



ISSN 2081-2450  
e-ISSN 2081-531X

Strony 1-56

Numer 1

Tom 14

Rok 2023

# FORUM ZABURZEŃ METABOLICZNYCH

PISMO POLSKIEGO STOWARZYSZENIA PRAKTYCZNEJ TERAPII OTYŁOŚCI  
ORAZ POLSKIEGO TOWARZYSTWA KARDIODIABETOLOGICZNEGO



## **Dysbioza jelitowa a insulinooporność**

Gut dysbiosis and insulin resistance

*Katarzyna Pastusiak*

## **Oś jelito — centralny układ nerwowy**

Gut-brain axis

*Joanna Michałowska, Dominika Szanjowska*

## **Rola dysbiozy jelitowej w patogenezie nadwagi i otyłości**

The role of intestinal dysbiosis in the pathogenesis  
of overweight and obesity

*Laura Wyrwa, Marta Pelczyńska*



VIA MEDICA





# FORUM ZABURZEŃ METABOLICZNYCH

PISMO POLSKIEGO STOWARZYSZENIA PRAKTYCZNEJ TERAPII OTYŁOŚCI  
ORAZ POLSKIEGO TOWARZYSTWA KARDIODIABETOLOGICZNEGO

## Redaktor Naczelny/Editor-in-Chief

prof. dr hab. n. med. Paweł Bogdański (Poznań)

## Zastępca Redaktora Naczelnego/Deputy Editor

dr hab. n. med. Monika Szulińska (Poznań)

## Kolegium Redakcyjne/Associate Editors

dr hab. n. med. Maciej Cymerys (Poznań)  
prof. dr hab. n. med. Marian Grzymisławski (Poznań)  
dr n. med. Katarzyna Krekora-Wollny (Kielce)  
prof. dr hab. n. med. Lucyna Ostrowska (Białystok)  
dr n. med. Marta Pelczyńska (Poznań)  
dr n. med. Damian Skrypnik (Poznań)  
prof. dr hab. n. med. Jan Tatoń (Warszawa)  
prof. dr hab. n. med. Ewa Żukowska-Szczechowska (Zabrze)

## Redaktor Prowadzący/Managing Editor

Anna Torhan (Gdańsk)

## Rada Naukowa/Scientific Board

prof. dr hab. n. med. Hanna Bachórzewska-Gajewska (Białystok)  
prof. dr hab. n. med. Wiesław Bryl (Poznań)  
prof. dr hab. n. med. Anna Czech (Warszawa)  
prof. dr hab. n. med. Krystyna Czyżewska (Poznań)  
prof. dr hab. n. med. Piotr Fichna (Poznań)

## Opinie prezentowane w artykułach nie muszą być zgodne z opiniami Redakcji

**Forum Zaburzeń Metabolicznych** (ISSN 2081-2450, e-ISSN 2081-531X) jest kwartalnikiem wydawanym przez VM Media Group sp. z o.o., Grupa Via Medica ul. Świętokrzyska 73, 80-180 Gdańsk  
tel.: 58 320 94 94, faks: 58 320 94 60  
e-mail: [viamedica@viamedica.pl](mailto:viamedica@viamedica.pl), <https://www.viamedica.pl/>  
Wersja elektroniczna czasopisma znajduje się na stronie:  
[https://journals.viamedica.pl/forum\\_zaburzen\\_metabolicznych](https://journals.viamedica.pl/forum_zaburzen_metabolicznych)

### Adres Redakcji:

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Zaburzeń Metabolicznych i Nadcisnienia Tętniczego Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu  
ul. Szamarzewskiego 84, 60-569 Poznań  
tel. 61 854 93 77, faks: 61 847 85 29  
e-mail: [pbogdanski@ump.edu.pl](mailto:pbogdanski@ump.edu.pl)

**Ceny prenumerat w 2023 roku:** Prenumerata elektroniczna dla odbiorców indywidualnych — 110 zł, dla instytucji — 220 zł.  
Zamówienia drogą elektroniczną:  
[https://journals.viamedica.pl/forum\\_zaburzen\\_metabolicznych/about/subscriptions](https://journals.viamedica.pl/forum_zaburzen_metabolicznych/about/subscriptions)

**Reklamy:** należy kontaktować się z Działem Sprzedaży, ul. Świętokrzyska 73, 80-180 Gdańsk, tel.: +48 58 320 94 94; e-mail: [dsk@viamedica.pl](mailto:dsk@viamedica.pl)  
Redakcja nie ponosi odpowiedzialności za treść reklam.

Wszelkie prawa zastrzeżone, włącznie z tłumaczeniem na języki obce. Żaden fragment tego czasopisma zarówno tekstu, jak i grafiki nie może być wykorzystywany w jakiegokolwiek formie. W szczególności zabronione jest dokonywanie reprodukcji oraz przekładanie na język mechaniczny lub elektroniczny, a także utrwalanie w jakiegokolwiek postaci, przechowywanie w jakimkolwiek układzie pamięci oraz transmitowanie, czy to w formie elektronicznej, mechanicznej czy za pomocą fotokopii, mikrofilmu, nagrań, skanów bądź w jakikolwiek inny sposób, bez wcześniejszej pisemnej zgody wydawcy. Prawa wydawcy podlegają ochronie przez krajowe prawo autorskie oraz konwencje międzynarodowe, a ich naruszenie jest ścigane pod sankcją karną.

Zasady edycji i informacje dla autorów zamieszczono na stronie [https://journals.viamedica.pl/forum\\_zaburzen\\_metabolicznych](https://journals.viamedica.pl/forum_zaburzen_metabolicznych)  
Czasopismo indeksowane w *Index Copernicus* (IC 68,95)

Nota prawna: [https://journals.viamedica.pl/forum\\_zaburzen\\_metabolicznych/about/legalNote](https://journals.viamedica.pl/forum_zaburzen_metabolicznych/about/legalNote)

prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak (Warszawa)  
prof. dr hab. n. med. Jerzy Głuszek (Poznań)  
prof. dr hab. n. med. Anna Jabłeczka (Poznań)  
prof. dr hab. n. med. Roman Junik (Bydgoszcz)  
prof. dr hab. n. med. Waldemar Karnafel (Warszawa)  
prof. dr hab. n. med. Ida Kinalska (Białystok)  
prof. dr hab. n. med. Longina Kłosiewicz-Latoszek (Warszawa)  
dr n. o zdr. Matylda Kręgielska-Narożna (Poznań)  
dr n. med. Medard Lech (Warszawa)  
prof. dr hab. n. med. Artur Mamcarz (Warszawa)  
płk dr hab. n. med. Leszek Markuszewski, prof. UM (Łódź)  
prof. dr hab. n. med. Błażej Męczałski (Poznań)  
dr n. med. Małgorzata Moszak (Poznań)  
dr n. med. Katarzyna Musiałik (Poznań)  
prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Musiał (Białystok)  
prof. dr hab. n. med. Marek Niedziela (Poznań)  
dr hab. Joanna Suliburska, prof. UPP (Poznań)  
dr n. med. Marta Walczak-Gałęzewska (Poznań)  
prof. dr hab. n. med. Krystyna Widecka (Szczecin)  
prof. dr hab. n. med. Bogna Wierusz-Wysocka (Poznań)  
prof. dr hab. n. med. Henryk Wysocki (Poznań)  
prof. dr hab. n. med. Tomasz Zdrojewski (Gdańsk)  
prof. dr hab. n. med. Dorota Zozulińska-Ziółkiewicz (Poznań)

## Opinions presented in the articles not necessarily represent the opinions of the Editors

**Forum Zaburzeń Metabolicznych** (ISSN 2081-2450, e-ISSN 2081-531X) is published four times a year by VM Media Group sp. z o.o., Grupa Via Medica ul. Świętokrzyska 73, 80-180 Gdańsk, Poland  
tel: +48 58 320 94 94, fax: +48 58 320 94 60  
e-mail: [viamedica@viamedica.pl](mailto:viamedica@viamedica.pl), <https://www.viamedica.pl/>  
Electronic version of the journal available at:  
[https://journals.viamedica.pl/forum\\_zaburzen\\_metabolicznych](https://journals.viamedica.pl/forum_zaburzen_metabolicznych)

### Editorial Address:

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Zaburzeń Metabolicznych i Nadcisnienia Tętniczego Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu,  
ul. Szamarzewskiego 84, 60-569 Poznań  
phone: +48 61 854 93 77, fax: +48 61 847 85 29  
e-mail: [pbogdanski@ump.edu.pl](mailto:pbogdanski@ump.edu.pl)

**The subscription rate in 2023:** Electronical subscription: individual — 110 PLN, institutional — 220 PLN, subscriptions orders and requests for sample copies should be order on  
[https://journals.viamedica.pl/forum\\_zaburzen\\_metabolicznych/about/subscriptions](https://journals.viamedica.pl/forum_zaburzen_metabolicznych/about/subscriptions)

**Advertising:** For details on media opportunities within this journal please contact the advertising sales department, ul. Świętokrzyska 73, 80-180 Gdańsk, Poland, phone: +48 58 320 94 94; e-mail: [dsk@viamedica.pl](mailto:dsk@viamedica.pl)

The Editors accept no responsibility for the advertisement contents.  
All rights reserved, including translation into foreign languages. No part of this periodical, either text or illustration, may be used in any form whatsoever. It is particularly forbidden for any part of this material to be copied or translated into a mechanical or electronic language and also to be recorded in whatever form, stored in any kind of retrieval system or transmitted, whether in an electronic or mechanical form or with the aid of photocopying, microfilm, recording, scanning or in any other form, without the prior written permission of the publisher. The rights of the publisher are protected by national copyright laws and by international conventions, and their violation will be punishable by penal sanctions.







# FORUM ZABURZEŃ METABOLICZNYCH

PISMO POLSKIEGO STOWARZYSZENIA PRAKTYCZNEJ TERAPII OTYŁOŚCI  
ORAZ POLSKIEGO TOWARZYSTWA KARDIODIABETOLOGICZNEGO

Numer 1, tom 14, rok 2023

## Spis treści

### Dysbioza jelitowa a insulinooporność

Gut dysbiosis and insulin resistance

*Katarzyna Pastusiak* ..... 1

### Oś jelito — centralny układ nerwowy

Gut-brain axis

*Joanna Michałowska, Dominika Szanajska* ..... 7

### Rola dysbiozy jelitowej w patogenezie nadwagi i otyłości

The role of intestinal dysbiosis in the pathogenesis of overweight and obesity

*Laura Wyrwa, Marta Pelczyńska* ..... 14

### Udział flory jelitowej w rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego

The intestinal microbiota in development of cardiovascular diseases

*Justyna Marcickiewicz, Małgorzata Moszak* ..... 29

### Wpływ wysiłku fizycznego na mikrobiotę jelit

The influence of physical exercise on the intestinal microbiota

*Michał Radke, Jagoda Tuz, Damian Skrypnik* ..... 43





Szanowni Państwo,

Początek nowego roku jest odpowiednim czasem nie tylko na podejmowanie nowych postanowień, ale także do zaplanowania nadchodzących działań naukowo-badawczych. W ostatnich latach coraz większym zainteresowaniem cieszy się mikrobiota jelitowa i jej udział w zachowaniu dobrego stanu zdrowia. Nieprawidłowości w zakresie mikrobiomu wydają się partycypować w patogenezie licznych chorób, nie tylko w obrębie przewodu pokarmowego, ale także innych zaburzeń, w tym metabolicznych czy układu sercowo-naczyniowego. Dlatego też aktualny numer czasopisma *Forum Zaburzeń Metabolicznych* poświęcony został mikroflorze jelitowej i jej roli w rozwoju insulinooporności, nadmiernej masie ciała, czy chorób układu krążenia. Ponadto, omówione zostały zaburzenia w zakresie osi mózgowo-jelitowej, a także wpływ aktywności fizycznej na mikrobiom człowieka. Z tego miejsca pragnę zaprosić Państwa do lektury najnowszego wydania niniejszego czasopisma.

W artykule „Dysbioza jelitowa a insulinooporność” przedstawiono aktualne dane naukowe w kontekście zaburzeń mikrobioty jelitowej i jej związku z rozwojem insulinooporności. Omówione zostały potencjalne mechanizmy łączące dysbiozę jelitową z insulinoopornością oraz opcje terapeutyczne przyczyniające się do modyfikacji w składzie mikrobiomu.

Artykuł „Oś jelito — centralny układ nerwowy” odnosi się do przybliżenia roli niniejszej osi w wybranych jednostkach chorobowych. Autorzy wskazują także na możliwe działania mające na celu poprawę funkcjonowania osi jelitowo-mózgowej.

Autorki pracy „Rola dysbiozy jelitowej w patogenezie nadwagi i otyłości” dokonały omówienia wieloczynnikowego schorzenia, jakim jest nadmierna masa ciała, ze wskazaniem na udział dysbiozy jelitowej w jej powstawaniu. Ponadto, w pracy wskazano na metody terapii dysbiozy u osób z nadwagą i otyłością, które mogą przyczynić się do efektywniejszej utraty masy ciała.

W pracy „Udział flory jelitowej w rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego” przedstawiono istotny temat jakim są interakcje zachodzące pomiędzy mikrobiotą jelitową a homeostazą układu krążenia. Autorzy zwracają szczególną uwagę na dysbiozę jelitową, jako istotny czynnik ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, które od lat przodują wśród najczęstszych przyczyn zgonów wśród ludzi na całym świecie.

W ostatniej pracy „Wpływ wysiłku fizycznego na mikrobiotę jelit” omówiono zmiany zachodzące w mikrobiomie jelitowym pod wpływem umiarkowanej oraz intensywnej aktywności ruchowej.

Oddając w Państwa ręce aktualny numer *Forum Zaburzeń Metabolicznych*, życzę w imieniu Redakcji i własnym ciekawej lektury.

Redaktor naczelny

Paweł Bogdański  
prof. dr hab. n. med. Paweł Bogdański





# Dysbioza jelitowa a insulinooporność

## Gut dysbiosis and insulin resistance

### STRESZCZENIE

Ludzka mikrobiota jest przedmiotem najbardziej dynamicznych badań ostatnich dziesięcioleci. Wzrastająca liczba dowodów naukowych sugeruje, że jej skład może wpływać na stan zdrowia ludzkiego gospodarza, a w przypadku nieprawidłowości (dysbiozy) — na patogenezę wielu chorób, w tym otyłości, cukrzycy typu 2, nowotworów czy chorób neurodegeneracyjnych. Aktualne dane naukowe potwierdzają także jej związek z insulinoopornością. Do potencjalnych mechanizmów mogących łączyć dysbiozę jelitową z insulinoopornością zaliczamy zwiększoną przepuszczalność bariery jelitowej oraz przewlekłą reakcję zapalną, w których istotny udział mają: lipopolisacharyd, krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe, wtórne kwasy żółciowe oraz rozgałęzione aminokwasy. Do metod modyfikacji mikrobioty jelitowej zaliczamy: zmianę sposobu żywienia, stosowanie probiotyków i prebiotyków, przyjmowanie antybiotyków oraz przeszczepianie mikrobioty jelitowej od zdrowego dawcy. Dowiedziono, że część z tych metod, poprzez modyfikacje składu mikrobioty, może korzystnie wpływać na insulinowrażliwość.

(*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2023, tom 14, nr 1, 1–6)

**Słowa kluczowe:** mikrobiota, insulinooporność, probiotyki, prebiotyki

### ABSTRACT

Human microbiota is the subject of the most dynamic research of recent decades. An increasing amount of scientific evidence suggests that its composition may affect the health of the human host, and in the case of abnormalities (dysbiosis), the pathogenesis of many diseases, including obesity, type 2 diabetes, cancer and neurodegenerative diseases. Current scientific data also confirm its relationship with insulin resistance. Potential mechanisms that may link intestinal dysbiosis with insulin resistance include increased intestinal barrier permeability and chronic inflammatory reaction, in which liposaccharide, short-chain fatty acids, secondary bile acids and branched amino acids play a significant role. The methods of modifying the intestinal microbiota include: diet interventions, probiotics and prebiotics supplementation, antibiotics use and fecal transplantation from a healthy donor. It has been proven that some of these methods, by modifying the composition of the microbiota, may have a positive effect on insulin resistance.

(*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2023, vol. 14, no. 1, 1–6)

**Key words:** microbiome insulin resistance, probiotics, prebiotics

### Katarzyna Pastusiak

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

#### Adres do korespondencji:

Katarzyna Pastusiak, Katedra i Zakład Leczenia  
Otyłości, Zaburzeń Metabolicznych i Dietetyki  
Klinicznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola  
Marcinkowskiego w Poznaniu,  
ul. Szamarzewskiego 84, 60-569 Poznań,  
e-mail: ka.pastusiak@gmail.com

Copyright © 2023 Via Medica  
ISSN 2081-2450  
e-ISSN 2081-531X

▶▶ Wzrastająca liczba dowodów naukowych sugeruje, że mikrobiota jelitowa może wpływać na stan zdrowia ludzkiego gospodarza, a w przypadku nieprawidłowości w jej składzie (dysbiozy) na patogenezę wielu chorób, w tym otyłości, cukrzycy typu 2, nowotworów, czy chorób neurodegeneracyjnych ◀◀

▶▶ Pacjenci chorujący na cukrzycę typu 2, powiazaną bezpośrednio z insulinoopornością, charakteryzują się dysbiozą mikrobiologiczną, ze zmniejszoną obfitością bakterii wytwarzających maślan, tj. *Roseburia* i *Faecalibacterium prauznitzii* i wzrostem oportunistycznych patogenów, takich jak *Bacteroides caccae*, *Clostridia* i *Escherichia coli* ◀◀

## WSTĘP

Ludzka mikrobiota jest przedmiotem najbardziej dynamicznych badań ostatnich dziesięcioleci. Większość z nich ukierunkowana jest na eksplorowanie przewodu pokarmowego, w którym żyje najwięcej drobnoustrojów. Mikrobiota jelitowa składa się nie tylko z bakterii, ale także z wirusów, fagów, drożdży i grzybów, które razem prowadzą symbiotyczny związek z gospodarzem i przewyższają liczebnie komórki ludzkie co najmniej o jeden rząd wielkości [1]. Przez ostatnie dekady nasze rozumienie organizmów zamieszkujących jelita, ich funkcjonalności oraz roli w utrzymaniu zdrowia człowieka znacznie się rozwinęło, czemu sprzyjał rozwój technologii badawczych. Obecnie jesteśmy świadomi, iż mikrobiota jelitowa nie uczestniczy wyłącznie w procesach związanych z trawieniem i wchłanianiem substancji pokarmowych, ale że struktura ilościowa i jakościowa organizmów bytujących w jelitach w znaczącym stopniu wpływa na homeostazę całego organizmu, w tym odporność, metabolizm czy układ neurohormonalny [2]. Wzrastająca liczba dowodów naukowych sugeruje, że mikrobiota jelitowa może wpływać na stan zdrowia ludzkiego gospodarza, a w przypadku nieprawidłowości w jej składzie (dysbiozy) na patogenezę wielu chorób, w tym otyłości, cukrzycy typu 2, nowotworów, czy chorób neurodegeneracyjnych [3].

Jednym z powszechniejszych zaburzeń metabolicznych, dotyczącym od 15 do 44% populacji, w zależności od regionu, jest insulinooporność [4]. Z definicji, insulinooporność to stan zmniejszonej wrażliwości tkanek docelowych (tkanki tłuszczowej, mięśni szkieletowych, wątroby i śródbłonna naczyniowego) na działanie insuliny, pomimo jej prawidłowego lub podwyższonego stężenia w surowicy krwi [5]. Do potencjalnych patomechanizmów jej powstawania zaliczamy: ekstopową akumulację lipidów w wątrobie i mięśniach szkieletowych, stres retikulum

endoplazmatycznego i stan zapalny [6]. Zaburzenie to leży u podstaw patogenyzy zespołu metabolicznego i cukrzycy typu 2, a także jest niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych [7].

## MIKROBIOTA JELITOWA A INSULINOOPORNOŚĆ

Aktualne dane naukowe potwierdzają związek zaburzeń mikrobioty jelitowej z insulinoopornością. Pierwszym badaniem, które wykazało tę zależność, było badanie Bäckhed i wsp. [8] z 2004 roku, w którym przeszczepiono zdrową mikrobiotę myszom pozbawionym drobnoustrojów jelitowych i zaobserwowano jej wpływ na zawartość tkanki tłuszczowej oraz insulinooporność. Kilka lat później Vrieze i wsp. [9] przeszczepili mikrobiom jelitowy zdrowych ludzi pacjentom z zespołem metabolicznym i po sześciu tygodniach zaobserwowali istotny statystycznie wzrost wrażliwości na insulinę biorców. W badaniu przekrojowym obejmującym 2166 uczestników, wyższa różnorodność mikrobiomu  $\alpha$  oraz większa liczba bakterii wytwarzających maślan była związana z niższymi wskaźnikami insulinooporności, w tym oceny modelu homeostazy oporności na insulinę (HOMA-IR, *Homeostasis Model Assesment of Insulin Resistance*) [10]. Z kolei badania metagenomiczne wykazały, że pacjenci chorujący na cukrzycę typu 2, powiazaną bezpośrednio z insulinoopornością, charakteryzują się dysbiozą mikrobiologiczną, ze zmniejszoną obfitością bakterii wytwarzających maślan, tj. *Roseburia* i *Faecalibacterium prauznitzii* i wzrostem oportunistycznych patogenów, takich jak *Bacteroides caccae*, *Clostridia* i *Escherichia coli* [11].

