksyminy α

doustnie przez 14 dni w dawce 3 lub 4 × 400 mg/dobę [2, 16, 27, 28]. Ryfaksymina α jest niewchłanianym antybiotykiem o szerokim spektrum działania (bakterie G[+], G[–], tlenowe i beztlenowe) określanym jako eubiotyk, ponieważ korzystnie moduluje skład mikrobioty jelitowej. Najważniejszymi badaniami, które potwierdziły skuteczność ryfaksyminy α w leczeniu ZJN, były Target 1 i 2, a w terapii nawrotów u osób, które odpowiedziały na leczenie wstępne — badanie Target 3, które dopuszcza leczenie cykliczne u tych pacjentów w odstępach 4-tygodniowych [27, 28]. Z kolei w poinfekcyjnym ZJN, zespole nakładania się objawów z chorobą uchyłkową i/lub SIBO zaleca się również stosowanie ryfaksyminy α jak u pacjentów z ZJN.

Należy podkreślić, że w leczeniu wszystkich postaci ZJD najczęściej są stosowane leki rozkurczowe (hioscyna, drotaweryna, alweryna, pinaweryna, dicyklomina, otylonium, cymetropium mebeweryna, trimebutyna) [2, 16, 29–32]. Leki rozkurczowe to duża grupa preparatów działających w różnych mechanizmach, o różnej skuteczności, stosunkowo bezpiecznych, niedających istotnych powikłań po ich stosowaniu.

W przypadku braku poprawy po powyżej omówionych sposobach leczenia, zwłaszcza u chorych z zaburzeniami emocjonalnymi (np. somatyzacja, nerwica, depresja) w celu zmniejszenia objawów ogółem konieczne

Tabela 4. Możliwości leczenia zespołu jelita nadwrażliwego

Metody nefarmakologiczne	Farmakoterapia
Zalecenia dietetyczne	Antybiotyki/eubiotyki (ryfaksymina α)
Zmiana stylu życia	Leki spasmolityczne i cholinolityczne
Dobra relacja lekarz — pacjent	Leki przeciwdepresyjne
Probiotyki	Leki przeciwbiegunkowe (np. loperamid)
Leczenie psychologiczne	Leki przeczyszczające (<i>laktuloza</i> , <i>makrogole</i> -PEG)
Leczenie uzupełniające i alternatywne	Nowe leki działające na receptory (w większości niedostępne w Polsce):
	• aktywujący kanały chlorkowe (Lubiproston)
	• antagonist receptoru 5-HT ₃ (Alosetron)
	• agonista receptora 5-HT ₄ (Prukalozyd)
	• agonista cykazy guanylowej (Linaklotyd)
	• mieszany regulator opioidowy (Eluksadolina)

może być zastosowanie trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (silne zalecenia, wysoka siła dowodów) lub selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (słabe zalecenia, niska siła dowodów) [2, 16, 17, 33, 34]. Preferowane jest leczenie za pomocą trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (amitryptylina, nortryptylina, imipramina), które umożliwiają zmniejszenie dolegliwości bólowych, niezależnie od poprawy nastroju. Dodatkowo, dzięki mechanizmom antycholinergicznym wpływają na zwolnienie pasażu, co jest korzystne w postaci biegunkowej ZJN, a ostrożność należy zachować w postaci zaparciowej zespołu jelita nadwrażliwego. Polskie rekomendacje sugerują stosowanie tych leków w jak najmniejszych dawkach przez okres 4–12 tygodni, chociaż maksymalny czas ich stosowania nie został jednoznacznie określony [16]. Zasadniczo, jeżeli leczenie jest skuteczne i dobrze tolerowane — może być kontynuowane dłużej.

W ostatnich latach zaburzenia czynnościowe przewodu pokarmowego, w tym ZJD są uważane za manifestację zaburzeń interakcji osi mikrobiota–jelito–mózg, a to prowadzi do zaburzeń czucia trzewnego i motoryki. Powszechnie stosowanym, lekiem jedynie w postaci biegunkowej ZJD jest nadal loperamid [16] stosowany w celu zmniejszenia nasilenia biegunki, ale niewpływający na ogólne zmniejszenie objawów tej choroby.