## POTENCJALNE PATOMECHANIZMY ŁĄCZĄCE DYSBIOZĘ JELITOWĄ Z INSULINOOPORNOŚCIĄ

Potencjalnym mechanizmem mogącym łączyć dysbiozę jelitową z insulinoopornością jest zwiększona przepuszczalność bariery jelitowej związana z przewlekłą reakcją

zapalną [12]. Z procesem tym związany jest szereg substancji wykrywanych w jelitach, których udział w zmiennej odpowiedzi na insulinę opisano poniżej.

### Lipopolisacharyd

Jedną z dominujących gromad bakterii zasiedlających przewód pokarmowy — *Bacteroides* — należy w klasyfikacji klinicznej zgodnie z barwieniem metodą Grama do bakterii Gram-ujemnych. Ten rodzaj drobnoustrojów zawiera lipopolisacharyd (LPS), który jest silnym aktywator receptora toll-like 4 (TLR4). Wiązanie LPS z TLR4 aktywuje rozległy szlak sygnałowy, który indukuje stan zapalny oraz ekspresję i wydzielanie cytokin [13]. Dotychczasowe badania wykazały podwyższony poziom LPS we krwi osób chorujących na otyłość i cukrzycę typu 2 [14]. Dowiedzono także, że wzrost LPS jest bezpośrednio związany ze wzrostem przepuszczalności jelit. Ta zmiana przepuszczalności może być powodowana zmniejszoną ekspresją białek: *zonula occludens-1* (ZO-1), kładyn i okcludin, tworzących barierę nabłonkową jelita, która utrudnia transport bakterii i ich produktów ze światła jelita do krwiobiegu. Zmniejszenie tego ścisłego połączenia prowadzi do translokacji LPS, która może być wczesnym czynnikiem rozwoju stanu zapalnego i insulinooporności [15]. Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe

Podczas procesu fermentacji niestrawnych włókien pokarmowych mikrobiota jelitowa wytwarza krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (SCFA, *Short-Chain Fatty Acids*), które składają się głównie z propionianu, octanu i maślanu [16]. Główną rolą SCFA jest dostarczanie energii dla komórki nabłonka okrężnicy [15]. W badaniach na modelu zwierzęcym (szczurzym) z otyłością wywołaną dietą, suplementacja SCFA poprawiała wrażliwość na insulinę i sprzyjała redukcji masy ciała [17]. Wśród pacjentów z cukrzycą typu 2 odnotowano, iż całkowity poziom SCFA był odwrotnie skorelowany z opor-

nością na insulinę [18]. W innych badaniach na zwierzętach bakterie wytwarzające maślan (m. in. *F. prausnitzii*), zmniejszały insulinooporność, prawdopodobnie poprzez indukcję wydzielania glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1, *glucagon-like peptide 1*) z komórek L okrężnicy, za pośrednictwem receptorów kwasów tłuszczowych FFAR2 [19]. Innym potencjalnym mechanizmem łączącym SCFA z insulinowrażliwością może być zmniejszanie odpowiedzi zapalnej poprzez hamowanie aktywności jądrowego czynnika transkrypcyjnego (NF-κB, *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*) w komórkach odpornościowych gospodarza [20]. Dowiedzono także, że zmniejszenie populacji bakterii wytwarzających maślan może przyczynić się do zmiany przepuszczalności jelit [21].

### Kwasy żółciowe

Mikrobiota jelitowa wpływa na skład i wielkość puli kwasów żółciowych, a także uczestniczy w ich metabolizmie, wytwarzając wtórne kwasy żółciowe [22]. Badania dowodzą, iż ten rodzaj kwasów żółciowych działa poprzez receptor sprzężony z białkiem G1 (TGR5, *take-da G-protein-coupled receptor 5*). Wykazano także, że aktywacja TGR5 indukuje wydzielanie GLP-1 z komórek L jelita, co może wpływać korzystnie na insulinowrażliwość [23].

### Rozgałęzione aminokwasy

Rozgałęzione aminokwasy (BCAA, *Branched Chain Amino Acids*) odgrywają istotną rolę w fizjologicznej regulacji sygnalizacji insulinowej. Dowody naukowe sugerują jednak, że w nadmiarze mogą być związane z insulinoopornością. Aminokwasów BCAA nie da się zsyntetyzować. Ich głównym źródłem dla organizmu jest dieta oraz mikrobiota jelitowa. Dysbioza może przyczynić się do nadmiernej produkcji BCAA [24]. Przypuszcza się, że ten wzrost może być związany ze zmienionym obwodowym metabolizmem aminokwasów [25].

▶▶ Zmniejszenie tego ścisłego połączenia prowadzi do translokacji LPS, która może być wczesnym czynnikiem rozwoju stanu zapalnego i insulinooporności. Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe ◀◀

▶▶ Wśród pacjentów z cukrzycą typu 2 odnotowano, iż całkowity poziom SCFA był odwrotnie skorelowany z opornością na insulinę ◀◀

▶▶ Wykazano także, że aktywacja TGR5 indukuje wydzielanie GLP-1 z komórek L jelita, co może wpływać korzystnie na insulinowrażliwość ◀◀

▶▶ Rozgałęzione aminokwasy (BCAA, *Branched Chain Amino Acids*) odgrywają istotną rolę w fizjologicznej regulacji sygnalizacji insulinowej. Dowody naukowe sugerują jednak, że w nadmiarze mogą być związane z insulinoopornością ◀◀

▶▶ Istnieje szereg dowodów naukowych potwierdzających korzyści z suplementacji probiotyków w aspekcie poprawy gospodarki węglowodanowej, w tym także insulino-wrażliwości ◀◀

▶▶ Aktualnie brakuje przekonujących danych o efektywności i bezpieczeństwie stosowania tego typu terapii w leczeniu insulinooporności ◀◀

▶▶ Na skład mikrobioty może wpłynąć także interwencja związana ze zmianą stylu życia, w tym sposobu żywienia ◀◀

### POTENCJALNE MOŻLIWOŚCI TERAPEUTYCZNE

Do metod modyfikacji mikrobioty jelitowej zaliczamy: stosowanie probiotyków i prebiotyków, stosowanie antybiotyków, które działają wyłącznie w świetle przewodu pokarmowego, ponieważ nie ulegają wchłanianiu, oraz przeszczepianie mikrobioty jelitowej od zdrowego dawcy [26].

#### Probiotyki

Probiotyki to żywe drobnoustroje, które podane w odpowiedniej ilości wywierają korzystny wpływ na zdrowie gospodarza. Istnieje szereg dowodów naukowych potwierdzających korzyści z suplementacji probiotyków w aspekcie poprawy gospodarki węglowodanowej, w tym także insulino-wrażliwości [27]. W tabeli 1 podsumowano informacje na temat szczepów bakterii, które w badaniach na ludziach wykazywały efekt zmniejszający insulinooporność.

#### Prebiotyki

Prebiotyki to niestrawne składniki żywności, które nie są metabolizowane lub wchłaniane podczas przechodzenia przez przewód pokarmowy i są fermentowane przez bakterie jelitowe oraz selektywnie wpływają na wzrost jednego lub większej ilości szczepów potencjalnie pożytecznych bakterii jelitowych. Ich źródłem w diecie są przede wszystkim nasiona, produkty pełnoziarniste, rośliny strączkowe, cykorja, karczoch, cebula i czosnek. Dotychczas przeprowadzone badania sugerują, iż suplementacja prebiotyków może wywierać korzystny wpływ na insulino-wrażliwość [29].

#### Przeszczep kału

Oceny potencjału możliwości wykorzystania przeszczepu mikrobioty jelitowej w leczeniu otyłości oraz redukcji insulinooporności dokonano dotychczas w dwóch badaniach na nielicznych grupach. Oba badania wykazały przejściową poprawę wrażliwości na insulinę u osób z zespołem metabolicznym

po przeszczepie mikrobioty od zdrowego dawcy [9, 30]. Aktualnie brakuje przekonujących danych o efektywności i bezpieczeństwie stosowania tego typu terapii w leczeniu insulinooporności.

#### Sposób żywienia

Na skład mikrobioty może wpłynąć także interwencja związana ze zmianą stylu życia, w tym sposobu żywienia. W dotychczasowych badaniach zaobserwowano, iż zastosowanie 6-tygodniowej diety niskoenergetycznej, o podwyższonej podaży białka, wpływało na zwiększenie różnorodności drobnoustrojów jelitowych oraz poprawiło wrażliwość na insulinę i zmniejszało stężenie markerów stanu zapalnego [31]. Ponadto, niskotłuszczowa dieta wegańska prowadziła do znaczącej zmiany w mikrobiocie jelitowej, która była związana ze zmniejszeniem insulinooporności wśród pacjentów z nadmierną masą ciała [32]. Potrzebne są jednak dalsze badania, aby wnioskować jaki skład oraz czas stosowania określonego modelu żywieniowego może przyczynić się do poprawy insulino-wrażliwości poprzez modyfikację mikrobioty.

#### PODSUMOWANIE

Wzrastająca liczba dowodów naukowych sugeruje, iż mikrobiota jelitowa może brać udział w patogenezie zaburzeń metabolicznych, w tym insulinooporności. Potencjalne mechanizmy mogące łączyć dysbiozę z insulinoopornością to zwiększona przepuszczalność bariery jelitowej oraz przewlekła reakcja zapalna, w których prawdopodobnie istotną rolę odgrywają lipopolisacharyd oraz krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe. Nieliczne doniesienia zwracają uwagę na potencjalny związek wtórnych kwasów żółciowych oraz BCAA z mikrobiotą i insulinoopornością. Aktualne dane naukowe wskazują także na możliwość wykorzystania suplementacji prebiotykami i probiotykami jako elementu terapii insulinooporności. Zagadnienie to wymaga jednak dalszych badań.

**Tabela 1. Pozytywny efekt suplementacji probiotyków na poszczególne wskaźniki insulinooporności [27, 28]**  
**Table 1. Positive effect of probiotic supplementation on insulin resistance**

Wskaźnik	Badany szczep	Grupa badawcza
↓ HOMA-IR	<i>Lactobacillus plantarum</i> OLL2712	Stan przedcukrzycowy
	Probiotyk wieloszczepowy: 14 szczepów z rodzajów: <i>Lactobacillus</i> + <i>Lactococcus</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Propionibacterium</i> , <i>Acetobacter</i>	Cukrzyca typu 2
	Probiotyk wieloszczepowy: <i>Bifidobacterium bifi-dum</i> W23, <i>Bifidobacterium lactis</i> W52, <i>Lactobacillus acidophilus</i> W37, <i>Lactobacillus brevis</i> W63, <i>Lactobacillus casei</i> W56, <i>Lactobacillus salivarius</i> W24, <i>Lactococcus lactis</i> W19, <i>Lactococcus lactis</i> W58	Cukrzyca typu 2
	<i>Lactobacillus casei</i> 01	Cukrzyca typu 2
	Probiotyk wieloszczepowy: <i>Lactobacillus acidophilus</i> La-5, <i>Bifidobacterium animalis subsp. lactis</i> BB-12	Zespół metaboliczny
	<i>Lactobacillus salivarius</i> UBL S22	Osoby zdrowe
	Probiotyk wieloszczepowy: <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus lactis</i> , <i>Bifidobacterium bifi-dum</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i>	Cukrzyca typu 2
	Probiotyk wieloszczepowy: <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Bifidobacterium bifi-dum</i>	Cukrzyca typu 2, w trakcie hemodializy
	Pasteurized <i>Akkermansia muciniphila</i>	Otyłość oraz insulinooporność
	<i>Akkermansia muciniphila</i> live	Otyłość oraz insulinooporność
↑ QUICK i inne wskaźniki insulinooporności	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	Cukrzyca typu 2
	Probiotyk wieloszczepowy: <i>Bifidobacterium bifi-dum</i> W23, <i>Bifidobacterium lactis</i> W52, <i>Lactobacillus acidophilus</i> W37, <i>Lactobacillus brevis</i> W63, <i>Lactobacillus casei</i> W56, <i>Lactobacillus salivarius</i> W24, <i>Lactococcus lactis</i> W19, <i>Lactococcus lactis</i> W58	Cukrzyca typu 2
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> NCFM	Cukrzyca typu 2
	<i>Lactobacillus plantarum</i> OLL2712	Stan przedcukrzycowy
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> La-5, <i>Bifidobacterium animalis subsp. lactis</i> BB-12	Zespół metaboliczny

### Konflikt interesów

Nie zgłoszono.

### PIŚMIENNICTWO

- Locey KJ, Lennon JT. Scaling laws predict global microbial diversity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016; 113(21): 5970–5975, doi: [10.1073/pnas.1521291113](https://doi.org/10.1073/pnas.1521291113), indexed in Pubmed: [27140646](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27140646/).
- Galecka M, Basińska AM, Bartnicka A. Znaczenie mikrobioty jelitowej w kształtowaniu zdrowia człowieka — implikacje w praktyce lekarza rodzinnego. *Forum Medycyny Rodzinnej*. 2018; 12(2): 50–59.
- Hou K, Wu ZX, Chen XY, et al. Microbiota in health and diseases. *Signal Transduct Target Ther*. 2022; 7(1): 135, doi: [10.1038/s41392-022-00974-4](https://doi.org/10.1038/s41392-022-00974-4), indexed in Pubmed: [35461318](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35461318/).
- Fahed M, Abou Jaoudeh MG, Merhi S, et al. Evaluation of risk factors for insulin resistance: a cross sectional study among employees at a private university in Lebanon. *BMC Endocr Disord*. 2020; 20(1): 85, doi: [10.1186/s12902-020-00558-9](https://doi.org/10.1186/s12902-020-00558-9), indexed in Pubmed: [32522257](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32522257/).
- Grzesiuk W, Szydłarska D, Józwiak K. Insulinooporność w endokrynopatiach. *Endokrynol Otyl Zab Przem Mat*. 2008; 5: 38–44.
- Lee SH, Park SY, Choi CS. Insulin Resistance: From Mechanisms to Therapeutic Strategies. *Diabetes Metab J*. 2022; 46(1): 15–37, doi: [10.4093/dmj.2021.0280](https://doi.org/10.4093/dmj.2021.0280), indexed in Pubmed: [34965646](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34965646/).

7. Matulewicz N, Karczewska-Kupczewska M. Insulinooporność a przewlekła reakcja zapalna. *Postepy Hig Med Dosw.* 2016; 70: 1245–1257.
8. 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/).
9. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology.* 2012; 143(4): 913–6.e7, doi: [10.1053/j.gastro.2012.06.031](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.06.031), indexed in Pubmed: [22728514](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22728514/).
10. Chen Z, Radjabzadeh D, Chen L, et al. Association of Insulin Resistance and Type 2 Diabetes With Gut Microbial Diversity: A Microbiome-Wide Analysis From Population Studies. *JAMA Netw Open.* 2021; 4(7): e2118811, doi: [10.1001/jamanetworkopen.2021.18811](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.18811), indexed in Pubmed: [34323983](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34323983/).
11. 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/).
12. He FF, Li YM. Role of gut microbiota in the development of insulin resistance and the mechanism underlying polycystic ovary syndrome: a review. *J Ovarian Res.* 2020; 13(1): 73, doi: [10.1186/s13048-020-00670-3](https://doi.org/10.1186/s13048-020-00670-3), indexed in Pubmed: [32552864](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32552864/).
13. Medzhitov R, Horng T. Transcriptional control of the inflammatory response. *Nat Rev Immunol.* 2009; 9(10): 692–703, doi: [10.1038/nri2634](https://doi.org/10.1038/nri2634), indexed in Pubmed: [19859064](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19859064/).
14. 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/).
15. Saad MJA, Santos A, Prada PO. Linking Gut Microbiota and Inflammation to Obesity and Insulin Resistance. *Physiology (Bethesda).* 2016; 31(4): 283–293, doi: [10.1152/physiol.00041.2015](https://doi.org/10.1152/physiol.00041.2015), indexed in Pubmed: [27252163](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27252163/).
16. Lee CJ, Sears CL, Maruthur N. Gut microbiome and its role in obesity and insulin resistance. *Ann NY Acad Sci.* 2020; 1461(1): 37–52, doi: [10.1111/nyas.14107](https://doi.org/10.1111/nyas.14107), indexed in Pubmed: [31087391](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31087391/).
17. Perry RJ, Peng L, Barry NA, et al. Acetate mediates a microbiome-brain- $\beta$ -cell axis to promote metabolic syndrome. *Nature.* 2016; 534(7606): 213–217, doi: [10.1038/nature18309](https://doi.org/10.1038/nature18309), indexed in Pubmed: [27279214](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27279214/).
18. Yamaguchi Y, Adachi K, Sugiyama T, et al. Association of Intestinal Microbiota with Metabolic Markers and Dietary Habits in Patients with Type 2 Diabetes. *Digestion.* 2016; 94(2): 66–72, doi: [10.1159/000447690](https://doi.org/10.1159/000447690), indexed in Pubmed: [27504897](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27504897/).
19. Tolhurst G, Heffron H, Lam YuS, et al. Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein-coupled receptor FFAR2. *Diabetes.* 2012; 61(2): 364–371, doi: [10.2337/db11-1019](https://doi.org/10.2337/db11-1019), indexed in Pubmed: [22190648](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22190648/).
20. Tedelind S, Westberg F, Kjerrulf M, et al. Anti-inflammatory properties of the short-chain fatty acids acetate and propionate: a study with relevance to inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2007; 13(20): 2826–2832, doi: [10.3748/wjg.v13.i20.2826](https://doi.org/10.3748/wjg.v13.i20.2826), indexed in Pubmed: [17569118](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17569118/).
21. VanHook A. Butyrate benefits the intestinal barrier. *Science Signaling.* 2015; 8(378), doi: [10.1126/scisignal.aac6198](https://doi.org/10.1126/scisignal.aac6198).
22. Ridlon JM, Alves JM, Hylemon PB, et al. Cirrhosis, bile acids and gut microbiota: unraveling a complex relationship. *Gut Microbes.* 2013; 4(5): 382–387, doi: [10.4161/gmic.25723](https://doi.org/10.4161/gmic.25723), indexed in Pubmed: [23851335](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23851335/).
23. Thomas C, Gioiello A, Noriega L, et al. TGR5-mediated bile acid sensing controls glucose homeostasis. *Cell Metab.* 2009; 10(3): 167–177, doi: [10.1016/j.cmet.2009.08.001](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2009.08.001), indexed in Pubmed: [19723493](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19723493/).
24. Gojda J, Cahova M. Gut Microbiota as the Link between Elevated BCAA Serum Levels and Insulin Resistance. *Biomolecules.* 2021; 11(10), doi: [10.3390/biom11101414](https://doi.org/10.3390/biom11101414), indexed in Pubmed: [34680047](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34680047/).
25. Newgard CB. Interplay between lipids and branched-chain amino acids in development of insulin resistance. *Cell Metab.* 2012; 15(5): 606–614, doi: [10.1016/j.cmet.2012.01.024](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.01.024), indexed in Pubmed: [22560213](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22560213/).
26. CSkrzydło-Radomańska B, Wronecki J. Czy mikrobiotę jelitową można skutecznie modyfikować? *Varia Medica.* 2019; 3(1): 18–26.
27. Pintarič M, Langerholc T. Probiotic Mechanisms Affecting Glucose Homeostasis: A Scoping Review. *Life (Basel).* 2022; 12(8), doi: [10.3390/life12081187](https://doi.org/10.3390/life12081187), indexed in Pubmed: [36013366](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36013366/).
28. Salles BI, Cioffi D, Ferreira SR. Probiotics supplementation and insulin resistance: a systematic review. *Diabetol Metab Syndr.* 2020; 12(1): 98, doi: [10.1186/s13098-020-00603-6](https://doi.org/10.1186/s13098-020-00603-6), indexed in Pubmed: [33292434](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33292434/).
29. Kim YA, Keogh JB, Clifton PM. Probiotics, prebiotics, synbiotics and insulin sensitivity. *Nutr Res Rev.* 2018; 31(1): 35–51, doi: [10.1017/S095442241700018X](https://doi.org/10.1017/S095442241700018X), indexed in Pubmed: [29037268](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29037268/).
30. Kootte RS, Levin E, Salojärvi J, et al. Improvement of Insulin Sensitivity after Lean Donor Feces in Metabolic Syndrome Is Driven by Baseline Intestinal Microbiota Composition. *Cell Metab.* 2017; 26(4): 611–619.e6, doi: [10.1016/j.cmet.2017.09.008](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.09.008), indexed in Pubmed: [28978426](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28978426/).
31. Cotillard A, Kennedy SP, Kong LC, et al. ANR Micro-Obes 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/).
32. Kahleova H, Rembert E, Alwarith J, et al. Effects of a Low-Fat Vegan Diet on Gut Microbiota in Overweight Individuals and Relationships with Body Weight, Body Composition, and Insulin Sensitivity. A Randomized Clinical Trial. *Nutrients.* 2020; 12(10), doi: [10.3390/nu12102917](https://doi.org/10.3390/nu12102917), indexed in Pubmed: [32987642](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32987642/).

# Oś jelito — centralny układ nerwowy

## Gut-brain axis

### STRESZCZENIE

Mikrobiota jelitowa pełni wiele kluczowych funkcji w organizmie człowieka. Zaliczamy do nich między innymi metabolizowanie substancji odżywczych pochodzących z pożywienia, syntezę witamin, wspomaganie pracy układu immunologicznego, ochronę przed kolonizacją jelita przez organizmy chorobotwórcze, czy metabolizm ksenobiotyków. Dwukierunkowe interakcje pomiędzy mikrobiotą jelitową i centralnym układem nerwowym przyczyniają się także do jej wpływu na funkcje poznawcze, nastrój i odczuwanie bólu. Sieć komunikacyjna pomiędzy jelitami i układem nerwowym jest bardzo złożona i obejmuje jelitowy układ nerwowy, współczulne i przywspółczulne gałęzie autonomicznego układu nerwowego oraz neuroendokryne i neuroimmunologiczne szlaki sygnałowe. Zaburzenia sygnalizacji osi jelitowo-mózgowej zostały powiązane z wieloma jednostkami chorobowymi, m.in. zespołem jelita drażliwego, otyłością, a także chorobami psychicznymi i neurologicznymi. Dostępna literatura wskazuje na możliwość leczenia powyższych zaburzeń poprzez terapie ukierunkowane na modyfikację profilu mikrobioty jelitowej. Należą do nich między innymi interwencje dietetyczne, zmiana stylu życia, przyjmowanie psychobiotyków (pre, pro- i postbiotyków), a także przeszczep kału.

(*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2023, tom 14, nr 1, 7–13)

**Słowa kluczowe:** dysbioza jelitowa; oś jelitowo-mózgowa; probiotyki; mikrobiom; mikrobiota jelitowa; centralny układ nerwowy

### ABSTRACT

The gut microbiota serves many essential functions in the human body. These include metabolism of ingested nutrients, vitamin synthesis, supporting the immune system, protection against colonization of the gut by pathogenic organisms, and xenobiotics metabolism. Bidirectional interactions between the gut microbiota and the central nervous system also contribute to its influence on cognitive function, mood and pain perception. The communication between the gut and the nervous system is very complex and includes the enteric nervous system, sympathetic and parasympathetic branches of the autonomic nervous system, and neuroendocrine and neuroimmune signalling pathways. Alterations in the gut-brain axis signalling have been linked to a number of conditions, including irritable bowel syndrome, obesity, as well as psychiatric and neurological diseases. The available literature indicates that the above disorders can be treated by the therapies that target modifications of the gut microbiota. These include dietary

Joanna Michałowska<sup>1</sup>,  
Dominika Szajnowska<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Zakład Leczenia Otyłości, Zaburzeń Metabolicznych oraz Dietetyki Klinicznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu  
<sup>2</sup>SKN Dietetyki Klinicznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

#### Adres do korespondencji:

mgr Joanna Michałowska,  
Katedra i Zakład Leczenia Otyłości, Zaburzeń Metabolicznych oraz Dietetyki Klinicznej; Szpital Kliniczny im. Przemienienia Pańskiego, ul. Szamarzewskiego 84, 60-101 Poznań, Polska; nr telefonu: +48 61 854 97 42; e-mail: jmichalowska@ump.edu.pl

Copyright © 2023 Via Medica  
ISSN 2081-2450  
e-ISSN 2081-531X

interventions, lifestyle changes, psychobiotics administration (pre-, pro- and postbiotics), and fecal transplantation.

(*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2023, vol. 14, no. 1, 7–13)

**Key words:** microbiota dysbiosis; gut brain axis; probiotics; microbiome; microbiota; central nervous system

## WSTĘP

Dwukierunkowe interakcje pomiędzy jelitem i centralnym układem nerwowym (CUN) regulują wiele podstawowych funkcji fizjologicznych i homeostatycznych, w tym pobór pożywienia, regulację układu odpornościowego, czy sen. Badania naukowe wykazały, że zmiany w sygnalizacji pomiędzy przewodem pokarmowym i CUN mogą być powiązane z wystąpieniem wielu zaburzeń, w tym metabolicznych, neurologicznych i psychiatrycznych [1, 2].

W interakcjach pomiędzy układem pokarmowym i układem nerwowym najistotniejszą rolę odgrywają substancje biochemiczne wytwarzane przez mikrobiotę jelitową, które wpływają na funkcjonowanie układu nerwowego. Mikrobiota jelitowa jest zespołem mikroorganizmów, na który składają się głównie bakterie, ale także grzyby, wirusy i pierwotniaki [3]. Szacuje się, że całkowita masa mikrobów w ludzkim organizmie wynosi 1–2 kg, a ich ilość przewyższa liczbę ludzkich komórek w stosunku 1,3:1 [2, 3]. Skład mikroflory jelitowej jest bardzo zróżnicowany wśród populacji i zmienia się także w zależności od odcinka przewodu pokarmowego. Największa ilość bakterii znajduje się w jelicie grubym, natomiast najmniejsza ilość mikroorganizmów bytuje w kwaśnym środowisku żołądka [4]. Czynniki takie jak nieprawidłowa dieta, występujące jednostki chorobowe i infekcje, przyjmowane leki i styl życia mogą przyczyniać się do zmian w ilości i jakości mikrobioty jelitowej, co może nieść za sobą poważne konsekwencje zdrowotne [5]. Celem niniejszej pracy jest opisanie mechanizmów i funkcji osi jelito-

wo-mózgowej, a także jej roli w wybranych jednostkach chorobowych.

## OŚ JELITOWO-MÓZGOWA — MECHANIZMY I FUNKCJE

Mikrobiota jelitowa pełni wiele kluczowych funkcji w organizmie człowieka. Zaliczamy do nich między innymi metabolizowanie substancji odżywczych pochodzących z pożywienia, syntezę witamin, wspomaganie pracy układu immunologicznego, ochrona przed kolonizacją jelita przez organizmy chorobotwórcze, czy metabolizm ksenobiotyków [6]. Dwukierunkowe interakcje pomiędzy mikrobiotą jelitową i CUN przyczyniają się także do jej wpływu na funkcje poznawcze, nastrój i odczuwanie bólu. Sygnały pochodzące od mikroorganizmów zasiedlających jelita mogą docierać do CUN bezpośrednio poprzez krążenie systemowe lub pośrednio, poprzez interakcje z receptorami komórek enteroendorynnych i chromochłonnych jelit, systemem odpornościowym błon śluzowych i prawdopodobnie poprzez komórki kępkowe [1]. Sieć komunikacyjna pomiędzy jelitami i układem nerwowym jest bardzo złożona i obejmuje jelitowy układ nerwowy, współczulne i przywspółczulne gałęzie autonomicznego układu nerwowego oraz neuroendokryne i neuroimmunologiczne szlaki sygnałowe. Sprzężenie zwrotne pomiędzy jelitami a rdzeniem kręgowym i jądrem pasma samotnego odbywa się poprzez aferentne nerwy czuciowe rdzeniowe i błędne. Następnie, angażują one polisynaptyczne wejścia obszarów mózgu, takich jak podwzgórze i przedmózgowie limbiczne [2]. Interakcje pomiędzy korą

▶▶ W interakcjach pomiędzy układem pokarmowym i układem nerwowym najistotniejszą rolę odgrywają substancje biochemiczne wytwarzane przez mikrobiotę jelitową, które wpływają na funkcjonowanie układu nerwowego ◀◀



przedniej części zakrętu obręczy i siecią czołowo-skroniową umożliwiają integrację sygnałów interoceptywnych ze złożonymi procesami emocjonalnymi. Zmiany w sygnalizacji interoceptywnej zostały powiązane z generowaniem objawów chorób układu przewodu pokarmowego, takich zespół jelita drażliwego (IBS), czy przewlekły ból brzucha, a także manifestację chorób neurodegeneracyjnych i rozwojowych [1]. Do głównych szlaków komunikacyjnych osi jelito-centralny układ nerwowy możemy zaliczyć nerw błędny, metabolity tryptofanu i produkty mikrobioty jelitowej, takie jak krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (SCFA, *short-chain fatty acids*) czy peptydoglikan. Skład mikrobioty jelitowej może wpływać na funkcjonowanie CUN poprzez modulację neurotransmisji serotonergicznej, noradrenergicznej, dopaminergicznej, glutamatergicznej i GABA-ergicznej poprzez wpływ na syntezę/metabolizm neuroprzekaźników lub przyczyniać się do produkcji substancji neuroaktywnych. Przykładowo, do producentów serotoniny zaliczyć można drobnoustroje z rodzaju *Candida*, *Escherichia*, *Enterococcus* i *Streptococcus*. *Bifidobacterium* i *Lactobacillus* odpowiedzialne są za produkcję kwasu gamma-aminomasłowego (GABA), *Lactobacillus* — acetylocholino, *Bacillus* i *Serratia* — dopaminy, a *Escherichia* i *Saccharomyces* — noradrenaliny [2]. Ze względu na obecność bariery krew-mózg (BBB) prawdopodobieństwo dotarcia neuroprzekaźników produkowanych w jelitach do mózgu jest małe (z wyjątkiem GABA). Jednakże mogą one wpływać na CUN pośrednio — poprzez interakcję z jelitowym układem nerwowym [2, 7]. Ponadto, mikrobiota jelitowa może wpływać na ilość serotoniny w mózgu, regulując ilość jej prekursora — tryptofanu, gdyż mikroorganizmy bytujące w jelicie produkują enzymy oddziałujące na metabolizm tego aminokwasu, prowadząc do produkcji pochodnych serotoniny, kinureiny i indolu [2].

## ROLA OSI JELITO — CENTRALNY UKŁAD NERWOWY W WYBRANYCH JEDNOSTKACH CHOROBYCH

### Zespół jelita drażliwego

IBS charakteryzuje się przewlekłym, nawracającym bólem brzucha wraz ze zmianami czynnościowymi w pracy jelit [1, 8]. Szacuje się, że ta jednostka chorobowa dotyka aż 4–10% światowej populacji. Patofizjologia tego złożonego schorzenia nadal pozostaje nie w pełni zrozumiana, jednak najnowsze badania wskazują na jej związek z zaburzoną integralnością błony śluzowej, przewlekłym stanem zapalnym i zmienionym profilem mikrobioty jelitowej. Zmienność zdrowej mikroflory jelitowej utrudnia ściśle określenie, jakie zmiany w jej składzie są charakterystyczne dla IBS [8]. Wyniki przeprowadzonych badań zebranych w przeglądzie systematycznym wskazują jednak na zwiększoną ilość bakterii z rodziny *Enterobacteriaceae*, *Lactobacillaceae* i *Bacteroidales* wśród pacjentów cierpiących na zespół jelita drażliwego. Jednocześnie, ilość bakterii z rodzin *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium*, i *Clostridiales* jest zmniejszona w porównaniu do osób zdrowych [9]. Nie wszystkie doniesienia naukowe potwierdzają powyższe obserwacje. Trudności z uzyskaniem jednoznacznej odpowiedzi odnośnie do opisywanego zagadnienia najprawdopodobniej są związane z dużym zróżnicowaniem składu mikrobioty jelitowej wśród różnych populacji, wpływu rytmu dobowego na jej profil, a także różnicach w metodologii prowadzonych badań [9]. Dostępne doniesienia naukowe powiązały rozwój IBS z wystąpieniem infekcji jelitowej, co jest kolejnym argumentem sugerującym wpływ mikrobioty jelitowej w patofizjologii opisywanej jednostki chorobowej. Ponadto, badania naukowe wykazały, że zastosowanie różnorodnych interwencji (np. probiotykoterapia, antybiotykoterapia, przeszczep

►► Skład mikrobioty jelitowej może wpływać na funkcjonowanie CUN poprzez modulację neurotransmisji serotonergicznej, noradrenergicznej, dopaminergicznej, glutamatergicznej i GABA-ergicznej poprzez wpływ na syntezę/metabolizm neuroprzekaźników lub przyczyniać się do produkcji substancji neuroaktywnych ◀◀

flory kałowej), mających na celu ekspansję drobnoustrojów uznawanych za korzystne, wiązały się ze zmniejszoną aktywnością niektórych obszarów mózgu i/lub redukcją nasilenia objawów choroby [10].

### Otyłość

Otyłość jest przewlekłą, złożoną chorobą związaną z nadmiernym nagromadzeniem tkanki tłuszczowej. Częstość występowania tej choroby sukcesywnie rośnie, przyczyniając się do znacznego obciążenia systemu opieki zdrowotnej. Nadmierna masa ciała zwiększa ryzyko wystąpienia szeregu schorzeń, w tym cukrzycy typu 2, nadciśnienia tętniczego, chorób sercowo-naczyniowych, wybranych rodzajów nowotworów i wielu innych [11]. Zgodnie z tym, co opisano powyżej, mikrobiota jelitowa i jej metabolity mogą oddziaływać na mózg poprzez mechanizmy metaboliczne, endokrynologiczne, neuronalne i immunologiczne. Przyczyniają się w ten sposób do regulacji kluczowych czynników w patofizjologii otyłości — metabolizmu, bilansu energetycznego, apetytu, czy ośrodka nagrody. Badania wykazały, że wybrane bakterie mogą modyfikować sekrecję niektórych hormonów, w tym peptydu glukagonopodobnego 1 (GLP-1), greliny, peptydu YY (PYY) i leptyny, które oddziałując na podwzgórze, regulują odczuwanie apetytu i sytości. Ponadto, neuroaktywne metabolity wydzielane przez mikrobiotę, takie jak serotonina czy GABA, również wpływają na centralną kontrolę apetytu. Profil mikrobioty jelitowej charakterystyczny dla pacjentów cierpiących na otyłość cechuje się bardziej wydajną absorpcją przyjmowanej energii, przyczyniając się do większego prawdopodobieństwa dodatniego bilansu energetycznego. Terapie ukierunkowane na skład mikrobioty potencjalnie mogą być efektywną metodą leczenia otyłości, jednakże dalsze badania są konieczne, aby potwierdzić ich skuteczność [5].

### Zaburzenia psychiczne, psychiatryczne i neurologiczne

Oś jelitowo-mózgowa komunikuje się poprzez różne szlaki metaboliczne i sygnalizacyjne, które mogą wpływać na zdrowie psychiczne, mózgowe i poznawcze. Coraz większa liczba badań wskazuje na rolę mikrobioty jelitowej w procesach pamięciowych, uczeniu się, lęku, stresie, zaburzeniach neurorozwojowych i neurodegeneracyjnych [12]. Profil mikrobioty jelitowej może przyczyniać się do neurochemicznych zmian w centralnym układzie nerwowym i w konsekwencji — do rozwoju zaburzeń lękowo-depresyjnych. Badania na modelu zwierzęcym wykazały, że przeszczep mikrobioty jelitowej od dawcy cierpiącego na choroby psychiczne może doprowadzić do wywołania podobnych objawów chorobowych u zdrowych bioreczerw. Jednocześnie, przeszczep mikrobioty jelitowej od zdrowego dawcy wiązał się ze zmniejszeniem objawów lękowo-depresyjnych. Potencjalnym mechanizmem przeciwdepresyjnym i przeciwłękowym działania probiotyków jest dwukierunkowa komunikacja osi jelitowo-mózgowej poprzez regulację aktywności osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, regulację poziomu neurotroficznego czynnika pochodzenia mózgowego (BDNF) i odpowiedzi immunologicznej. Różnice w składzie mikrobioty jelitowej są także obserwowane u dzieci ze spektrum autyzmu (ASD). W tej grupie pacjentów obserwowane są zwykle zmiany w metabolitach produkowanych przez mikrobiotę jelitową, co sugeruje, że mogą one odgrywać rolę w rozwoju ASD i nasileniu objawów [2, 13]. Kolejną jednostką chorobową, którą powiązano z osią mózgowo-jelitową, jest choroba Parkinsona. Liczne badania wskazują, że profil mikrobioty jelitowej chorych charakteryzuje się wzrostem drobnoustrojów z rodzin *Verrucomicrobiaceae*, *Bifidobacteriaceae*, *Ruminococcaceae*, *Christensenellaceae* i *Akkermansia*, natomiast zmniejszeniem ilości

▶▶ Badania wykazały, że wybrane bakterie mogą modyfikować sekrecję niektórych hormonów, w tym peptydu glukagonopodobnego 1 (GLP-1), greliny, peptydu YY (PYY) i leptyny, które oddziałując na podwzgórze, regulują odczuwanie apetytu i sytości ◀◀

*Prevotellaceae*, *Faecalibacterium* i *Lachnospiraceae*. Mikroorganizmy zasiedlające jelita biorą udział w metabolizmie podstawowego leku stosowanego w chorobie Parkinsona — lewodopy, w związku z czym mogą wpływać na jej biodostępność i działanie. Identyfikacja i analiza bakterii metabolizujących tę cząsteczkę do dopaminy i dopaminę do m-tyraminy może przyczynić się do rozwinięcia personalizowanych terapii choroby Parkinsona [2]. Dalsze badania są konieczne, aby zgłębić opisany problem badawczy, a także rolę mikrobioty jelitowej w schizofrenii, migrenach i padaczce [2, 13].

### TERAPIE UKIERUNKOWANE NA ZABURZENIA OSI JELITOWO-MÓZGOWEJ

Wyniki przeprowadzonych badań nad zależnością pomiędzy mikrobiotą jelitową a funkcjonowaniem ośrodkowego układu nerwowego wskazują na coraz więcej możliwości wpływania na poprawę stanu drobnoustrojów zasiedlających ludzkie jelita. Według aktualnych doniesień, najlepiej poznany czynnikami modulującymi skład, proporcje i aktywność mikrobioty jelitowej (a także osi jelitowo-mózgowej) są przede wszystkim: sposób odżywiania, ogólnie rozumiany styl życia, a także suplementacja substancjami psychobiotycznymi [14].

### Dieta i styl życia

Zdrowa dieta, dzięki której możliwe jest dostarczenie do organizmu niezbędnych substancji odżywczych, a także błonnika pokarmowego oraz substancji pochodzenia roślinnego — fitochemikaliów, sprzyja zwiększonej bioróżnorodności mikrobioty jelitowej, co z kolei może korzystnie wpływać na procesy mózgowie. Natomiast stosowanie diety składającej się z pokarmów będących źródłem kwasów tłuszczowych nasyconych, dużej ilości soli oraz węglowodanów prostych może skutkować powstaniem uogólnionego stanu zapalnego, który z dużym prawdopodobieństwem bę-

dzie powiązany z występowaniem zaburzeń żołądkowo-jelitowych i zaburzeń metabolicznych, co w efekcie może doprowadzić do zaburzeń funkcjonowania ośrodkowego układu nerwowego [15]. Jednym z modeli żywienia wykazującym wiele korzyści zdrowotnych jest dieta śródziemnomorska. Dostępne badania wskazują na pozytywne działanie spożywanej oliwy z oliwek *extra-virgin* (która jest nieodłącznym elementem tej diety) na mikrobiotę jelitową [15, 16]. Wzorce żywieniowe oparte na zasadach diety śródziemnomorskiej mają wpływ na zmniejszenie upośledzenia funkcji poznawczych i stanów depresyjnych, jednakże potrzeba dalszych badań, aby określić dokładny wpływ tego modelu żywienia na sygnalizację osi jelitowo-mózgowej [17]. W badaniach analizujących wpływ mikrobioty jelitowej na mózg szczególnie podkreśla się rolę jednego z krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych — maślanu. Kwas ten jest syntetyzowany podczas rozkładu błonnika pokarmowego przez niektóre z bakterii bytujących w okrężnicy, m.in. *Clostridium*, *Eubacterium* oraz *Butyrivibrio*. Składniki pożywienia, które przyczyniają się do wytwarzania maślanu przez bakterie jelitowe to m.in. skrobia oporna (której źródłem są na przykład pełnoziarniste zboża oraz nasiona roślin strączkowych) i fruktooligosacharydy — FOS (zawarte m.in. w bananach, cebuli oraz szparagach). Maślan można również dostarczyć w mniejszych ilościach z innych produktów — olejów roślinnych i tłuszczów zwierzęcych, mleka przeżuwaczy oraz masła [18]. Mimo że zwraca się dużą uwagę na rolę SCFA w kontekście mikrobioty jelitowej, brak jest jednoznacznych dowodów wskazujących na związek między tymi składnikami a ich wpływem na oś jelitowo-mózgową. Rozwój dalszych badań naukowych w tym zakresie może mieć kluczowe znaczenie w odkryciu nowych strategii diagnostycznych, prewencyjnych czy terapeutycznych w patologiach związanych

► Według aktualnych doniesień, najlepiej poznany czynnikami modulującymi skład, proporcje i aktywność mikrobioty jelitowej (a także osi jelitowo-mózgowej) są przede wszystkim: sposób odżywiania, ogólnie rozumiany styl życia, a także suplementacja substancjami psychobiotycznymi ◀◀

z funkcjonowaniem ośrodkowego układu nerwowego [19, 20].