Jeżeli modyfikacje dietetyczne nie przyniosą poprawy w ZJD z dominującym zaparciem — według ostatnich rekomendacji sugeruje się stosowanie preparatów glikolu polietylenowego (makrogole) w celu zmniejszenia zaparcia [2, 16]. Niestety podobnie jak loperamid nie wpływają one na złagodzenie objawów ZJD ogółem, zatem są przeznaczone do stosowania jedynie pomocniczo. Nowym lekiem, a przeznaczonym do leczenia ciężkiej postaci zaparciowej ZJN (zmniejsza także objawy ogółem) lub uporczywych zaparć jest lubiproston, który działa poprzez zwiększanie wydzielania chlorku sodu i wody przez

enterocyty i kolonocyty, a to wpływa na przyspieszenie pasażu jelitowego [35, 36].

Nowymi lekami, które są jeszcze niedostępne w Polsce, a mają udowodnioną skuteczność w ciężkich przebiegach choroby, poprzez działanie na różne receptory jelitowe są: 1) leki przeznaczone do leczenia postaci zaparciowej ZJD (linaklotyd i plekanatyd), 2) leki dedykowane do leczenia postaci biegunkowej ZJD (alosetron i eluksadolina) [37–40]. Alosetron hamuje wydzielanie i motorykę okrężnicy oraz zmniejsza poziom czucia trzewnego [39]. Ze względu na bardzo groźne działania niepożądane (ciężkie zaparcia, ostre niedokrwienie jelita grubego) obecnie alosetron zaleca się wyłącznie kobietom z ciężką, niereagującą na inne formy leczenia postacią biegunkową ZJN. Eluksadolina jest agonistą receptora mu-opioidowego i antagonistą receptora delta-opioidowego, który umożliwia miejscowe działanie na system jelitowego unerwienia [40]. W ten sposób prowadzi do zmniejszenia biegunki u chorych z postacią biegunkową ZJN, nie wywołując przy tym objawów niepożądanych typowych dla opioidów.

Zespół jelita drażliwego jest najczęstszym, przewlekłym schorzeniem gastroenterologicznym, z jakim spotyka się lekarz rodzinny w podstawowej opiece zdrowotnej. Jednoznaczna przyczyna choroby nie jest znana, zatem nie ma możliwości trwałego wyleczenia, toteż objawy często nawracają. Patogeneza jest wieloczynnikowa, a u podłoża ZJN leży zaburzenie różnorodnych mechanizmów, z których jednym z najważniejszych jest upośledzenie interakcji w obrębie osi mikrobiota–jelito–mózg, co prowadzi do zmian motoryki przewodu pokarmowego oraz nadwrażliwości trzewnej. Leczenie zespołu jelita drażliwego jest wieloetapowe, uzależnione od stopnia nasilenia objawów. Obejmuje postępowanie ogólne, modyfikacje dietetyczne, farmakoterapię, w razie konieczności pomoc psychologiczną, a u wybranych chorych terapie uzupełniające.



Leczenie zespołu jelita drażliwego jest wieloetapowe, uzależnione od stopnia nasilenia objawów. Obejmuje postępowanie ogólne, modyfikacje dietetyczne, farmakoterapię, w razie konieczności pomoc psychologiczną, a u wybranych chorych terapie uzupełniające