Kolejnym często opisywanym elementem interwencji dietetycznej jest spożywanie żywności sfermentowanej, która jest produkowana z zastosowaniem *Lactobacillus delbrueckii subsp. Bulgaricus* i *Streptococcus thermophilus*. Do produkcji artykułów nabiałowych stosowane są także szczepy wytwarzające kwas mlekowy — *Bifidobacterium* oraz *Lactobacillus* [17]. W przypadku zastosowania żywności fermentowanej zauważano przede wszystkim poprawę w zakresie różnorodności mikrobiomu i obniżenia poziomu czynników prozapalnych, między innymi interleukiny-6 (IL-6) w surowicy. Potrzeba jednak dalszych badań, aby jednoznacznie określić wpływ takiej żywności na modulację szlaków mózgowo-jelitowych [15].

#### Probiotyki i farmakoterapia

Termin psychobiotyk został sformułowany w 2013 roku przez Dinana i wsp. [21] definiuje się go jako „żywy organizm, który po spożyciu w odpowiednich ilościach przynosi korzyści zdrowotne pacjentom cierpiącym na choroby psychiczne”. W późniejszym czasie rozszerzono tę definicję o „każdy wpływ egzogeny, którego wpływ na mózg jest pośredniczony przez bakterie”. Do substancji psychobiotycznych można zaliczyć: probiotyki, prebiotyki, synbiotyki oraz postbiotyki [17]. Probiotykami określa się żywe mikroorganizmy, które podane w odpowiednich ilościach wywierają korzystny wpływ na zdrowie gospodarza. Do najbardziej znanych szczepów probiotycznych zaliczane są *Lactobacillus* i *Bifidobacteria* [17], a także niektóre szczepy *Streptococcus* i *Enterococcus*. Ich korzystne działanie powiązane jest z uszczelnieniem nabłonka jelit, wzmocnieniem odpowiedzi immunologicznej i eliminacją stanu dysbiozy [22]. Prebiotyki definiuje się jako niestrawione składniki pożywienia, które korzystnie

wpływają na organizm gospodarza poprzez stymulowanie wzrostu lub/i aktywności bakterii obecnych w jelicie grubym. Zalicza się do nich m.in.: oligosacharydy, inulinę, skrobię oporną oraz fruktooligosacharydy [17, 22]. Zaletą prebiotyków jest fakt, iż mogą potencjalnie poprawiać stan drobnoustrojów jelitowych w szerszym zakresie, niż w przypadku stosowania konkretnych jedno- lub wieloszczepowych probiotyków. Synbiotyki są połączeniem probiotyków. W świetle obecnych badań naukowych stosowania tych substancji wydaje się być najkorzystniejsze ze względu na lepsze efekty terapeutyczne, w porównaniu do przyjmowania tylko pro- lub prebiotyku [17]. Postbiotyki to substancje będące metabolitami fermentacji bakterii jelitowych i można do nich zaliczyć m.in. SCFA [17]. Działanie postbiotyków może mieć potencjalnie podobny mechanizm działania jak probiotyków i obejmować wzmocnienie bariery nabłonkowej jelit, modyfikację mikrobioty jelitowej czy sygnalizację osi jelitowo-mózgowej [22]. W badaniu przeprowadzonym na modelu zwierzęcym postbiotyki pochodzące od szczepu *Lactobacillus plantarum* podawano myszom z dysfunkcjami neurologicznymi wywołanymi *Salmonella enterica Typhimurium*. Wykazano, że podanie postbiotyku chroniło przed upośledzeniem poznawczym, lękiem i zaburzeniami depresyjnymi [23].

#### PODSUMOWANIE

Poniższa praca wskazuje na istotny, dwukierunkowy związek pomiędzy mikrobiotą zasiedlającą jelito i ośrodkowym układem nerwowym. Zaburzenia sygnalizacji osi jelitowo-mózgowej zostały powiązane z wieloma jednostkami chorobowymi, m.in. zespołem jelita drażliwego, otyłością, a także chorobami psychicznymi i neurologicznymi. Czynniki takie jak nieprawidłowa dieta, współistniejące jednostki chorobowe i infekcje, przyjmowane leki i styl życia mogą

►► Do substancji psychobiotycznych można zaliczyć: probiotyki, prebiotyki, synbiotyki oraz postbiotyki ◄◄

przyczyniać się do zmian w ilości i jakości mikrobioty jelitowej, co może nieść za sobą poważne konsekwencje zdrowotne. Terapie ukierunkowane na zmianę profilu mikrobioty jelitowej, m.in. interwencja dietetyczna, zmiana stylu życia czy probiotykoterapia mogą znaleźć zastosowanie w leczeniu zaburzeń opisywanych powyżej.

### Konflikt interesów

Nie zgłoszono.

### PIŚMIENNICTWO

- Mayer EA, Nance K, Chen S. The Gut-Brain Axis. *Annu Rev Med.* 2022; 73: 439–453, doi: [10.1146/annurev-med-042320-014032](https://doi.org/10.1146/annurev-med-042320-014032), indexed in Pubmed: [34669431](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34669431/).
- Socala K, Doboszewska U, Szopa A, et al. The role of microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric and neurological disorders. *Pharmacol Res.* 2021; 172: 105840, doi: [10.1016/j.phrs.2021.105840](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105840), indexed in Pubmed: [34450312](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34450312/).
- Long-Smith C, O’Riordan KJ, Clarke G, et al. Microbiota-Gut-Brain Axis: New Therapeutic Opportunities. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2020; 60: 477–502, doi: [10.1146/annurev-pharmtox-010919-023628](https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010919-023628), indexed in Pubmed: [31506009](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31506009/).
- 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/).
- Asadi A, Shadab Mehr N, Mohamadi MH, et al. Obesity and gut-microbiota-brain axis: A narrative review. *J Clin Lab Anal.* 2022; 36(5): e24420, doi: [10.1002/jcla.24420](https://doi.org/10.1002/jcla.24420), indexed in Pubmed: [35421277](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35421277/).
- Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, et al. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol.* 2015; 21(29): 8787–8803, doi: [10.3748/wjg.v21.i29.8787](https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i29.8787), indexed in Pubmed: [26269668](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26269668/).
- Pascale A, Marchesi N, Govoni S, et al. Targeting the microbiota in pharmacology of psychiatric disorders. *Pharmacol Res.* 2020; 157: 104856, doi: [10.1016/j.phrs.2020.104856](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104856), indexed in Pubmed: [32389857](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32389857/).
- Hillestad EM, van der Meeren A, Nagaraja BH, et al. Gut bless you: The microbiota-gut-brain axis in irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 2022; 28(4): 412–431, doi: [10.3748/wjg.v28.i4.412](https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i4.412), indexed in Pubmed: [35125827](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35125827/).
- Pittayanon R, Lau JT, Yuan Y, et al. Gut Microbiota in Patients With Irritable Bowel Syndrome-A Systematic Review. *Gastroenterology.* 2019; 157(1): 97–108, doi: [10.1053/j.gastro.2019.03.049](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.03.049), indexed in Pubmed: [30940523](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30940523/).
- Dworzański T, Fornal R, Koźba Ł, et al. The role of intestinal microbiota in irritable bowel syndrome. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej.* 2018; 72: 215–226, doi: [10.5604/01.3001.0011.7375](https://doi.org/10.5604/01.3001.0011.7375).
- De Lorenzo A, Gratteri S, Gualtieri P, et al. Why primary obesity is a disease? *J Transl Med.* 2019; 17(1): 169, doi: [10.1186/s12967-019-1919-y](https://doi.org/10.1186/s12967-019-1919-y), indexed in Pubmed: [31118060](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31118060/).
- Chakrabarti A, Geurts L, Hoyles L, et al. The microbiota-gut-brain axis: pathways to better brain health. Perspectives on what we know, what we need to investigate and how to put knowledge into practice. *Cell Mol Life Sci.* 2022; 79(2): 80, doi: [10.1007/s00018-021-04060-w](https://doi.org/10.1007/s00018-021-04060-w), indexed in Pubmed: [35044528](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35044528/).
- Jang SH, Woo YS, Lee SY, et al. The Brain-Gut-Microbiome Axis in Psychiatry. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(19), doi: [10.3390/ijms21197122](https://doi.org/10.3390/ijms21197122), indexed in Pubmed: [32992484](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32992484/).
- Balan Y, Gaur A, Sakthivadivel V, et al. Is the Gut Microbiota a Neglected Aspect of Gut and Brain Disorders? *Cureus.* 2021; 13(11): e19740, doi: [10.7759/cureus.19740](https://doi.org/10.7759/cureus.19740), indexed in Pubmed: [34938619](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34938619/).
- Ribeiro G, Ferri A, Clarke G, et al. Diet and the microbiota - gut - brain-axis: a primer for clinical nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2022; 25(6): 443–450, doi: [10.1097/MCO.0000000000000874](https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000874), indexed in Pubmed: [36102353](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36102353/).
- Millman JF, Okamoto S, Teruya T, et al. Extra-virgin olive oil and the gut-brain axis: influence on gut microbiota, mucosal immunity, and cardiometabolic and cognitive health. *Nutr Rev.* 2021; 79(12): 1362–1374, doi: [10.1093/nutrit/nuaa148](https://doi.org/10.1093/nutrit/nuaa148), indexed in Pubmed: [33576418](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33576418/).
- Long-Smith C, O’Riordan KJ, Clarke G, et al. Microbiota-Gut-Brain Axis: New Therapeutic Opportunities. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2020; 60: 477–502, doi: [10.1146/annurev-pharmtox-010919-023628](https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010919-023628), indexed in Pubmed: [31506009](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31506009/).
- Bourassa MW, Alim I, Bultman SJ, et al. Butyrate, neuroepigenetics and the gut microbiome: Can a high fiber diet improve brain health? *Neurosci Lett.* 2016; 625: 56–63, doi: [10.1016/j.neulet.2016.02.009](https://doi.org/10.1016/j.neulet.2016.02.009), indexed in Pubmed: [26868600](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26868600/).
- Guo C, Huo YJ, Li Yu, et al. Gut-brain axis: Focus on gut metabolites short-chain fatty acids. *World J Clin Cases.* 2022; 10(6): 1754–1763, doi: [10.12998/wjcc.v10.i6.1754](https://doi.org/10.12998/wjcc.v10.i6.1754), indexed in Pubmed: [35317140](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35317140/).
- Tran SMS, Mohajeri MH. The Role of Gut Bacterial Metabolites in Brain Development, Aging and Disease. *Nutrients.* 2021; 13(3), doi: [10.3390/nu13030732](https://doi.org/10.3390/nu13030732), indexed in Pubmed: [33669002](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33669002/).
- 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](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.05.001), indexed in Pubmed: [23759244](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23759244/).
- Chudzik A, Orzyłowska A, Rola R, et al. Probiotics, Prebiotics and Postbiotics on Mitigation of Depression Symptoms: Modulation of the Brain-Gut-Microbiome Axis. *Biomolecules.* 2021; 11(7), doi: [10.3390/biom11071000](https://doi.org/10.3390/biom11071000), indexed in Pubmed: [34356623](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34356623/).
- Wu Y, Wang Y, Hu A, et al. -derived postbiotics prevent -induced neurological dysfunctions by modulating gut-brain axis in mice. *Front Nutr.* 2022; 9: 946096, doi: [10.3389/fnut.2022.946096](https://doi.org/10.3389/fnut.2022.946096), indexed in Pubmed: [35967771](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35967771/).

Laura Wyrwa<sup>1</sup>,  
Marta Pelczyńska<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Studentka trzeciego roku studiów pierwszego stopnia, Dietetyka Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>2</sup>Katedra i Zakład Leczenia Otyłości, Zaburzeń Metabolicznych oraz Dietetyki Klinicznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

## Rola dysbiozy jelitowej w patogenezie nadwagi i otyłości

### The role of intestinal dysbiosis in the pathogenesis of overweight and obesity

#### STRESZCZENIE

Dysbioza jelitowa, czyli zaburzenie równowagi w składzie i funkcjonowaniu mikrobioty, wydaje się uczestniczyć w rozwoju nadwagi i otyłości. Flora jelitowa odgrywa istotną rolę w regulacji bilansu energetycznego poprzez modulowanie metabolizmu gospodarza, modyfikacje reakcji zapalnych i funkcjonowanie bariery jelitowej, co w konsekwencji może przyczynić się do przyrostu masy ciała i występowania zaburzeń metabolicznych. Istnieje wiele mechanizmów łączących zmiany w mikrobiomie jelitowym z powstawaniem nieprawidłowości w zakresie masy ciała. Ponadto, szereg badań naukowych z wykorzystaniem zarówno zwierzęcych modeli doświadczalnych, jak i analiz klinicznych z udziałem ludzi wskazuje na powiązanie dysbiozy jelitowej z otyłością. Tym samym upatruje się szansy w modulacjach flory jelitowej z wykorzystaniem terapii obejmujących suplementację probiotykami i/lub prebiotykami, a także transplantację mikrobioty pozyskiwanej z kału osób szczupłych w poprawie masy ciała i parametrów metabolicznych osób z nadwagą i otyłością.

Rola dysbiozy jelitowej w patogenezie nadwagi i otyłości wydaje się złożona i wieloaspektowa. Istnieje zatem potrzeba prowadzenia dalszych badań w analizowanym obszarze badawczym celem zrozumienia dokładnych zależności pomiędzy florą jelitową a masą ciała.

(*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2023, tom 14, nr 1, 14–28)

**Słowa kluczowe:** nadwaga, otyłość, dysbioza jelitowa, mikroflora jelitowa

#### ABSTRACT

Intestinal dysbiosis, *i.e.* an imbalance in the composition and functioning of the microbiota, seems to be involved in the development of overweight and obesity. Intestinal microflora plays an important role in the regulation of energy balance by modulating the host metabolism, modifying the inflammatory responses and functioning of the intestinal barrier. The disruption in above mentioned processes may contribute to weight gain and the occurrence of metabolic disorders. There are multiple mechanisms linking changes in the gut microbiome with abnormalities in body weight. In addition, a number of studies conducted both on experimental animal models and humans indicated the link between intestinal dysbiosis and obesity. A new therapeutic

#### Adres do korespondencji:

dr n. med. Marta Pelczyńska  
Katedra i Zakład Leczenia Otyłości,  
Zaburzeń Metabolicznych oraz Dietetyki  
Klinicznej  
Uniwersytetu Medycznego im. Karola  
Marcinkowskiego w Poznaniu  
ul. Szamarzewskiego 84, 60–569 Poznań  
e-mail: mpelczynska@ump.edu.pl  
tel. +49 693 049 981

Copyright © 2023 Via Medica  
ISSN 2081–2450  
e-ISSN 2081–531X

strategies of obesity treatment may involve the modulation of the intestinal flora with the use of probiotics and/or prebiotics supplementation, as well as the transplantation of microbiota obtained from the faeces of lean people. Those strategies seems to be promising in improving body weight and metabolic parameters of overweight and obese people.

The role of intestinal dysbiosis in the pathogenesis of overweight and obesity is complex and multifaceted. Thus, there is a need for further studies in the analyzed research area in order to understand the detailed relationship between intestinal microflora and body weight.

(*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2023, vol. 14, no. 1, 14–28)

**Keywords:** overweight, obesity, intestinal dysbiosis, gut microflora

## WSTĘP

Nadwaga i otyłość stały się istotnym problemem zdrowia publicznego XXI wieku. Otyłość to schorzenie złożone, o wieloczynnikowej etiologii, przyjmujące rozmiary pandemii. Dotyka ono miliony ludzi na całym świecie, a częstość jego występowania wciąż wzrasta pomimo rosnącej świadomości na temat żywienia oraz stylu życia [1, 2].

Do rozwoju otyłości predysponują zarówno uwarunkowania genetyczne, środowiskowe, jak i psychospołeczne. Niemniej, istotnymi determinantami wpływającymi na rozwój omawianego schorzenia są popełniane błędy dietetyczne oraz brak aktywności ruchowej. Najnowsze doniesienia naukowe wskazują na istotną rolę dysbiozy jelitowej w patogenezie nadmiernej masy ciała. Ta ostatnia to stan charakteryzujący się brakiem równowagi w składzie mikrobiomu jelitowego, który może mieć szkodliwy wpływ na metabolizm gospodarza i ogólny stan zdrowia. Zaburzenia w składzie i funkcjonowaniu flory jelitowej powiązane są z wieloma zaburzeniami o podłożu metabolicznym, w tym z opornością tkanek na działanie insuliny, stanem zapalnym o niskim stopniu nasilenia czy i dyslipidemią, a zatem kluczowymi czynnikami korelującymi z otyłością [3]. Istnieje kilka mechanizmów przyczynowo-skutkowych łączących dysbiozę jelitową z nadwagą i otyłością. Ponadto wykazano, iż osoby z nadmierną masą ciała charakteryzuje odmienny skład

mikrobioty jelitowej z przewagą obfitości bakterii typu *Firmicutes* przy jednoczesnym zmniejszeniu bakterii typu *Bacteroidetes* [4]. Tym samym, upatruje się szansy w rozwoju nowych strategii terapeutycznych opartych na modyfikacjach mikrobioty jelitowej jako strategii leczenia otyłości i związanych z nią zaburzeń metabolicznych [5].

Analizując aktualne dane literaturowe w zakresie mikrobioty, niniejszy artykuł ma na celu przybliżenie roli dysbiozy jelitowej w patogenezie i rozwoju otyłości. Zobrazowanie wieloczynnikowego schorzenia, jakim jest nadmierna masa ciała, oraz zrozumienie udziału dysbiozy jelitowej w jej powstawaniu być może przyczyni się do opracowania nowych metod terapeutycznych omawianej jednostki chorobowej.

## OTYŁOŚĆ I NADWAGA

Według oficjalnego licznika *Current World Population*, aktualnie na świecie żyje około 7,9 miliarda ludzi. Zgodnie z danymi Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2016 roku, ponad 1,9 miliarda dorosłych miało nadwagę, a ponad miliard osób chorowało na otyłość, w tym 650 milionów dorosłych, 340 milionów młodzieży i 39 milionów dzieci [1, 2, 6]. Według statystyk Europejskiego Ankietowego Badania Zdrowia (EHIS, *European Health Interview Survey*), w 2014 roku w Polsce osoby z nadwagą stanowiły 36,6% populacji, a osoby otyłe — 16,8%. Łączna suma osób

►► Zaburzenia w składzie i funkcjonowaniu flory jelitowej powiązane są z wieloma zaburzeniami o podłożu metabolicznym, w tym z opornością tkanek na działanie insuliny, stanem zapalnym o niskim stopniu nasilenia czy i dyslipidemią, a zatem kluczowymi czynnikami korelującymi z otyłością ◀◀

►► Uznanie otyłości za chorobę nastąpiło w 1948 roku przez WHO na podstawie Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób ◀◀

z nieprawidłową masą ciała stanowiła tym samym ponad połowę populacji ogólnej (53,4%). Było to powyżej średniej dla 28 krajów Unii Europejskiej, która wynosiła 15,6% dla osób otyłych. Aktualnie najbardziej zagrożoną grupą populacyjną są dzieci i młodzież, ponieważ częstość występowania nadwagi i otyłości w tej grupie wiekowej wzrosła o 14% w przeciągu ostatnich lat, tj. na przestrzeni od 1975 do 2016 roku [1, 7, 8]. W Polsce w 2019 roku ponad 38% społeczeństwa stanowiły osoby z nadwagą, a około 19% z otyłością, co łącznie daje niemal 57% osób z nadmierną masą ciała (o ponad 3% więcej niż 2014 roku) [4].

Według definicji WHO, zarówno nadwaga, jak i otyłość to nadmierne lub nieprawidłowe nagromadzenie tkanki tłuszczowej, które w sposób niekorzystny może wpływać na stan i jakość zdrowia. Zgodnie z przyjętymi przez WHO standardami, wymienione wcześniej stany charakteryzuje wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*), który dla nadwagi jest równy lub większy od 25 kg/m<sup>2</sup>, natomiast dla otyłości jest równy lub większy od 30 kg/m<sup>2</sup> [2]. Wskaźnik BMI może prowadzić do niedokładnej oceny otyłości, ponieważ nie różnicuje beztłuszczowej masy ciała od tkanki tłuszczowej oraz nie uwzględnia jej rozmieszczenia [9]. Inne metody diagnostyki otyłości obejmują wskaźnik talia–biodra (WHR, *waist-hip ratio*), pomiar obwodu talii (dla mężczyzn  $\geq 94$ , dla kobiet  $\geq 80$  cm), czy grubości fałdu skórniego oraz analizę bioimpedancji elektrycznej [10]. Wśród nowoczesnych technik rozpoznawania otyłości wymienia się tomografię komputerową (CT, *computed tomography*), rezonans magnetyczny (MRI, *magnetic resonance imaging*) oraz DXA (*dual energy X-ray absorptiometry*). Ta ostatnia jest wykorzystywana przede wszystkim do pomiaru gęstości mineralnej kości (BMD, *bone mineral density*), służąc do diagnozowania i monitorowania chorób układu kostno-stawowego. Ponadto, technika ta umożliwia

dokładną ocenę zawartości tkanki tłuszczowej w organizmie człowieka. Wymienione metody szczegółowo różnicują rodzaj i rozmieszczenie omawianej tkanki. Niemniej, w praktyce klinicznej są one kosztowne i trudno dostępne [11].

Uznanie otyłości za chorobę nastąpiło w 1948 roku przez WHO na podstawie Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób [12]. Kolejno w 2013 roku Amerykańskie Towarzystwo Medyczne (AMA, *American Medical Association*) oficjalnie uznało otyłość za chorobę przewlekłą [13, 14]. Jest ona klasyfikowana jako jednostka chorobowa, spowodowana zachwianiem równowagi energetycznej, charakteryzująca się nadmiernym nagromadzeniem tkanki tłuszczowej. Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*) wpisała otyłość na listę chorób z kodem E66 [15–17].

Główną przyczyną nadwagi i otyłości jest spożywanie nieadekwatnej ilości kalorii w stosunku do zapotrzebowania organizmu. Energia w postaci spożytych kalorii jest większa aniżeli ta potrzebna organizmowi do przeprowadzenia podstawowych procesów życiowych. Jednakże, etiologia nadwagi i otyłości wydaje się złożona, a wpływ na nią może mieć wiele czynników, takich jak uwarunkowania genetyczne i środowiskowe, aspekty psychologiczne, socjalne, ekonomiczne, deprywacja snu, zażywanie środków farmakologicznych czy używek, zaburzenia hormonalne (niedoczynność tarczycy, zespół policystycznych jajników) oraz spadek aktywności fizycznej [18]. Niewystarczająca ilość snu wiąże się m.in. ze zmianami na poziomie hormonalnym. Dochodzi do obniżenia stężenia hormonu sytości (leptyny) oraz wzrostu stężenia hormonu głodu (greliny), co skutkuje zwiększonym poborem energii w ciągu dnia [19].



### FIZJOLOGIA TKANKI TŁUSZCZOWEJ

Tkanka tłuszczowa stanowi heterogenną (pod względem budowy i funkcji) tkankę łączną składającą się z adipocytów. Występuje ona pod postacią białej, nazywanej również żółtą (WAT, *white adipose tissue*), brunatnej (BAT, *brown adipose tissue*), a także różowej (PAT, *pink adipose tissue*) i beżowej frakcji adipocytów. W zależności od rodzaju, tkanka tłuszczowa spełnia określone i zróżnicowane funkcje fizjologiczne. Biała tkanka tłuszczowa magazynuje triglicerydy i uwalnia energię pod postacią wolnych kwasów tłuszczowych, dzięki czemu stanowi rezerwuár energetyczny organizmu. Brązowa tkanka tłuszczowa jest odpowiedzialna za termogenezę oraz utrzymanie stabilności termicznej organizmu poprzez utlenianie kwasów tłuszczowych wewnątrz adipocytów. Brązowa tkanka tłuszczowa obfituje w mitochondria, które ułatwiają przeprowadzenie wcześniej wymienionych procesów [20]. Adipocyty beżowej tkanki tłuszczowej są postacią pośrednią pomiędzy komórkami białej i brązowej tkanki tłuszczowej. Z kolei różowa tkanka tłuszczowa bierze udział w wytwarzaniu mleka, dlatego występuje u kobiet w ciąży i w okresie laktacji [21].

Tkanka tłuszczowa zlokalizowana jest w różnych częściach ciała. Z tego względu podzielić ją można na podskórną lub wisceralną (inaczej trzewną lub okołonarządową) tkankę tłuszczową. Ta ostatnia umiejscowiona jest zazwyczaj wokół wątroby, serca, trzustki i innych organów jamy ciała [22]. W związku z faktem, iż wisceralna tkanka tłuszczowa charakteryzuje się wysoką aktywnością metaboliczną, wskazuje się, iż jej pomiar jest lepszym wskaźnikiem prognostycznym wystąpienia otyłości i jej powikłań aniżeli ogólny pomiar zawartości tej tkanki w organizmie człowieka [23].

### FUNKCJE TKANKI TŁUSZCZOWEJ

Tkanka tłuszczowa w czasie niedoboru energii uwalnia wolne kwasy tłuszczowe

(FFA, *free fatty acid*), stanowiące rezerwuár energetyczny organizmu. Jest ona złożonym i wysoko aktywnym metabolicznie organem endokrynnym. Stanowi źródło wielu substancji białkowych zwanych adipokinami lub adipocytokinami, takich jak leptyna, adiponektyna, wisfatyna czy rezystyna [24], czynników wzrostu — insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF, *insulin-like growth factor*), transformującego czynnika wzrostu beta (TGF,  $\beta$ -*transforming growth factor*  $\beta$ ) oraz cytokin prozapalnych — czynnika martwicy nowotworów (TNF- $\alpha$ , *tumor necrosis factor*  $\alpha$ ) czy interleukiny 6 (IL-6) [21].

Leptyna odgrywa znaczącą rolę w regulacji pobierania pokarmu. Jest hormonem odpowiedzialnym za sygnalizowanie sytości [25]. Wytwarzana jest głównie w adipocytach podskórnej tkanki tłuszczowej oraz w mniejszych ilościach w: podwzgórze, przysadce mózgowej, łożysku, mięśniach poprzecznie prążkowanych czy komórkach nabłonka przewodu pokarmowego [26, 27]. Z kolei adiponektyna to hormon białkowy o działaniu przeciwzapalnym. Odgrywa kluczową rolę w regulacji wrażliwości tkanek na działanie insuliny. Jej wysoki poziom koreluje ujemnie z ryzykiem rozwoju insulinoporności i cukrzycy typu 2. Adiponektyna zwiększa wychwyt i wykorzystanie glukozy w komórkach mięśniowych i wątrobie, co pomaga utrzymać prawidłowy poziom cukru we krwi [24].

Tkanka tłuszczowa jest istotnym elementem w utrzymaniu równowagi hormonalnej organizmu. Magazynuje ona estry cholesterolu, które wykorzystywane są do produkcji wielu hormonów płciowych. Cholesterol przekształcany jest w pregnenolon, który jest prekursorem do syntezy progesteronu i androstendionu. Substancje te przekształcane są odpowiednio w estrogeny (estron, estriol lub estradiol) i testosteron. Tkanka tłuszczowa pełni również funkcję termoizolacyjną — zapewnia ochronę przed utratą ciepła. Chroni także narządy wewnętrzne

►► Tkanka tłuszczowa jest istotnym elementem w utrzymaniu równowagi hormonalnej organizmu ◀◀

▶▶ Niepodważalną rolę w modulacji mikrobioty jelitowej odgrywają pierwsze lata życia dziecka, w których zmiany na poziomie mikroflory są najbardziej dynamiczne ◀◀

przed uszkodzeniem mechanicznym. Dodatkowo magazynuje witaminy rozpuszczalne w tłuszczach, takie jak A, D, E i K [27].

### DYSBIOZA JELITOWA

Dysbioza jelitowa to zaburzenie na poziomie flory bakteryjnej jelit. Jest to zachwianie równowagi mikrobiologicznej pod względem ilościowym i jakościowym. Równowaga między różnymi rodzajami mikroorganizmów, takimi jak bakterie, wirusy i grzyby, zostaje naruszona. Dysbiozie sprzyja zmniejszenie różnorodności oraz wzrost bakterii proteolitycznych. Powikłaniami dysbiozy są m.in. choroby zapalne jelit (IBD, *inflammatory bowel diseases*), do których należy wrzodziejące zapalenie jelita grubego oraz choroba Crohna, a ponadto choroby metaboliczne, autoimmunologiczne czy neurologiczne [3]. W ostatnich latach zwraca się szczególną uwagę na zaburzenia dysbiozy jelitowej w kontekście rozwoju nadmiernej masy ciała [5]. Styl życia odgrywa kluczową rolę w powstawaniu zaburzeń w obrębie mikroflory jelitowej. Wśród jej przyczyn wymienić można przewlekłą, chroniczny stres, wysoko przetworzoną dietę, stosowanie długotrwałej antybiotykoterapii oraz nadużywanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Powyższe czynniki wpływają na nieustanną zmianę kompozycji flory jelitowej, zmniejszenie jej różnorodności oraz ekspansję poszczególnych taksonów bakterii [28].

Niepodważalną rolę w modulacji mikrobioty jelitowej odgrywają pierwsze lata życia dziecka, w których zmiany na poziomie mikroflory są najbardziej dynamiczne. Dieta matki w okresie ciąży, rodzaj porodu, okres karmienia piersią, rodzaj mleka zastępczego oraz jego formuła, a także czas wprowadzania stałych produktów i stosowany model żywieniowy kształtują mikrobiotę jelitową od pierwszych dni życia [5]. WHO rekomenduje karmienie piersią jako najlepszy model żywieniowy przez pierwsze 6 miesięcy życia

dziecka, którego utrzymanie zalecane jest do 2. roku życia włącznie. Dzieci karmione mlekiem matki charakteryzują się większą obfitością pożytecznych rodzajów bakterii, tj. *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Staphylococcus*, i *Bacteroides* oraz niską kolonizacją *Clostridium* i *Escherichia*, w porównaniu z dziećmi karmionymi mlekiem zastępczym, których mikroflora zbliżona jest do dorosłego człowieka i obfituje w bakterie z rodzaju *Clostridium*, *Streptococcus*, typu *Proteobacteria* wraz z opóźnioną kolonizacją *Bifidobacterium*. Mleko matki zawiera szeroką gamę składników odżywczych, przeciwciał, kwasów tłuszczowych oraz związków bioaktywnych, w tym oligosacharydów, które są pożywką dla bakterii bytujących w jelitach. Wyżej wymienione związki zapewniają optymalne środowisko wzrostu pożytecznych gatunków bakterii. Uważa się że potencjalny pozytywny wpływ, ograniczający ryzyko wystąpienia otyłości, związany jest z ilością bakterii *Bifidobacterium spp.* na wczesnych etapach życia dziecka. Znaczącą rolę odgrywa również dieta matki w czasie ciąży, która wpływa na jakość dostarczanych płodowi składników pokarmowych oraz pośrednio na modulację składu mikrobioty jelitowej dziecka [5].

Stosowane wzorce żywieniowe nieodłącznie rzutują na rozwój oraz zmiany w mikrobiocie jelitowej. Wartość odżywcza diety tym samym odgrywa kluczową rolę w procesie kształtowania się mikrobiomu. Zasadniczą część diety stanowią węglowodany. Ich frakcja złożona składa się m.in. z oligosacharydów, w tym fruktooligosacharydów (FOS, *fructooligosaccharides*) i galaktooligosacharydów (GOS, *galactooligosaccharides*), które przyczyniają się do wzrostu liczby *Bifidobacterium* i *Lactobacillus*, a zatem pożytecznych dla organizmu bakterii. Z kolei węglowodany proste, takie jak fruktoza czy dwucukry (tj. sacharoza), wpływają na deregulację kompozycji mikrobioty [29].

Kolejnym makroskładnikiem oddziałującym na florę jelitową jest białko. Konsumpcja białka zwierzęcego w dużych ilościach skutkuje wzrostem liczby bakterii *Streptococcus*, *E. coli/Shigella* i *Enterococcus* oraz bakterii beztlenowych (anaerobów) tj. *Bacteroides*, *Alistipes* i *Bilophila*, co jednocześnie przekłada się na spadek korzystnych dla zdrowia bakterii *Faecalibacterium prausnitzii* i *Ruminococcus* [5, 30]. Dowody naukowe sugerują, że dieta bogata w jednonienasycone kwasy tłuszczowe (MUFA, *monounsaturated fatty acids*) i wielonienasycone kwasy tłuszczowe (PUFA, *polyunsaturated fatty acids*) może zwiększyć stosunek *Bacteroidetes* do *Firmicutes*, czyli dwóch głównych typów bakterii w mikrobiomie jelitowym. Zmiana ta przynosi potencjalne korzyści zdrowotne, w tym ogranicza ryzyko wystąpienia otyłości. Dodatkowo dieta wzbogacona w MUFA i PUFA zwiększa obfitość *Bifidobacteria* i *Akkermansia muciniphila*, bakterii, które zostały powiązane z pozytywnymi wynikami zdrowotnymi, takimi jak poprawa profilu metabolicznego i zmniejszenie nasilenia stanu zapalnego [5].

Warto nadmienić, iż nasycone kwasy tłuszczowe (SFA, *saturated fatty acids*) są istotnym składnikiem lipidowej części lipopolisacharydu (LPS, *lipopolysaccharides*) bakterii patogennych, zwanych także endotoksynami. Te ostatnie to związki chemiczne występujące na powierzchni niektórych bakterii gram-ujemnych, które wywołują silną reakcję zapalną organizmu. LPS składa się z trzech części: lipidowej, rdzennej oraz polisacharydowej (O-antygen), a sama lipidowa część, zwana Lipid A, jest składnikiem odpowiedzialnym za aktywację kaskady zapalnej. Wskazuje się, że Lipid A związany z SFA wykazuje silną aktywność prozapalną [31].

Skutkami dysbiozy mogą być niedobory witamin K, B1, B6, B12 czy kwasu foliowego, zaburzone wchłanianie składników mineralnych, obniżona odporność czy pogorszo-

na recyrkulacja kwasów żółciowych, która odpowiada za homeostazę cholesterolu, co w konsekwencji może prowadzić do zaburzeń profilu lipidowego. Prawidłowo funkcjonująca mikroflora jelitowa przekształca i utylizuje zbędne metabolity przemiany materii, w tym również potencjalne związki karcynogenne. Tym samym w przypadku dysbiozy może dochodzić do gromadzenia się szkodliwych metabolitów [32]. Kolejnym niepożądanym skutkiem dysbiozy może być zaburzona synteza aminokwasów, takich jak lizyna i treonina. Lizyna jest aminokwasem egzogennym, a zaburzenia w jej syntezie mogą prowadzić do niedoboru tego składnika odżywczego, co z kolei może skutkować spowolnieniem wzrostu, utratą masy mięśniowej czy osłabieniem układu odpornościowego i innych problemów zdrowotnych. Treonina, pomimo iż jest aminokwasem endogennym, w przypadku niedoboru może dawać podobne problemy zdrowotne [28]. Rolą bakterii zasiedlających przewód pokarmowy jest przeprowadzanie procesu fermentacji niestrawionych składników pokarmowych. Rozkład ten prowadzi do powstania krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFA, *short chain fatty acids*). Tkanka limfatyczna związana z błoną śluzową (MALT, *mucosal associated lymphoid tissue*) to system komórek odpornościowych znajdujący się w różnych narządach i tkankach w organizmie, które są narażone na kontakt z substancjami zewnętrznymi, takimi jak drobnoustroje lub antygeny pokarmowe. W przewodzie pokarmowym, tkanka limfatyczna nosi nazwę GALT (*gut-associated lymphoid tissue*) i obejmuje wiele elementów, w tym kępkę Peyera w jelicie cienkim, migdałki gardłowe i grudki limfatyczne jelita grubego. Pełni ona funkcję ochronną przed szkodliwymi mikroorganizmami. Zachwiana równowaga jelitowa może skutkować przedostawianiem się szkodliwych substancji i rozprzestrzenianiem się ich po organizmie [33]. Błona

►► Zachwiana równowaga jelitowa może skutkować przedostawianiem się szkodliwych substancji i rozprzestrzenianiem się ich po organizmie ◄◄

śluzowa wchodząca w skład bariery jelitowej odgrywa ponadto dużą rolę w ochronie przed wnikaniem antygenów bakteryjnych do wnętrza komórek i krwiobiegu. Wraz z utratą warstwy śluzu zwiększa się przepuszczalność bariery jelitowej, czego skutkiem jest przenikanie bakterii do światła jelita, co zapoczątkowuje kaskadę reakcji zapalnych w organizmie człowieka. W efekcie powstania dysbiozy dochodzi do stopniowej degradacji błony śluzowej, osłabienia integralności ściany jelita oraz wzrostu przepuszczalności bariery jelitowej przez rozluźnienie połączeń ścisłych (TJ, *tight junction*) w nabłonku jelitowym [34]. Te ostatnie tracą swoją integralność przez znaczny spadek syntezy składników budulcowych potrzebnych do ich budowy, tj. białka zonuliny-1 i okludyny [35].

Mikrobiota jelitowa reguluje także wydzielanie neurotransmiterów, jakimi są: serotonina, dopamina oraz kwas  $\gamma$ -aminomasłowy (GABA, kwas gamma-aminomasłowy). Na skutek dysbiozy jelitowej dochodzi do zaburzonej komunikacji osi jelitowo-mózgowej. Deregulacja w obrębie flory jelitowej, poprzez wpływ na funkcjonowanie bariery krew-mózg, może prowadzić do niekontrolowanego przenikania patogennych cząsteczek z jelita do mózgowia i wpływać tym samym na jego funkcjonowanie. W konsekwencji, może prowadzić to do zwiększonego ryzyka zachorowania na zaburzenia neurodegeneracyjne tj. chorobę Alzheimera czy Parkinsona [36].

#### DYSBIOZA JELITOWA A PATOGENEZA NADWAGI I OTYŁOŚCI

W składzie mikroflory jelitowej u osób otyłych zauważalne jest zmniejszenie różnorodności mikrobiologicznej oraz zachwianie proporcji pomiędzy bakteriami *Firmicutes* i *Bacteroidetes* na rzecz tych pierwszych. Ponadto, zauważa się wyższy udział *Actinobacteria* w mikrobiomie osób otyłych [4].

Ważnym aspektem, który determinuje modulację mikrobioty jelitowej jest rodzaj sto-

sowanej diety. Wykazano, że dieta w stylu zachodnim (WSD, *Western-style diet*) ma negatywny wpływ na skład i funkcjonowanie mikrobiomu jelitowego. Ten rodzaj diety zazwyczaj obfituje w nasycone kwasy tłuszczowe, cukry proste, sól i napoje alkoholowe [5, 37]. Badania na zwierzętach wykazały, że WSD może zwiększać obfitość bakterii typu *Firmicutes* przy jednoczesnym zmniejszeniu ilości *Bacteroidetes*. Tym samym, wysoko przetworzona dieta o niskiej zawartości błonnika pokarmowego predysponuje do zwiększenia liczebności bakterii, takich jak np. *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Mollicutes*, *Bacteroides spp.*, *Alistipes spp.*, *Bilophila spp.*, *Enterobacteriaceae* (*Escherichia*, *Klebsiella*, *Shigella*) oraz zmniejsza liczbę dobroczynnych bakterii w tym: *Bacteroidetes*, *Prevotella*, *Lactobacillus spp.*, *Roseburia spp.*, *E. rectal* or *Enterococcus*. Reasumując, dieta w stylu zachodnim, sprzyjająca otyłości, wydaje się silnie skorelowana ze zmianami w składzie mikrobioty, które z kolei mogą negatywnie oddziaływać na ogólny stan zdrowia [5].

Warto nadmienić, iż także inne rodzaje diety (m.in. wegetariańska), nierzadko stosowane w procesie redukcji masy ciała, sprzyjają modulacji mikrobioty. Co ciekawe, skład flory jelitowej osób pozostających na diecie wegetariańskiej a osób spożywających żywność pochodzenia zwierzęcego jest odmienny, m.in. w zakresie bakterii *Bacteroidetes*, *Prevotella* i *Ruminococcus*. Dieta opierająca się na modelu roślinnym, obfitująca w węglowodany złożone i błonnik pokarmowy, pozytywnie oddziałuje na rozwój i zróżnicowanie mikrobiomu jelitowego. W badaniu przeprowadzonym przez Filippo i wsp. wykazano, że mikrobiom dzieci z Burkina Faso, których żywienie opierało się na diecie roślinnej, charakteryzował się większą różnorodnością bakterii typu *Bacteroidetes* i mniejszą zawartością *Firmicutes*. Osoby na diecie wegetariańskiej prezentowały obfitość bakterii *Prevotella* i *Xylani-*

▶▶ W składzie mikroflory jelitowej u osób otyłych zauważalne jest zmniejszenie różnorodności mikrobiologicznej oraz zachwianie proporcji pomiędzy bakteriami *Firmicutes* i *Bacteroidetes* na rzecz tych pierwszych ◀◀

*bacter*, które były nieobecne w mikrobiomie dzieci z krajów europejskich, pozostających przede wszystkim na zachodnim modelu żywienia. Z kolei mikrobiom jelitowy dzieci z Europy charakteryzował się większą częstością występowania szkodliwych bakterii, takich jak *Shigella* i *Escherichia* [38].