PIŚMIENNICTWO

1. Drossman DA. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016 [Epub ahead of print]; 150: 1262–1279, doi: [10.1053/j.gastro.2016.02.032](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.032), indexed in Pubmed: [27144617](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27144617/).
2. Lacy BE, Mearin F, Chang L. Bowel disorders. *Gastroenterology*. 2016; 150: 1393–1407.
3. Canavan C, West J, Card T, et al. The epidemiology of irritable bowel syndrome. *Clin Epidemiol*. 2014; 6(9): 71–80, doi: [10.2147/CLEPS40245](https://doi.org/10.2147/CLEPS40245), indexed in Pubmed: [24523597](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24523597/).
4. Stachowska E, Maciejewska D, Ryterska K, et al. Abdominal Pain and Disturbed Bowel Movements are Frequent among Young People. A Population Based Study in Young Participants of the Woodstock Rock Festival in Poland. *J Gastrointest Liver Dis*. 2018; 27(4): 379–383, doi: [10.15403/jgld.2014.1121.274.pol](https://doi.org/10.15403/jgld.2014.1121.274.pol), indexed in Pubmed: [30574619](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30574619/).
5. Bartnik W, Chojnacki J, Paradowski L, et al. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne w zespole jelita nadwrażliwego. *Gastroenterol Klin*. 2009; 1: 9–17.
6. Whitehead WE, Palsson O, Jones KR. Systematic review of the comorbidity of irritable bowel syndrome with other disorders: what are the causes and implications? *Gastroenterology*. 2002; 122(4): 1140–1156, doi: [10.1053/gast.2002.32392](https://doi.org/10.1053/gast.2002.32392), indexed in Pubmed: [11910364](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11910364/).
7. Longstreth GF, Yao JF. Irritable bowel syndrome and surgery: a multivariable analysis. *Gastroenterology*. 2004; 126(7): 1665–1673, doi: [10.1053/j.gastro.2004.02.020](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.02.020), indexed in Pubmed: [15188159](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15188159/).
8. El-Salhy M. Recent developments in the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2015; 21(25): 7621–7636, doi: [10.3748/wjg.v21.i25.7621](https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i25.7621), indexed in Pubmed: [26167065](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26167065/).
9. Mayer EA, Savidge T, Shulman RJ. Brain-gut microbiome interactions and functional bowel disorders. *Gastroenterology*. 2014; 146(6): 1500–1512, doi: [10.1053/j.gastro.2014.02.037](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.02.037), indexed in Pubmed: [24583088](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24583088/).
10. Boeckstaens G, Camilleri M, Sifrim D, et al. Fundamentals of neurogastroenterology: physiology/motility — sensation. *Gastroenterology*. 2016 [Epub ahead of print], doi: [10.1053/j.gastro.2016.02.030](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.030), indexed in Pubmed: [27144619](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27144619/).
11. Simrén M, Barbara G, Flint HJ, et al. Rome Foundation Committee. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report. *Gut*. 2013; 62(1): 159–176, doi: [10.1136/gutjnl-2012-302167](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302167), indexed in Pubmed: [22730468](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22730468/).
12. Mangell P, Nejdfor P, Wang M, et al. Lactobacillus plantarum 299v inhibits Escherichia coli-induced intestinal permeability. *Dig Dis Sci*. 2002; 47(3): 511–516, doi: [10.1023/a:1017947531536](https://doi.org/10.1023/a:1017947531536), indexed in Pubmed: [11911334](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11911334/).
13. Barbara G, Feinle-Bisset C, Ghoshal UC, et al. The intestinal microenvironment and functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*. 2016; 150: 1305–1318, doi: [10.1053/j.gastro.2016.02.028](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.028), indexed in Pubmed: [27144620](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27144620/).
14. Klem F, Wadhwa A, Prokop LJ, et al. Prevalence, risk factors, and outcomes of irritable bowel syndrome after infectious enteritis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2017; 152(5): 1042–1054.e1, doi: [10.1053/j.gastro.2016.12.039](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.12.039), indexed in Pubmed: [28069350](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28069350/).
15. Qin HY, Cheng CW, Tang XD, et al. Impact of psychological stress on irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(39): 14126–14131, doi: [10.3748/wjg.v20.i39.14126](https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i39.14126), indexed in Pubmed: [25339801](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25339801/).
16. Pietrzak A, Skrzydło-Radomańska B, Mulak A, et al. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne w zespole jelita nadwrażliwego. *Gastroenterology Rev*. 2018; 13(4): 167–196.
17. Sayuk GS, Gyawali CP. Irritable bowel syndrome: modern concepts and management options. *Am J Med*. 2015; 128(8): 817–827, doi: [10.1016/j.amjmed.2015.01.036](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2015.01.036), indexed in Pubmed: [25731138](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25731138/).
18. McIntosh K, Reed DE, Schneider T, et al. FODMAPs alter symptoms and the metabolome of patients with IBS: a randomised controlled trial. *Gut*. 2017; 66(7): 1241–1251, doi: [10.1136/gutjnl-2015-311339](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-311339), indexed in Pubmed: [26976734](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26976734/).
19. Staudacher HM, Lomer MCE, Farquharson FM, et al. A diet low in FODMAPs reduces symptoms in patients with irritable bowel syndrome and a probiotic restores bifidobacterium species: a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2017; 153(4): 936–947, doi: [10.1053/j.gastro.2017.06.010](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.06.010), indexed in Pubmed: [28625832](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28625832/).
20. Johannesson E, Simrén M, Strid H, et al. Physical activity improves symptoms in irritable bowel syndrome: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2011; 106(5): 915–922, doi: [10.1038/ajg.2010.480](https://doi.org/10.1038/ajg.2010.480), indexed in Pubmed: [21206488](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21206488/).
21. Hill C, Guarner F, Reid G, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014; 11(8): 506–514, doi: [10.1038/nrgastro.2014.66](https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.66), indexed in Pubmed: [24912386](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24912386/).
22. Ford AC, Quigley EMM, Lacy BE, et al. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2014; 109(10): 1547–61; quiz 1546, 1562, doi: [10.1038/ajg.2014.202](https://doi.org/10.1038/ajg.2014.202), indexed in Pubmed: [25070051](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25070051/).
23. Niedzielin K, Kordecki H, Birkenfeld B. A controlled, double-blind, randomized study on the efficacy of Lactobacillus plantarum 299V in patients with irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001; 13(10): 1143–1147, doi: [10.1097/00042737-200110000-00004](https://doi.org/10.1097/00042737-200110000-00004), indexed in Pubmed: [11711768](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11711768/).
24. Ducrotté P, Sawant P, Jayanthi V. Clinical trial: Lactobacillus plantarum 299v (DSM 9843) improves symptoms of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2012; 18(30): 4012–4018, doi: [10.3748/wjg.v18.i30.4012](https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i30.4012), indexed in Pubmed: [22912552](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22912552/).
25. Guglielmetti S, Mora D, Gschwendner M, et al. Randomised clinical trial: Bifidobacterium bifidum MIMBb75 significantly alleviates irritable bowel syndrome and improves quality of life—a double-blind, placebo-con-