Bakterie komensalne jelit mają zdolność trawienia złożonych składników odżywczych, przetwarzając je w SCFA. Dodatkowo, przekształcają błonnik pokarmowy w cukry proste, wpływają na proliferację nabłonka jelitowego oraz modyfikują kluczową barierę obronną jelit, a także aktywują związki odżywcze. Wpływ dysbiozy jelitowej na patogenezę nadwagi i otyłości jest wieloczynnikowy i opiera się na wielu mechanizmach. Obejmuje on między innymi zwiększony pobór energii z pożywienia, który jest skutkiem wysokiego stężenia SCFA w osoczu osób otyłych, co jest prawdopodobną konsekwencją nadmiaru kalorii [39]. W badaniu przeprowadzonym przez Ley R.E. wykazano, że mikrobiom myszy genetycznie otyłych ob/ob jest o 50% uboższy w zawartość *Bacteroidetes*, czemu towarzyszy proporcjonalny wzrost *Firmicutes*, oraz predysponuje do większego przyswajania energii z pożywienia poprzez zwiększenie ilości SCFA, które po wchłonięciu są dodatkowym źródłem energii [39].

Mikroflora jelitowa oddziałuje na przebieg procesu wchłaniania węglowodanów prostych, który w przypadku osób otyłych jest zwiększony. Wpływa to na efektywniejszy proces lipogenezy zachodzącej w wątrobie. Ponadto, proces ten powoduje zahamowanie ekspresji czynnika tkankowego indukowanego głodem (FIAF, *fasting-induced adipocyte factor*), który jest białkiem osocza i stymuluje utlenianie kwasów tłuszczowych oraz hamuje gromadzenie się tkanki tłuszczowej. W konsekwencji, mechanizm ten prowadzi do odkładania się trójglicerydów w komórkach tkanki tłuszczowej [32]. Nadmierna produkcja SCFA wynika z fermentacji sacharolitycznej przez mikroorganizmy jelitowe. SCFA są ważnym źródłem energii dla człowieka, stanowiąc około 10% jego zapotrzebowania energetycznego. Bliżko 95% z nich jest wchłaniane w świetle jelita, a ich wysoki poziom w osoczu jest dodatkowym źródłem energii. Zwiększone wchłanianie SCFA powoduje stymulację lipogenezy w tkance tłuszczowej i nasilenie glukoneogenezy w wątrobie. SCFA modyfikuje aktywność receptorów sprzężonych z białkiem G (GPR, *protein coupled receptors*), m.in. GPR 43, które wpływa na zwiększoną syntezę peptydu jelitowego YY (PYY, *peptide YY*), hormonu pokarmowego odpowiedzialnego za hamowanie pasażu jelitowego. Spowolniona perystaltyka jelit ułatwia pobieranie składników pokarmowych ze światła przewodu pokarmowego. W konsekwencji, korelacja pomiędzy SCFA a PYY wpływa na zwiększenie wchłaniania energii przy zahamowanym pasażu jelitowym oraz nasilenie lipogenezy wątrobowej [40].

Podczas dysbiozy dochodzi do zaburzenia integralności komórek ściany jelita (enterocytów). Zmniejszona integralność jelitowa pozwala na łatwiejsze przenikanie antygenów bakteryjnych do krążenia i indukowanie stanu zapalnego. Bakterie gram-ujemne, tj. *Escherichia coli* czy *Salmonella*, są źródłem LPS, który, tak jak już wcześniej wspomniano, jest składnikiem budulcowym i ochronnym błony komórkowej bakterii. W stanach otyłości, dochodzi do promowania jego syntezy, głównie w wyniku stosowania diety wysokotłuszczowej. Po dostaniu się do krwiobiegu, LPS przyczynia się do rozwoju stanu zapalnego i endotoksemii. Sytuacja ta może wpływać na indukowanie odkładania się tkanki tłuszczowej i sprzyjać insulinooporności [28]. Ponadto, aktywacja kaskady zapalnej zachodzi poprzez interakcję między Lipid A a białkiem CD14 oraz TLR4 (*Toll-like receptor 4*), co prowadzi do wzmożonej produkcji cytokin proza-

►► Wpływ dysbiozy jelitowej na patogenezę nadwagi i otyłości jest wieloczynnikowy i opiera się na wielu mechanizmach ◀◀

►► Określając powiązanie pomiędzy dysbiozą jelitową a otyłością, nie można pominąć aspektu wpływu flory jelitowej na wytwarzanie neuroprzekazników, które w następstwie wpływają na regulację ilości spożywanego pokarmu ◀◀

palnych, takich jak interleukina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) czy IL-18 oraz chemokin, zwiększonej ekspresji białek adhezyjnych i aktywacji układu dopełniacza. Ponadto LPS aktywuje ekspresję domeny oligomeryzacji wiążącej nukleotydy (NOD, *nucleotide-binding oligomerization domain*), co inicjuje stan zapalny o niskim stopniu nasilenia. Ten ostatni upośledza funkcję receptorów insulinowych i metabolizm glukozy. Pozostałe czynniki, które wpływają na powstawanie zaburzeń metabolicznych, obejmują zmiany w metabolizmie kwasów żółciowych czy modyfikacje sygnalizacji receptorów kwasów żółciowych sprzężonych z białkiem G (FTR/ /TGR5) [41, 42].

Bakterie gram dodatnie *Mollicutes*, np. *Mycoplasma pneumoniae* mogą przedostawać się do krwiobiegu przez uszkodzoną barierę jelitową i być kolejnym czynnikiem wywołującym lub podtrzymującym stan zapalny, który często towarzyszy nadmiernej masie ciała. *M. pneumoniae* wytwarza toksyny, takie jak pirogeny, które indukują uwalnianie czynników prozapalnych. Dodatkowo, bakteria ta posiada na swojej powierzchni adhezyny, które umożliwiają jej przyleganie do komórek nabłonka dróg oddechowych, gdzie może się namnażać. Adhezyny te powodują uszkodzenie błony śluzowej, co w konsekwencji prowadzi do uwalniania cytokin prozapalnych, takich jak IL-8 i TNF- $\alpha$  [35].

Kolejnym mechanizmem prowadzącym do odkładania się tkanki tłuszczowej jest osłabienie działania kinazy białkowej aktywowanej przez AMP (*activated protein kinase*), tj. AMPK (*AMP-activated protein kinase*), która odpowiedzialna jest za regulację utleniania kwasów tłuszczowych w wątrobie i mięśniach [34]. Osłabienie AMPK może prowadzić do zwiększonego gromadzenia tłuszczu w wątrobie (stłuszczenie wątroby) oraz zaburzeń gospodarki lipidowej i węglowodanowej, co z kolei zwiększa ryzyko wystąpienia chorób, takich jak cukrzyca,

choroba niedokrwienna serca i nadciśnienie tętnicze krwi, a zatem częstych powikłań nadmiernej masy ciała. AMPK $\alpha$ 1 (*AMP-activated protein kinase, alpha 1*) w jelicie sprzężona jest z brązową tkanką tłuszczową w celu promowania termogenezy poprzez modulację peptydu antybakteryjnego, który z kolei wpływa na mikrobiotę jelitową. Aktywacja AMPK sprzyja utrzymaniu integralności bariery jelitowej poprzez promowanie produkcji białek ścisłego połączenia i zmniejszenie przepuszczalności jelit, ograniczenie produkcji cytokin prozapalnych i promowanie syntezy cząsteczek o potencjale przeciwzapalnym. Umożliwia to ograniczenie powstawania przewlekłego stanu zapalnego w tkance tłuszczowej. Z kolei osłabienie działania AMPK może oddziaływać na procesy związane z trawieniem i absorpcją składników odżywczych, co z kolei prowadzi do zaburzeń wchłaniania i wykorzystania składników odżywczych z pożywienia [43, 44].

Określając powiązanie pomiędzy dysbiozą jelitową a otyłością, nie można pominąć aspektu wpływu flory jelitowej na wytwarzanie neuroprzekazników, które w następstwie wpływają na regulację ilości spożywanego pokarmu. W przypadku dysbiozy jelitowej, niektóre bakterie mogą wpływać niekorzystnie na poziom wybranych neurotransmiterów. *Clostridium difficile* produkuje toksyny, które wpływają na poziom serotoniny w jelitach, prowadząc do zaburzeń trawienia. Dodatkowo, proces ten wpływa niekorzystnie na zdrowie psychiczne, przyczyniając się do zaburzeń nastroju i uczucia lęku. *Salmonella* z kolei może oddziaływać na poziom dopaminy w mózgu, co także prowadzi do obniżenia samopoczucia i zmniejszonej motywacji do dbania o prawidłowy sposób odżywiania. Warto dodać, iż bakteria *Helicobacter pylori*, odpowiedzialna za stan zapalny i wrzody żołądka, wpływa na poziom GABA w mózgu, co także prowadzi do zaburzeń o podłożu psy-

chicznym. Konkludując, zaburzenia w obrębie osi jelitowo-mózgowej spowodowane stanem zapalnym oraz nieprawidłowym działaniem opisanych neuroprzekazników, mogą powodować wzrost przyjmowania pokarmów, co sprzyja rozwojowi otyłości [45].

### METODY TERAPII DYSBIOZY

Sposób odżywiania jest istotnym elementem oddziałującym na kompozycję mikrobioty jelitowej. Zwraca się uwagę na rodzaj i skład diety z uwzględnieniem makroskładników, w tym białek, tłuszczów i węglowodanów, jak również nawyki żywieniowe, tj. jakość spożywanego pokarmu, ilość i rozkład posiłków w ciągu dnia, obecność przekąsek, czy pełnowartościowość posiłków. Kluczowym składnikiem odżywczym wpływającym na stan flory jelitowej są węglowodany stanowiące główne źródło energii w diecie, które są głównym źródłem energii w diecie. Ponadto błonnik pokarmowy, także zaliczany do węglowodanów, poprzez swoje właściwości wydaje się mieć istotny wpływ na kształtowanie flory jelitowej. Wyróżnia się jego frakcje rozpuszczalne (celuloza, hemiceluloza, ligniny) i nierozpuszczalne w wodzie (pektyny). Warto nadmienić, iż różne frakcje błonnika pokarmowego, w tym m.in. FOS, GOS czy inulina, postrzegane są jako prebiotyki [46]. Te ostatnie to składniki żywności nieulegające trawieniu, stanowiące pokarm dla pożytecznych bakterii komensalnych, np. *Bifidobacterium* i *Lactobacillus*. Są one źródłem energii dla komórek nabłonka jelitowego. Ponadto, regulują wydzielanie SCFA, pobudzają wydzielanie cytokin przeciwzapalnych oraz białek podobnych do glukagonu (GLP, *gluckagon like peptides*). Białka GLP biorą udział w kontroli gospodarki węglowodanowej oraz tłuszczowej, jak również uwrażliwiają tkanki na działanie insuliny. Dodatkowo, poprzez stymulację produkcji zonuliny i okludyny wpływają na uszczelnianie bariery jelitowej [47].

Probiotyki to żywe, niechorobotwórcze szczepy bakterii, które posiadają pozytywne oddziaływanie na zdrowie człowieka. Celowana i określona probiotykoterapia moduluje mikrobiotę jelitową. Kadooka i wsp. wykazali, że przyjmowanie probiotyku pod postacią fermentującego mleka zawierającego *Lactobacillus gasseri* SBT2055 przez osoby otyłe (n = 43) przez 12 tygodni w dawce 200 g na dzień przy niezmiennych nawykach żywieniowych oraz zachowaniu takiej samej aktywności fizycznej spowodowało zmniejszenie masy ciała wraz z zawartością podskórnej oraz trzewnej tkanki tłuszczowej w porównaniu do grupy kontrolnej (n = 44) przyjmującej fermentujące mleko bez wyżej wymienionego szczepu bakterii [48].

W randomizowanym badaniu kontrolnym (n = 20), trwającym 3 miesiące, w którym grupie badanej podawano synbiotyki (69 mg lub  $15 \times 10^9$  CFU) w formie zblendowanej formuły obejmującej połączenie probiotyków (w tym przypadku *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium longum* i *Bifidobacterium bifidum*) oraz prebiotyków (mieszanki galaktooligosacharydów), zauważono modulację mikrobioty jelitowej poprzez zwiększenie obfitości bakterii związanych z pozytywnym wpływem na zdrowie, zwłaszcza *Bifidobacterium* i *Lactobacillus*, w porównaniu do grupy kontrolnej. Osoby włączone do badania miały początkowo nadwagę/otyłość i średnie BMI na poziomie  $33,5 \text{ kg/m}^2$ , jak również pozostawały na diecie niskoenergetycznej, niskowęglowodanowej i wysokobiałkowej w trakcie trwania interwencji. Badanie, co prawda, nie wykazywało statystycznie znaczących różnic w zmniejszeniu masy ciała pomiędzy badanymi grupami, jednakże wprowadzone zmiany na poziomie mikrobioty jelitowej wiązały się z pozytywnym wpływem na poziom hemoglobiny glikowanej ( $\text{HbA}_{1c}$ ) osób przyjmujących synbiotyki, co potencjalnie koreluje ze zmniejszeniem poziomu glikemii [49].

► Sposób odżywiania jest istotnym elementem oddziałującym na kompozycję mikrobioty jelitowej ◀◀

►► Wpływ suplementacji probiotykami jako narzędzie w profilaktyce i terapii otyłości stał się przedmiotem licznych badań naukowych oraz metaanaliz ◀◀

W innym randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonym w grupie otyłych mężczyzn i kobiet (n = 125), badano wpływ suplementacji *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC1.3724 (LPR) na utratę i utrzymanie masy ciała (czas trwania badania wynosił 24 tygodnie). Każdy uczestnik spożywał dwie kapsułki preparatu LPR na dobę (jedna kapsułka zawierała 10 mg preparatu, co odpowiada  $1,62 \times 10^8$  CFU) lub placebo. Każda grupa została poddana umiarkowanemu ograniczeniu energii (500 kcal/dzień) przez pierwsze 12 tygodni, po czym nastąpił etap 12-tygodniowego utrzymania masy ciała bez restrykcji żywieniowych. Nie zaobserwowano zmian w masie i składzie ciała pomiędzy grupami (po 12 i 24 tygodniach), jednakże występowały one po zróżnicowaniu badanych pod względem płci. W grupie badanych kobiet, które otrzymywały LPR przez 24 tygodnie, zaobserwowano istotnie wyższą redukcję masy ciała (o 2,6 kg, p = 0,02) i zmniejszenie zawartości tkanki tłuszczowej (o 2,54 kg, p = 0,01) w porównaniu z kontrolną grupą kobiet. Obfitość bakterii *Lachnospiraceae* (należących do typu *Firmicutes*) była znacznie obniżona w grupie kobiet przyjmujących preparat LPR. Wykazano, że obniżenie ilości tej bakterii przeciwdziała występowaniu otyłości. Podobnych wyników nie otrzymano w grupie mężczyzn [50].

Kanazawa i wsp. w przeprowadzonym randomizowanym badaniu kontrolnym (n = 88) wykazał, że zastosowanie synbiotyku złożonego z *Lacticaseibacillus paracasei* szczep Shirota, *Bifidobacterium breve* szczep Yakult oraz z galaktooligosacharydów u osób otyłych z cukrzycą typu 2 wpływa na zwiększenie obfitości bakterii *Bifidobacteriaceae* w kale. Grupę badaną finalnie tworzyło 39 osób, a kontrolną — 41. Zrekrutowani pacjenci nie byli objęci żadnym leczeniem. W badaniu zaobserwowano, iż liczebność dwóch rodzajów *Lactobacilli*, tj.

*Lactobacillus* i *Lacticaseibacillus* wzrosły po podaniu synbiotyku. Wykazano korelację między poziomem HbA<sub>1c</sub> a liczbą bakterii *Lactobacillus*, co może świadczyć o ważnej roli tej podgrupy mikroorganizmów w kontroli glikemii. Ponadto, wykazaną zwiększoną obfitość bakterii *Bifidobacterium adolescentis* w mikrobiomie osób poddanych badaniu, a zatem gatunku, który wykazuje pozytywne działanie na syntezę peptydu GLP-1. Wydaje się, że dzięki temu mechanizmowi może mieć on korzystny wpływ na gospodarkę węglowodanową [51].

Wpływ suplementacji probiotykami jako narzędzie w profilaktyce i terapii otyłości stał się przedmiotem licznych badań naukowych oraz metaanaliz. W jednej z nich [52], przeprowadzonej w 2021 roku, oceniono skuteczność stosowania probiotyków w procesie redukcji masy ciała u pacjentów z nadwagą lub otyłością, z towarzyszącymi zaburzeniami metabolicznymi. Przeanalizowano 20 badań RCT (*randomized controlled trials*), które obejmowały 1411 pacjentów. Wyniki badania podkreślają korzystny wpływ stosowania suplementacji probiotykami u pacjentów z nadwagą i otyłością w zakresie poprawy wskaźników antropometrycznych. Po suplementacji probiotykami stwierdzono istotny spadek BMI [MD, *mean difference* = -0.73 kg/m<sup>2</sup> (-1,31, -0,16), p = 0,01], obwodów talii [MD = -0,71 cm (-1,24; -0,19), p = 0,008] i bioder [BMI = -0,73 cm (-1,16; -0,30), p = 0,0008], jednocześnie bez wyraźnego spadku masy ciała. Wykazano iż suplementacja bakteriami *Lactobacillus* [p. *L. Casei* szczep Shirota (LAB13), *L. Gasseri*, *L. Rhamnosus*, *L. Plantarum*] i *Bifidobacterium* (np., *B. Infantis*, *B. Longum*, i *B. Breve B3*) posiada silne, udokumentowane działanie przeciwko otyłości [52].

H. Borgeraas i wsp. podsumowali 15 badań, które obejmowały 957 pacjentów z nadwagą i otyłością. Czas wziętych pod uwagę badań wahał się od 3 do 12 tygodni (mediana



8 tygodni). Nie wykazano istotnego wpływu probiotyków na masę tkanki tłuszczowej, lecz udowodniono, że ich podawanie powodowało istotnie większą redukcję masy ciała, BMI i procentowej zawartości tkanki tłuszczowej w porównaniu z placebo, jednakże wielkość tych efektów była niewielka [53]. W jeszcze innej metaanalizie [54], opublikowanej w 2022 roku, autorzy ocenili wpływ doustnej suplementacji probiotykami w grupie kobiet po menopauzie z nadwagą lub otyłością. Metaanaliza obejmowała 6 badań z 5 RCT z 281 uczestnikami. Średnia wieku kobiet wahała się pomiędzy 53–62 lata. W badaniach podawano pojedyncze szczepy jak *L. paracasei* F19, oraz probiotyki wieloszczepowe (*Bifidobacterium bifidum* W23, *Bifidobacterium lactis* W51, *Bifidobacterium lactis* W52, *Lactobacillus acidophilus* W37, *Lactobacillus brevis* W63, *Lactobacillus casei* W56, *Lactobacillus salivarius* W24, *Lactococcus lactis* W19, *Lactococcus lactis* W58). Opisane badania trwały w przedziale 5 a 12 tygodni. Metaanaliza wykazała, że suplementacja probiotykami spowodowała spadek masy ciała, obniżenie poziomu cholesterolu całkowitego i trójglicerydów, glukozy oraz IL-6, jednakże różnice te były nieistotne statystycznie. Dane zbiorcze wykazały ponadto znaczący spadek stężenia TNF- $\alpha$  (MD = -0,12 pg/ml (95% CI -0,22 do -0,01 pg/ml), I2 = 44%), insuliny (MD = -4,20 IU/l (95% CI -8,11 do -0,30 IU/l), I2 = 54%) i wartości wskaźnika HOMA-IR (MD = -1,25 (95% CI -2,49 do -0,01), I2 = 50%) w grupie osób stosujących probiotyki. Wszystkim badaniom włączonym do przeglądu nie towarzyszyło ograniczenie energii w codziennej diecie, co może być związane z nieistotną redukcją wartości BMI. Reasumując, doustna suplementacja probiotykami u kobiet z nadmierną masą ciała po menopauzie może mieć pozytywny wpływ na stan zdrowia metabolicznego. Manipulacje mikrobiologiczne, obejmujące suplementację

probiotykami, należy rozważać zatem jako strategię przeciwko dysfunkcjom bariery jelitowej [54].

Michael i wsp. przeprowadzili badanie oceniające skuteczność podawania probiotyku Lab4P, złożonego z *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* i *Lactobacillus plantarum*, w dawce 50 miliardów na dzień przez okres 6 miesięcy na redukcję masy ciała i poprawę ogólnego samopoczucia u osób z nadwagą lub otyłością (n = 110). Osoby uczestniczące w badaniu nie wprowadzały zmian w żywieniu i w stylu życia oraz nie podlegały kuracji statynami. Pacjenci przyjmowali jedną tabletkę dziennie z pożywieniem. W grupie badanej zaobserwowano istotny spadek masy ciała (1,3 kg, p < 0,0001), BMI (-0,045 kg/m<sup>2</sup>, p < 0,0001), obwodu talii (0,94 cm, p < 0,0001) oraz lipidów w osoczu, m.in. frakcji LDL cholesterolu (0,2 mmol/L, p = 0,0241). Ciśnienie krwi zmniejszyło się nieistotnie zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej. Wynikami drugorzędnymi była ocena jakości życia. W całej populacji suplementacja probiotykiem poprawiała wyniki ogólnego samopoczucia o 6,3% po 3 miesiącach i o 5,6% po 6 miesiącach w porównaniu z placebo. Suplementacja Lab4P miała większy wpływ na kobiety, które zredukowały więcej masy ciała niż mężczyźni. Największy spadek wagi wraz z obniżeniem poziomu frakcji LDL cholesterolu zaobserwowano u osób z hipercholesterolemią [55]. Biorąc pod uwagę wyniki przytoczonych badań, suplementacja probiotykami może stanowić potencjalne narzędzie terapeutyczne, wspomagające proces terapii nadmiernej masy ciała.