- trolled study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011; 33(10): 1123–1132, doi: [10.1111/j.1365-2036.2011.04633.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04633.x), indexed in Pubmed: [21418261](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21418261/).
26. Cash BD, Epstein MS, Shah SM. A novel delivery system of peppermint oil is an effective therapy for irritable bowel syndrome symptoms. *Dig Dis Sci.* 2016; 61(2): 560–571, doi: [10.1007/s10620-015-3858-7](https://doi.org/10.1007/s10620-015-3858-7), indexed in Pubmed: [26319955](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26319955/).
27. Pimentel M, Lembo A, Chey WD, et al. TARGET Study Group. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N Engl J Med.* 2011; 364(1): 22–32, doi: [10.1056/NEJMoa1004409](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1004409), indexed in Pubmed: [21208106](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21208106/).
28. Lembo A, Pimentel M, Rao SS, et al. Repeat treatment with rifaximin is safe and effective in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2016; 151(6): 1113–1121, doi: [10.1053/j.gastro.2016.08.003](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.08.003), indexed in Pubmed: [27528177](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27528177/).
29. Rai RR, Dwivedi M, Kumar N. Efficacy and safety of drotaverine hydrochloride in irritable bowel syndrome: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Saudi J Gastroenterol.* 2014; 20(6): 378–382, doi: [10.4103/1319-3767.145331](https://doi.org/10.4103/1319-3767.145331), indexed in Pubmed: [25434320](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25434320/).
30. Zheng L, Lai Y, Lu W, et al. Pinaverium Reduces Symptoms of Irritable Bowel Syndrome in a Multicenter, Randomized, Controlled Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015; 13(7): 1285–1292.e1, doi: [10.1016/j.cgh.2015.01.015](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.01.015), indexed in Pubmed: [25632806](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25632806/).
31. Hou X, Chen S, Zhang Y, et al. Quality of life in patients with Irritable Bowel Syndrome (IBS), assessed using the IBS-Quality of Life (IBS-QOL) measure after 4 and 8 weeks of treatment with mebeverine hydrochloride or pinaverium bromide: results of an international prospective observational cohort study in Poland, Egypt, Mexico and China. *Clin Drug Investig.* 2014; 34(11): 783–793, doi: [10.1007/s40261-014-0233-y](https://doi.org/10.1007/s40261-014-0233-y), indexed in Pubmed: [25258162](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25258162/).
32. Ducrotte P, Grimaud JC, Dapoigny M et al. On-demand treatment with alverine citrate/simeticone compared with standard treatments for irritable bowel syndrome: results of a randomized pragmatic study. *Int J Clin Pract.* 2014, 68(2): 245–254.
33. Agger JL, Schröder A, Gormsen LK, et al. Imipramine versus placebo for multiple functional somatic syndromes (STreSS-3): a double-blind, randomised study. *Lancet Psychiatry.* 2017; 4(5): 378–388, doi: [10.1016/S2215-0366\(17\)30126-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30126-8), indexed in Pubmed: [28408193](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28408193/).
34. Talley NJ, Kellow JE, Boyce P, et al. Antidepressant therapy (imipramine and citalopram) for irritable bowel syndrome: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Dig Dis Sci.* 2008; 53(1): 108–115, doi: [10.1007/s10620-007-9830-4](https://doi.org/10.1007/s10620-007-9830-4), indexed in Pubmed: [17503182](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17503182/).
35. Cryer B, Drossman DA, Chey WD, et al. Analysis of Nausea in Clinical Studies of Lubiprostone for the Treatment of Constipation Disorders. *Dig Dis Sci.* 2017; 62(12): 3568–3578, doi: [10.1007/s10620-017-4680-1](https://doi.org/10.1007/s10620-017-4680-1), indexed in Pubmed: [28849329](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28849329/).
36. Chang L, Chey WD, Drossman D, et al. Effects of baseline abdominal pain and bloating on response to lubiprostone in patients with irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016; 44(10): 1114–1122, doi: [10.1111/apt.13807](https://doi.org/10.1111/apt.13807), indexed in Pubmed: [27669680](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27669680/).
37. Yang Y, Fang JY, Guo X, et al. Mo1646 Efficacy and Safety of Linaclotide in Patients With IBS-C: Results From a Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial in China and Other Regions. *Gastroenterology.* 2016; 150(4): S741, doi: [10.1016/s0016-5085\(16\)32517-3](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(16)32517-3).
38. Brenner DM, Fogel R, Dorn SD, et al. Efficacy, safety, and tolerability of plecanatide in patients with irritable bowel syndrome with constipation: results of two phase 3 randomized clinical trials. *Am J Gastroenterol.* 2018; 113(5): 735–745, doi: [10.1038/s41395-018-0026-7](https://doi.org/10.1038/s41395-018-0026-7), indexed in Pubmed: [29545635](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29545635/).
39. Camilleri M, Chey WY, Mayer EA, et al. A randomized controlled clinical trial of the serotonin type 3 receptor antagonist alosetron in women with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Arch Intern Med.* 2001; 161(14): 1733–1740, doi: [10.1001/archinte.161.14.1733](https://doi.org/10.1001/archinte.161.14.1733), indexed in Pubmed: [11485506](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11485506/).
40. Lembo AJ, Lacy BE, Zuckerman MJ, et al. Eluxadolone for Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea. *N Engl J Med.* 2016; 374(3): 242–253, doi: [10.1056/NEJMoa1505180](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1505180), indexed in Pubmed: [26789872](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26789872/).



20-0811.011.001

SANPROBI

probiotyki dopasowane do Twoich potrzeb

Produkty bezpieczne dla dzieci od 3 roku życia



Probiotyki **SANPROBI** 4 Enteric

probiotyk wieloszczepowy, który zawiera unikalną kompozycję czterech szczepów bakterii probiotycznych w kapsułkach dojelitowych DRcaps™ – chroniących probiotyki przed działaniem kwasu solnego w żołądku i rozpuszczających się dopiero w jelitach.

Probiotyki **SANPROBI** Barrier

zawiera unikalną kompozycję dziewięciu szczepów bakterii probiotycznych. Utrzymuje ich zawartość w organizmie oraz wspiera mikrobiotę.

Probiotyki **SANPROBI** Active & Sport

probiotyk wieloszczepowy dedykowany sportowcom oraz osobom aktywnym fizycznie, który zawiera unikalną kompozycję pięciu szczepów probiotycznych, starannie dobranych do potrzeb ludzi uprawiających sport.

Probiotyk **SANPROBI** IBS

uzupełnia codzienną dietę o bakterie probiotyczne *Lactobacillus plantarum* 299v – składnik mikrobioty jelitowej. Produkt uzyskał pozytywną opinię Instytutu „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” oraz Instytutu Jakości Jagiellońskiego Centrum Innowacji, która stwierdza, że **SANPROBI® IBS** posiada dobre właściwości probiotyczne i jest bezpieczny dla konsumenta.

Probiotyki **SANPROBI** Stress

nowoczesny psychobiotyki dobrany dla osób poszukujących równowagi. Zawiera unikalną kompozycję dwóch szczepów bakterii probiotycznych.

Prebiotyki Probiotyki **SANPROBI** Super Formula

zawiera 7 bakterii probiotycznych i 2 prebiotyki. Utrzymuje zawartość tych bakterii i prebiotyków w organizmie oraz wspiera mikrobiotę jelitową.

Probiotyki **SANPROBI** Osteo

zawiera kompozycję 3 bakterii probiotycznych z rodzaju *Lactobacillus*, które wspierają mikrobiotę. Produkt uzupełniony jest w witaminę D3, która pomaga m.in. w utrzymaniu zdrowych kości i zębów, a także w prawidłowym wchłanianiu i wykorzystaniu wapnia i fosforu oraz utrzymaniu prawidłowego poziomu wapnia we krwi.

Produkt bez laktozy, białek mleka glutenu*