Transplantacja mikrobioty kałowej (FMT, *fecal microbiota transplantation*) jest alternatywą dla modyfikacji składu mikroflory jelitowej. Podaje się, że metoda ta wpływa korzystnie na zwiększenie różnorodności oraz modulację proporcji bakterii jelito-

►► Transplantacja mikrobioty kałowej (FMT, *fecal microbiota transplantation*) jest alternatywą dla modyfikacji składu mikroflory jelitowej ◀◀

►► Osoby otyłe nierzadko mają obniżoną różnorodność i liczebność pożytecznych bakterii jelitowych, w tym m.in. *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* czy *Akkermansia muciniphila* ◀◀

wych. FMT poprzez różne mechanizmy, takie jak zwiększanie wydzielania GLP-1, modyfikowanie metabolizmu kwasów żółciowych czy produkcji SCFA, może przyczynić się do przeciwdziałania otyłości. Skutki przeszczepu flory jelitowej opisano w jednej z metaanaliz [56], do której włączono sześć badań RCT z łączną liczbą 154 uczestników z otyłością i/lub zaburzeniami metabolicznymi. We wszystkich badaniach do FMT wykorzystano stolec od szczupłych dawców (BMI w zakresie 17,5 do < 25 kg/m<sup>2</sup>). W jednym badaniu dawcą był również weganin. W ramach tych badań zastosowano różne metody podawania FMT, w tym poprzez rurkę żołądkowo-dwunastniczą (n = 3) enteroskopię (n = 1) oraz doustne kapsułki (n = 2). Trzy badania jako placebo wykorzystały autologiczny stolec (pozyskiwany z organizmu tego samego osobnika), w jednym zastosowano sól fizjologiczną, a w dwóch użyto postaci kapsułek. Wykazano, iż FMT może mieć znaczenie w poprawie zdrowia metabolicznego poprzez zmianę niektórych istotnych klinicznie parametrów. Średnia wartość HbA<sub>1c</sub> w grupie FMT w okresie od 2 do 6 tygodni po interwencji była niższa w porównaniu do grupy kontrolnej [MD = -1,69 mmol/l, CI (-2,88, -0,56), p = 0,003], podczas gdy wartość frakcji HDL cholesterolu była wyższa [MD = 0,09 mmol/l, CI (0,02, 0,15), p = 0,008]. W przypadku parametrów antropometrycznych związanych z otyłością (np. BMI czy obwódem ciała), nie stwierdzono różnic między grupami w krótkim i długim okresie [56]. Niemniej należy nadmienić, iż FMT to procedura złożona i kosztowna. Przygotowanie oraz znalezienie odpowiedniego dawcy jest czasochłonne i wymaga spełnienia wielu obostrzeń. FMT może mieć znaczenie w leczeniu nadmiernej masy ciała i zespołu metabolicznego, istnieje jednak potrzeba prowadzenia dalszych badań w tym zakresie [56, 57].

## PODSUMOWANIE

Przytoczone wyniki badań naukowych wskazują na związek pomiędzy otyłością a zmienionym składem flory jelitowej. Osoby otyłe nierzadko mają obniżoną różnorodność i liczebność pożytecznych bakterii jelitowych, w tym m.in. *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* czy *Akkermansia muciniphila*. Istotnym aspektem jest także zachwianie stosunku pomiędzy bakteriami typu *Firmicutes* i *Bacteroidetes* u osób z nadmierną masą ciała. Nie ulega wątpliwości, że różne wzorce żywieniowe, takie jak dieta uboga w błonnik pokarmowy czy wysokotłuszczowa, wpływają na skład i funkcjonowanie mikrobioty. Istnieje szereg mechanizmów łączących zmiany w mikrobiomie z powstawaniem zaburzeń metabolicznych towarzyszących otyłości. Pytaniem pozostaje związek przyczynowo-skutkowy tych zmian. Tym samym, istnieje potrzeba prowadzenia dalszych badań w analizowanym obszarze badawczym celem zrozumienia dokładnych zależności pomiędzy florą jelitową a masą ciała.

## Konflikt interesów

Nie zgłoszono.

## PIŚMIENICTWO

1. World Obesity Day 2022 – Accelerating action to stop obesity. <https://www.who.int/news/item/04-03-2022-world-obesity-day-2022-accelerating-action-to-stop-obesity> (9.01.2023).
2. Obesity and overweight. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (9.01.2023).
3. Weiss GA, Hennet T. Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis. *Cell Mol Life Sci.* 2017; 74(16): 2959–2977, doi: 10.1007/s00018-017-2509-x, indexed in Pubmed: 28352996.
4. Riva A, Borgo F, Lassandro C, et al. Pediatric obesity is associated with an altered gut microbiota and discordant shifts in Firmicutes populations. *Environ Microbiol.* 2017; 19(1): 95–105, doi: 10.1111/1462-2920.13463, indexed in Pubmed: 27450202.
5. 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, indexed in Pubmed: 32326604.
6. Hill JJ. Obesity: an emerging threat. *J Natl Black Nurses Assoc.* 2018; 29(2): 36–39, indexed in Pubmed: 31022338.

7. GUS. Stan zdrowia ludności Polski w 2014 r. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/stan-zdrowia-ludnosci-polski-w-2014-r-,6,6.html> (8.03.2023).
8. Home - Eurostat. <https://ec.europa.eu/eurostat/> (8.03.2023).
9. NIH. Assessing Your Weight and Health Risk. [https://www.nhlbi.nih.gov/health/educational/lose\\_wt/risk.htm](https://www.nhlbi.nih.gov/health/educational/lose_wt/risk.htm) (9.01.2023).
10. Ozhan H, Alemdar R, Caglar O, et al. MELEN Investigators. Performance of bioelectrical impedance analysis in the diagnosis of metabolic syndrome. *J Investig Med*. 2012; 60(3): 587–591, doi: 10.2310/JIM.0b013e318244e2d9, indexed in Pubmed: 22257993.
11. Kvist H, Sjöström L, Tylén U. Adipose tissue volume determinations in women by computed tomography: technical considerations. *Int J Obes*. 1986; 10(1): 53–67, indexed in Pubmed: 3710689.
12. James WPT. WHO recognition of the global obesity epidemic. *Int J Obes (Lond)*. 2008; 32 Suppl 7: S120–S126, doi: 10.1038/ijo.2008.247, indexed in Pubmed: 19136980.
13. Kyle TK, Dhurandhar EJ, Allison DB. Regarding obesity as a disease: evolving policies and their implications. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2016; 45(3): 511–520, doi: 10.1016/j.ecl.2016.04.004, indexed in Pubmed: 27519127.
14. World Obesity Federation. Obesity as a disease. <https://www.worldobesity.org/what-we-do/our-policy-priorities/obesity-as-a-disease> (10.01.2023).
15. International Classification of Diseases (ICD). <https://www.who.int/standards/classifications/classification-of-diseases> (8.03.2023).
16. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems: 10th Revision (ICD-10) — The Nile. <https://www.thenile.com.au/books/world-health-organization/international-statistical-classification-of-diseases-and-rel/9789241549165> (8.03.2023).
17. ICD-10 Version: 2019. Chapter IV. Endocrine, nutritional and metabolic diseases (E00-E90). <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/E66.9> (8.03.2023).
18. Wright S, Aronne L. Causes of obesity. *Abdom Imaging*. 2012; 37(5): 730–732, doi: 10.1007/s00261-012-9862-x, indexed in Pubmed: 22426851.
19. Impact of insufficient sleep on total daily energy expenditure, food intake, and weight gain. <https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.1216951110> (10.01.2023).
20. Bernlohr DA, Jenkins AE, Bennaars AA. Chapter 10 Adipose tissue and lipid metabolism. *New Comprehensive Biochemistry*. 2002: 263–289, doi: 10.1016/s0167-7306(02)36012-5.
21. Murawska-Ciałowicz E. Tkanka tłuszczowa – charakterystyka morfologiczna i biochemiczna różnych depozytów. *Postępy Hig Med Dosw*. 2017; 71: 466–484.
22. Tchernof A, Després JP. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev*. 2013; 93(1): 359–404, doi: 10.1152/physrev.00033.2011, indexed in Pubmed: 23303913.
23. Rubenstein AH. Obesity: a modern epidemic. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2005; 116: 103–111, indexed in Pubmed: 16555609.
24. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr*. 2004; 92(3): 347–355, doi: 10.1079/bjn20041213, indexed in Pubmed: 15469638.
25. Trayhurn P, Beattie JH. Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ. *Proc Nutr Soc*. 2001; 60(3): 329–339, doi: 10.1079/pns200194, indexed in Pubmed: 11681807.
26. Aparicio T, Kermorgant S, Darmoul D, et al. Leptin and Ob-Rb receptor isoform in the human digestive tract during fetal development. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90(11): 6177–6184, doi: 10.1210/jc.2005-1498, indexed in Pubmed: 16144948.
27. Chelikani PK, Glimm DR, Kennelly JJ. Short communication: Tissue distribution of leptin and leptin receptor mRNA in the bovine. *J Dairy Sci*. 2003; 86(7): 2369–2372, doi: 10.3168/jds.S0022-0302(03)73830-2, indexed in Pubmed: 12906054.
28. Nawrocka M, Szulińska M, Bogdański P. Rola mikroflory jelitowej w patogenezie i leczeniu otyłości oraz zespołu metabolicznego. *Forum Zaburzeń Metabolicznych*. 2015; 6(3): 95–102.
29. 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, indexed in Pubmed: 30442802.
30. Holmes E, Li JV, Athanasiou T, et al. Understanding the role of gut microbiome-host metabolic signal disruption in health and disease. *Trends Microbiol*. 2011; 19(7): 349–359, doi: 10.1016/j.tim.2011.05.006, indexed in Pubmed: 21684749.
31. Hoshino K, Takeuchi O, Kawai T, et al. Cutting edge: toll-like receptor 4 (TLR4)-deficient mice are hyporesponsive to lipopolysaccharide: evidence for TLR4 as the *Ips* gene product. *The Journal of Immunology*. 1999; 162(7): 3749–3752, doi: 10.4049/jimmunol.162.7.3749.
32. Olszewska J, Jagusztyn-Krynicka EK. Human microbiome project — mikroflora jelit oraz jej wpływ na fizjologię i zdrowie człowieka. *Post Mikrobiol*. 2012; 51(4): 243–256.
33. Tokarz-Deptuła B, Dudziak P, Gurgacz N, et al. Mikrobiom Przewodu Pokarmowego Człowieka – Wybrane Dane. *Postępy Mikrobiologii - Advancements of Microbiology*. 2022; 61(4): 223–233, doi: 10.2478/am-2022-023.
34. Janczy A, Kochan Z, Małgorzewicz S. Endotoksemia i zaburzenia bariery jelitowej towarzyszące nadwadze i otyłości. *Postępy mikrobiologii*. 2019; 61(4): 427–432.
35. Marlicz W, Łoniewski I. Mikroflora jelitowa a otyłość i rak jelita grubego. *Gastroenterologia Kliniczna Postępy i Standardy*. 2012; 4(2): 69–78.
36. Żakowicz J, Bramorska A, Zarzycka W, et al. Wpływ mikrobiomu jelitowego na mózg i psychikę. *Kosmos*. 2020; 69(1): 45–58, doi: 10.36921/kos.2020\_2634.
37. Sonnenburg ED, Smits SA, Tikhonov M, et al. Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations. *Nature*. 2016; 529(7585): 212–215, doi: 10.1038/nature16504, indexed in Pubmed: 26762459.
38. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa.

- Proc Natl Acad Sci U S A. 2010; 107(33): 14691–14696, doi: [10.1073/pnas.1005963107](https://doi.org/10.1073/pnas.1005963107), indexed in Pubmed: [20679230](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20679230/).
39. Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, et al. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005; 102(31): 11070–11075, doi: [10.1073/pnas.0504978102](https://doi.org/10.1073/pnas.0504978102), indexed in Pubmed: [16033867](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16033867/).
  40. Zak-Goląb A, Olszanecka-Glinianowicz M, Kocelak P, et al. [The role of gut microbiota in the pathogenesis of obesity]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2014; 68: 84–90, doi: [10.5604/17322693.1086419](https://doi.org/10.5604/17322693.1086419), indexed in Pubmed: [24491899](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24491899/).
  41. Vamanu E, Rai SN. The link between obesity, microbiota dysbiosis, and neurodegenerative pathogenesis. *Diseases*. 2021; 9(3), doi: [10.3390/diseases9030045](https://doi.org/10.3390/diseases9030045), indexed in Pubmed: [34201465](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34201465/).
  42. Breton J, Galmiche M, Déchelotte P. Dysbiotic gut bacteria in obesity: an overview of the metabolic mechanisms and therapeutic perspectives of next-generation probiotics. *Microorganisms*. 2022; 10(2), doi: [10.3390/microorganisms10020452](https://doi.org/10.3390/microorganisms10020452), indexed in Pubmed: [35208906](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35208906/).
  43. Wu D, Wang H, Xie L, et al. Cross-Talk Between Gut Microbiota and Adipose Tissues in Obesity and Related Metabolic Diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022; 13: 908868, doi: [10.3389/fendo.2022.908868](https://doi.org/10.3389/fendo.2022.908868), indexed in Pubmed: [35865314](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35865314/).
  44. Herzig S, Shaw RJ. AMPK: guardian of metabolism and mitochondrial homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2018; 19(2): 121–135, doi: [10.1038/nrm.2017.95](https://doi.org/10.1038/nrm.2017.95), indexed in Pubmed: [28974774](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28974774/).
  45. Vetrani C, Di Nisio A, Paschou SA, et al. From gut microbiota through low-grade inflammation to obesity: key players and potential targets. *Nutrients*. 2022; 14(10), doi: [10.3390/nu14102103](https://doi.org/10.3390/nu14102103), indexed in Pubmed: [35631244](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35631244/).
  46. Quigley EMM. Prebiotics and probiotics in digestive health. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019; 17(2): 333–344, doi: [10.1016/j.cgh.2018.09.028](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.09.028), indexed in Pubmed: [30267869](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30267869/).
  47. Cani PD, Possemiers S, Wiele TV, et al. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. *Gut*. 2009; 58(8): 1091–1103, doi: [10.1136/gut.2008.165886](https://doi.org/10.1136/gut.2008.165886).
  48. Kadooka Y, Sato M, Imaizumi K, et al. Regulation of abdominal adiposity by probiotics (*Lactobacillus gasseri* SBT2055) in adults with obese tendencies in a randomized controlled trial. *Eur J Clin Nutr*. 2010; 64(6): 636–643, doi: [10.1038/ejcn.2010.19](https://doi.org/10.1038/ejcn.2010.19), indexed in Pubmed: [20216555](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20216555/).
  49. Sergeev IN, Aljutilay T, Walton G, et al. Effects of Synbiotic Supplement on Human Gut Microbiota, Body Composition and Weight Loss in Obesity. *Nutrients*. 2020; 12(1), doi: [10.3390/nu12010222](https://doi.org/10.3390/nu12010222), indexed in Pubmed: [31952249](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31952249/).
  50. Sanchez M, Darimont C, Drapeau V, et al. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC1.3724 supplementation on weight loss and maintenance in obese men and women. *Br J Nutr*. 2014; 111(8): 1507–1519, doi: [10.1017/S0007114513003875](https://doi.org/10.1017/S0007114513003875), indexed in Pubmed: [24299712](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24299712/).
  51. Kanazawa A, Aida M, Yoshida Y, et al. Effects of synbiotic supplementation on chronic inflammation and the gut microbiota in obese patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled study. *Nutrients*. 2021; 13(2), doi: [10.3390/nu13020558](https://doi.org/10.3390/nu13020558), indexed in Pubmed: [33567701](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33567701/).
  52. Perna S, Ilyas Z, Giacosa A, et al. Is probiotic supplementation useful for the management of body weight and other anthropometric measures in adults affected by overweight and obesity with metabolic related diseases? A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2021; 13(2), doi: [10.3390/nu13020666](https://doi.org/10.3390/nu13020666), indexed in Pubmed: [33669580](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33669580/).
  53. 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/).
  54. Li Z, Li Y, Pan B, et al. The effects of oral probiotic supplementation in postmenopausal women with overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2022 [Epub ahead of print], doi: [10.1007/s12602-022-10037-3](https://doi.org/10.1007/s12602-022-10037-3), indexed in Pubmed: [36576686](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36576686/).
  55. Michael DR, Jack AA, Masetti G, et al. A randomised controlled study shows supplementation of overweight and obese adults with lactobacilli and bifidobacteria reduces bodyweight and improves well-being. *Sci Rep*. 2020; 10(1): 4183, doi: [10.1038/s41598-020-60991-7](https://doi.org/10.1038/s41598-020-60991-7), indexed in Pubmed: [32144319](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32144319/).
  56. Proença IM, Allegretti JR, Bernardo WM, et al. Fecal microbiota transplantation improves metabolic syndrome parameters: systematic review with meta-analysis based on randomized clinical trials. *Nutr Res*. 2020; 83: 1–14, doi: [10.1016/j.nutres.2020.06.018](https://doi.org/10.1016/j.nutres.2020.06.018), indexed in Pubmed: [32987284](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32987284/).
  57. Aron-Wisniewsky J, Clément K, Nieuwdorp M. Fecal microbiota transplantation: a future therapeutic option for obesity/diabetes? *Curr Diab Rep*. 2019; 19(8): 51, doi: [10.1007/s11892-019-1180-z](https://doi.org/10.1007/s11892-019-1180-z), indexed in Pubmed: [31250122](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31250122/).

# Udział flory jelitowej w rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego

## The intestinal microbiota in development of cardiovascular diseases

### STRESZCZENIE

Choroby układu krążenia (CVD, *cardiovascular diseases*) od lat przodują wśród najczęstszych przyczyn zgonów wśród ludzi na całym świecie. Do najbardziej rozpowszechnionych należą: nadciśnienie tętnicze (HT, *hypertension*), choroba wieńcowa (CAD, *coronary artery disease*), dyslipidemia oraz miażdżycy naczyń krwionośnych. Następstwami CVD są zawały serca, udary mózgu oraz niewydolność serca. W ostatnich latach rośnie liczba doniesień naukowych na temat interakcji zachodzących pomiędzy mikrobiotą jelitową (GM, *gut microbiota*) a homeostazą organizmu gospodarza, w tym także danych dotyczących wpływu mikrobioty na patofizjologię układu krążenia. W wielu badaniach wśród pacjentów z CVD zaobserwowano specyficzne zmiany w mikrobiocie, charakteryzujące się przerostem bakterii patogennych powiązanych z markerami zapalnymi oraz zmniejszonym zasiedleniem przewodu pokarmowego przez bakterie potencjalnie korzystne. Wśród mechanizmów tłumaczących wpływ dysbiozy na rozwój CVD wymienia się głównie zwiększoną przepuszczalność bariery jelitowej, zaburzenia przemian kwasów żółciowych oraz wpływ metabolitów wytwarzanych przez mikroorganizmy przewodu pokarmowego na układ immunologiczny gospodarza.

Rosnące zainteresowanie tematem GM i jej wpływu na rozwój CVD skłania do poszukiwania nowych rozwiązań terapeutycznych, nakierowanych na modulację mikrobiomu w celu zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego oraz łagodzenia powikłań CVD.

(*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2023, tom 14, nr 1, 29–42)

**Słowa kluczowe:** mikrobiota, mikrobiom, choroby sercowo-naczyniowe, nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia

### ABSTRACT

Cardiovascular diseases (CVD) are leading cause of death among people around the world. The most common are hypertension (HT), coronary artery disease (CAD), dyslipidemia and atherosclerosis. The consequences of CVD are heart attacks, strokes and heart failure. In recent years, there has been an increasing number of scientific reports on the interactions between gut microbiota (GM) and the host homeostasis, including data concerning relation

Justyna Marcickiewicz<sup>1</sup>,  
Małgorzata Moszak<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Studenckie Koło Naukowe Dietetyki Klinicznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>2</sup>Katedra i Zakład Leczenia Otyłości, Zaburzeń Metabolicznych oraz Dietetyki Klinicznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

**Adres do korespondencji:**  
dr n. med. Małgorzata Moszak  
Katedra i Zakład Leczenia Otyłości,  
Zaburzeń Metabolicznych oraz Dietetyki  
Klinicznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola  
Marcinkowskiego w Poznaniu,  
ul. Szamarzewskiego 82/84; 60-596 Poznań  
email: mmoszak@ump.edu.pl

Copyright © 2023 Via Medica  
ISSN 2081-2450  
e-ISSN 2081-531X

▶▶ Zaburzenia środowiska bakteryjnego wewnątrz jelit, prowadzące do niekorzystnych zmian bioróżnorodności gatunkowej oraz liczebności mikroorganizmów, predysponują z kolei do rozwoju niektórych chorób, w tym chorób sercowo-naczyniowych ◀◀

GM on the pathophysiology of the cardiovascular system. Specific changes in the GM characterized by overgrowth of pathogenic bacteria and reduced abundance of potentially beneficial bacteria have been observed among patients with CVD in many previous studies. Among the mechanisms explaining the impact of dysbiosis on the development of CVD, there are mainly increased permeability of the intestinal barrier, bile acids metabolism disorders and the impact of bacterial metabolites on the host's immune system.

The growing interest of GM and its impact on the development of CVD prompts the search for new therapeutic solutions aimed at modulating the microbiome in order to reduce cardiovascular risk and CVD complications.

(*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2023, vol. 14, no. 1, 29–42)

**Key words:** microbiota, microbiome, cardiovascular disease, hypertension, dyslipidemia

### WSTĘP

Mikrobiota jelitowa (GM, *gut microbiota*) to termin odnoszący się do unikatowego, heterogennego ekosystemu tworzonego przez mikroorganizmy bytujące w środowisku przewodu pokarmowego [1]. W jej skład wchodzi nie tylko bakterie, ale też drożdże, archeony i grzyby, chociaż to właśnie populacje bakterii są populacją bakterii jest najliczniejsza. Od niedawna sugeruje się, że sam proces kształtowania się mikrobioty jelitowej ma swój początek już na etapie życia płodowego człowieka, gdy dziecko nawiązuje kontakt z mikroorganizmami obecnymi w łożysku oraz płynie owodniowym [2]. Wpływ na kształtowanie GM w okresie prenatalnym ma również stan zdrowia matki ciężarnej i przebieg ciąży (m.in. poziom stresu, masa ciała oraz przyrost masy ciała w trakcie trwania ciąży, cukrzyca ciążowa, farmakoterapia, długość trwania ciąży). Istotny dla dalszego konstituowania się GM jest także rodzaj porodu oraz czynniki postnatalne, takie jak metoda karmienia (karmienie naturalne vs sztuczne), stopień higienizacji, sposób rozszerzanie diety dziecka pokarmami stałymi [3–5]. Wraz z rozwojem dziecka, kompozycja mikrobioty staje się coraz bardziej zróżnicowana, by na etapie trzeciego roku życia osiągnąć względnie stałą, indywidualną, „dorosły” skład [6]. Wśród kolonii bak-

teryjnych przeważających w ludzkiej GM wyróżnia się pięć głównych gromad: *Firmicutes* i *Bacteroidetes*, które stanowią około 90% całkowitej liczby bakterii, oraz *Proteobacteria*, *Actinobacteria* i *Verrucomicrobia* o zdecydowanie mniejszej liczebności. Do *Firmicutes* należą m.in. produkujące maślan *Eubacterium*, *Faecalibacterium* i *Roseburia*, a także *Lactobacillus*, *Ruminococcus* i *Clostridium*, natomiast wśród *Bacteroidetes* wyróżnia się m.in. *Bacteroides*, *Prevotella* oraz *Xylanibacter*. U zdrowych osób dorosłych do najbardziej rozpowszechnionych w przewodzie pokarmowym należą *Eubacterium*, *Clostridium*, *Ruminococcus*, *Lactobacillus*, a także *Bacteroides* [7].

Skład, różnorodność i liczebność GM może się jednak różnić na poziomie gatunkowym w zależności od wielu czynników, m.in. wieku, pochodzenia etnicznego, środowiska, przyjmowanych leków i suplementów oraz szeroko rozumianego stylu życia (rodzaj diety, aktywność fizyczna, stosowanie używek). Pomijając duże zróżnicowanie międzyosobnicze, w zależności od dominującego rodzaju mikroorganizmów w danym środowisku wyróżnia się trzy główne enterotypy GM: *Bacteroides*, *Prevotella* oraz *Ruminococcus*. Enterotypy te w dużej mierze zależne są od rodzaju stosowanej diety [8]. Dynamiczne zmiany prowadzące do zachwiania homeostazy flory bakteryjnej jelit

określane są mianem dysbiozy, definiowanej jako brak równowagi wśród mikroorganizmów, charakteryzujący się spadkiem ogólnej liczby bakterii, przerostem bakterii chorobotwórczych lub też zmniejszeniem ilości bakterii pełniących funkcje immunomodulujące [9, 10]. Zaburzenia środowiska bakteryjnego wewnątrz jelit, prowadzące do niekorzystnych zmian bioróżnorodności gatunkowej oraz liczebności mikroorganizmów, predysponują z kolei do rozwoju niektórych chorób, w tym chorób sercowo-naczyniowych.

Choroby układu krążenia (CVD, *cardiovascular diseases*) od lat przodują wśród najczęstszych przyczyn zgonów wśród ludzi na całym świecie. Do najbardziej rozpowszechnionych należą: nadciśnienie tętnicze (HT, *hypertension*), choroba wieńcowa (CAD, *coronary artery disease*), dyslipidemia oraz miażdżycy naczyń krwionośnych. Następstwami CVD są zawały serca, udary mózgu oraz niewydolność serca [11]. Przyczyny zapadalności na CVD dzieli się na modyfikowalne oraz niemodyfikowalne. Wśród czynników niemodyfikowalnych można wymienić predyspozycje genetyczne, wiek oraz płeć. Do modyfikowalnych zalicza się natomiast nieodpowiedni styl życia, w tym niską aktywność fizyczną i dietę typu zachodniego. Istotnym czynnikiem jest również palenie wyrobów tytoniowych, a także choroby współistniejące, takie jak otyłość lub cukrzyca [12–14]. Istnieje także coraz więcej doniesień na temat interakcji zachodzących pomiędzy GM a homeostazą organizmu, które okazują się być kluczowe w kontekście prawidłowej fizjologii układu krążenia.

### ZABURZENIA MIKROBIOTY JELITOWEJ A CHOROBY UKŁADU SERCOWO- -NACZYNIOWEGO

Wpływ mikrobioty jelitowej na układ sercowo-naczyniowy został udokumentowany zarówno na modelach zwierzęcych, jak

i w badaniach przeprowadzanych wśród ludzi. Wykazano istotny związek pomiędzy dysbiozą jelitową a jej bezpośrednim wpływem na zwiększenie ryzyka i progresję CVD, m.in. poprzez produkcję przez mikroorganizmy metabolitów, takich jak N-tlenek trimetyloaminy (TMAO), z którego podwyższonym poziomem dodatkowo skorelowana była zwiększona liczebność bakterii takich jak *Escherichia* i *Shigella* [15]. W wielu badaniach wśród pacjentów z CVD zaobserwowano specyficzne zmiany w mikrobiocie, charakteryzujące się przerostem bakterii patogennych powiązanych z markerami zapalnymi oraz zmniejszonym zasiedleniem przewodu pokarmowego przez bakterie potencjalnie korzystne. Odnotowano charakterystyczną zmienność GM w poszczególnych jednostkach chorobowych związanych z układem krążenia, m.in. w HT, miażdżycy, CAD, niewydolności serca oraz stanie po udarze mózgu [16–20], chociaż nie jest jednoznaczne, czy zmiany te prowadzą do rozwinięcia się stanów chorobowych *per se*, czy też są nimi spowodowane (tab. 1).

#### Nadciśnienie tętnicze

Nadciśnienie tętnicze jest głównym modyfikowalnym czynnikiem ryzyka CVD. Jego rozwój implikowany jest nieodpowiednim stylem życia, a szczególnie paleniem papierosów, nadmierną masą ciała czy też nadmierną podażą soli wraz z dietą [21]. Badania skupiające się na opisanu zależności pomiędzy GM a patomechanizmem HT pozwoliły zaobserwować różnice w jej składzie u pacjentów borykających się z podwyższonym ciśnieniem krwi (BP, *blood pressure*). Wiele danych wskazało na występowanie wyższego BP u osób z niższą bioróżnorodnością  $\alpha$  mikrobioty jelitowej [20, 22–27], choć cecha ta obserwowana jest nie tylko w przypadku HT, ale także zaburzeń lipidowych, cukrzycy, czy też otyłości [28]. Cechą charakterystyczną dla

▶▶ Choroby układu krążenia (CVD, *cardiovascular diseases*) od lat przodują wśród najczęstszych przyczyn zgonów wśród ludzi na całym świecie ◀◀

▶▶ W wielu badaniach wśród pacjentów z CVD zaobserwowano specyficzne zmiany w mikrobiocie, charakteryzujące się przerostem bakterii patogennych powiązanych z markerami zapalnymi oraz zmniejszonym zasiedleniem przewodu pokarmowego przez bakterie potencjalnie korzystne ◀◀

▶▶ Wiele danych wskazało na występowanie wyższego BP u osób z niższą bioróżnorodnością  $\alpha$  mikrobioty jelitowej, choć cecha ta obserwowana jest nie tylko w przypadku HT, ale także zaburzeń lipidowych, cukrzycy, czy też otyłości ◀◀

Tabela 1. Charakterystyka mikrobioty jelitowej w chorobach układu sercowo-naczyniowego  
Table 1. GM in patients with cardiovascular diseases

Jednostka chorobowa	Charakterystyka GM	Piśmiennictwo	Jednostka chorobowa	Charakterystyka GM	Piśmiennictwo
Nadciśnienie tętnicze	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ <i>Prevotella</i></li> <li>↑ <i>Klebsiella</i></li> <li>↑ <i>Escherichia</i></li> <li>↑ <i>Shigella</i></li> <li>↑ <i>Megasphaera</i></li> <li>↑ <i>Clostridium</i></li> <li>↑ <i>Oscillibacter</i></li> <li>↑ <i>Catabacter</i></li> <li>↑ <i>Veillonella</i></li> <li>↑ <i>Desulfovibrio</i></li> <li>↑ <i>Clostridium</i></li> <li>↓ <i>Faecalibacterium</i></li> <li>↓ <i>Roseburia</i></li> <li>↓ <i>Butyrivibrio</i></li> <li>↓ <i>Akkermansia</i></li> <li>↓ <i>Coprococcus</i></li> <li>↓ <i>Bifidobacterium</i></li> <li>↓ <i>Ruminococcus</i></li> </ul>	[20, 23, 24, 29–35]	Udar mózgu	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ <i>Megasphaera</i></li> <li>↑ <i>Desulfovibrio</i></li> <li>↑ <i>Oscillibacter</i></li> <li>↑ <i>Enterobacter</i></li> <li>↓ <i>Faecalibacterium</i></li> <li>↓ <i>Bacteroides</i></li> <li>↓ <i>Prevotella</i></li> <li>↑ <i>Lactobacillaceae</i></li> <li>↑ <i>Akkermansia</i></li> <li>↑ <i>Enterobacteriaceae</i></li> <li>↑ <i>Porphyromonadaceae</i></li> <li>↑ F/B ratio</li> <li>↓ <i>Roseburia</i></li> <li>↓ <i>Bacteroides</i></li> <li>↓ <i>Lachnospiraceae</i></li> <li>↓ <i>Faecalibacterium</i></li> <li>↓ <i>Blautia</i></li> <li>↓ <i>Anaerostipes</i></li> </ul>	[50–52]
Dyslipidemia	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ F/B ratio</li> <li>↑ <i>Escherichia coli</i></li> <li>↑ <i>Enterobacter</i></li> <li>↓ <i>Lactobacillus</i></li> <li>↓ <i>Faecalibacterium</i></li> <li>↓ <i>Roseburia</i></li> </ul>	[39]	Niewydolność serca	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ <i>Cambylobacter</i></li> <li>↑ <i>Salmonella</i></li> <li>↑ <i>Escherichia/Shigella</i></li> <li>↑ <i>Yersinia</i></li> <li>↑ <i>Candida</i></li> <li>↓ <i>Lachnospiraceae</i></li> <li>↓ <i>Eubacterium</i></li> <li>↓ <i>Megamonas</i></li> </ul>	[15, 53]
Zawał serca	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ <i>Actinobacteria</i></li> <li>↑ <i>Verrucomicrobia</i></li> <li>↑ <i>Proteobacteria</i></li> <li>↑ <i>Cyanobacteria</i></li> <li>↓ <i>Fusobacteria</i></li> <li>↓ <i>Tenericutes</i></li> <li>↑ F/B ratio</li> <li>↓ <i>Tyzzereella 3</i></li> <li>↓ <i>Pseudobutyrvibrio</i></li> <li>↓ <i>Lachnospiraceae</i></li> <li>ND3007</li> <li>↓ <i>Roseburia</i></li> <li>↓ <i>Faecalibacterium</i></li> <li>↓ <i>Ruminococcaceae</i></li> <li>↓ <i>Ruminococcus</i></li> </ul>	[48, 54]			

pacjentów z HT była mikrobiota uboższa w bakterie produkujące krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (SCFAs, *short chain fatty acids*), m.in. *Faecalibacterium*, *Ruminococcaceae* i *Roseburia* [20, 24, 29, 30], a także *Akkermansia* [24, 31, 32] i *Butyrivibrio* [20, 31, 32]. Zwiększoną liczebność

zaobserwowano z kolei w przypadku bakterii Gram-ujemnych, będących źródłem lipopolisacharydu (LPS), m.in. *Prevotella* [20, 33], *Klebsiella* [20, 29], *Escherichia* i *Shigella* [33, 34]. Wzrost liczebności wykazano także w przypadku *Megasphaera* [23, 33, 35].



### Dyslipidemia

Dyslipidemia to stan opisujący szerokie spektrum zaburzeń gospodarki lipidowej organizmu, obejmujące nieprawidłowości w zakresie stężenia lipidów i lipoprotein we krwi, takich jak triglicerydy, cholesterol całkowity, lipoproteiny o wysokiej gęstości, lipoproteiny o niskiej gęstości oraz cholesterol nie-HDL [36]. Zaburzenia te predysponują m.in. do zwiększonego ryzyka rozwoju miażdżycy oraz jej negatywnych następstw zdrowotnych, takich jak CAD oraz zawał mięśnia sercowego (AMI, *acute myocardial infarction*). Miażdżycą jest chorobą o podłożu zapalnym, polegającą na gromadzeniu się między śródbłonkiem naczyń a ich warstwą mięśniową złogów składających się z makrofagów i komórek piankowatych, tworzących charakterystyczne pasma tłuszczowe, będące pierwszymi oznakami zmian miażdżycowych [37]. Zmiany te, zwane także blaszką miażdżycową, ograniczają przepływ krwi, a także mogą prowadzić do całkowitej niedrożności naczynia. Etiopatogeneza dyslipidemii rozpatrywana jest na wielu płaszczyznach, uwzględniając takie czynniki jak predyspozycje genetyczne, wiek, styl życia, a także, od niedawna, również dysbiozę jelitową. Sugeruje się, że do wystąpienia dyslipidemii może predysponować chociażby zwiększony stosunek *Firmicutes/Bacteroidetes* (*F/B ratio*), który określany jest wskaźnikiem dysbiozy obserwowanym wśród pacjentów z CVD [16]. W badaniach na modelu zwierzęcym zaobserwowano, iż przeszczep mikrobioty od ludzkich dawców z hipercholesterolemią spowodował u myszy-biorców wzrost stężenia cholesterolu, a także wywołał jego zwiększoną jelitową absorpcję, co dowodzi istotnego wpływu GM na przemiany lipidów i tym samym utrzymanie homeostazy lipidowej gospodarza [38]. Również badania prowadzone wśród ludzi dostarczyły dowodów na istnienie zależności pomiędzy GM a rozwojem zaburzeń gospodarki lipidowej

i miażdżycy. GM pacjentów z zaburzeniami lipidowymi charakteryzuje się podwyższonym stężeniem bakterii Gram-ujemnych, takich jak *Escherichia coli* oraz *Enterobacter*, przy jednoczesnym zmniejszeniu populacji *Lactobacillus*, *Faecalibacterium*, *Bifidobacterium* i *Roseburia* [39]. Badanie Gargari i wsp. wykazały obniżone poziomy wytwarzanych przez bakterie SCFAs (m.in. maślanu, octanu i propionianu) w kale dzieci i młodzieży z pierwotną hiperlipidemią [40]. Badania metagenomiczne wykazały również istotną zależność w GM wśród pacjentów z miażdżycą, u których obserwuje się zwiększoną liczebność bakterii z rodziny *Enterobacteriaceae*, w tym *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.* i *Enterobacter aerogenes*, a także *Streptococcus*, m.in. *Streptococcus parasanguinis*, *S. anginosus*, *S. infantis*, *S. vestibularis* [41]. W dwóch badaniach kohortowych przeprowadzonych na populacji Szwecji oraz Chin wykazano, iż GM pacjentów ze zmianami miażdżycowymi charakteryzuje się zredukowaną ilością bakterii *Roseburia* [42, 43]. Karlsson i wsp. wykazali, iż pacjenci z miażdżycą charakteryzowali się wyższą liczebnością *Collinsella* w porównaniu do grupy kontrolnej [42], z kolei w populacji chińskiej wśród pacjentów dominowały bakterie z rodziny *Enterobacteriaceae*, takie jak *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae* oraz *Escherichia coli*, a także *Streptococcus spp.*, natomiast zdecydowaną mniejszą ilość stanowiły *Bacteroides spp.*, *Prevotella copri* i *Alistipes shahii* [43]. Co ciekawe, zwiększony poziom *Enterobacteriaceae* w kale powiązано ze zwiększonym obszarem zwłóknienia płytki miażdżycowej, natomiast wysoki stosunek *Streptococcus* w jelicie z obszarami zwapnień [44]. W obu kohortach flora bakteryjna pacjentów była uboższa również w bakterie z gatunku *Odoribacter splanchnicus*, *Bacteroides xyloisolvans*, *Eubacterium eligens*, *Roseburia intestinalis* i *Roseburia inulinivorans* [41]. Wśród pacjentów zaobserwowano także

▶▶ GM pacjentów z zaburzeniami lipidowymi charakteryzuje się podwyższonym stężeniem bakterii Gram-ujemnych, takich jak *Escherichia coli* oraz *Enterobacter*, przy jednoczesnym zmniejszeniu populacji *Lactobacillus*, *Faecalibacterium*, *Bifidobacterium* i *Roseburia* ◀◀

▶▶ Chociaż liczba dostępnych danych literaturowych w zakresie AMI i jego powiązania z GM nie jest wystarczająca, istnieje kilka prac, które podkreślają korelację pomiędzy dysbiozą a złym rokowaniem u pacjentów oraz wskazują na rolę GM w samej patogenezie AMI ◀◀

istotny deficyt czterech gatunków bakterii z rodzaju *Bacteroides*, w tym *Bacteroides fragilis*, regulującego funkcje limfocytów T w błonie śluzowej jelita. Gatunki deficytowe u pacjentów z miażdżycą, takie jak *Roseburia* i *Faecalibacterium* pełnią istotną rolę przeciwzapalną [45, 46]. Co więcej, w badaniu Ott i wsp [47], zidentyfikowano patogenne gatunki bakterii, takie jak *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus*, *Staphylococcus* i *Proteus vulgaris* w samych blaszkach miażdżycowych pacjentów z CAD, sugerując, iż może to być czynnikiem wpływającym na szybszy postęp choroby.

#### Zawał mięśnia sercowego

Głównym następstwem CAD i jednocześnie główną przyczyną śmiertelności wśród ludzi na świecie jest zawał mięśnia sercowego (AMI). Chociaż liczba dostępnych danych literaturowych w zakresie AMI i jego powiązania z GM nie jest wystarczająca, istnieje kilka prac, które podkreślają korelację pomiędzy dysbiozą a złym rokowaniem u pacjentów oraz wskazują na rolę GM w samej patogenezie AMI poprzez wpływ na proces zapalny, metabolizm lipidów oraz modulację BP. W badaniu Han i wsp. [48], prowadzonym wśród populacji chińskich pacjentów z AMI, wykazano wyższą liczebność bakterii z gromady *Actinobacteria*, *Verrucomicrobia*, *Proteobacteria* oraz *Cyanobacteria*, a także niższą w przypadku *Fusobacteria* i *Tenericutes* w porównaniu do grupy kontrolnej. Jednocześnie u pacjentów zaobserwowano zubożoną ilość takich rodzajów bakterii jak *Tyzzera 3*, *Pseudobutyrvibrio*, *Lachnospiraceae ND3007*, *Roseburia*, *Faecalibacterium* oraz kilku rodzajów *Ruminococcaceae* i *Ruminococcus*. Co ciekawe, u badanych z grupy AMI zauważono tendencję wzrostową stosunku *Firmicutes/Bacteroidetes* w porównaniu do osób zdrowych, choć nie była ona znacząca statystycznie. W innym badaniu opisano dodatnią korelację pomiędzy wykładnikami

stanu zapalnego, zwiększonym ryzykiem AMI a liczbą bakterii *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Actinomyces*, *Alistipes*, *Rothia*, *Selenomonas*, *Olsenella*, *Granulacitella* oraz *Anaerotruncus* [49]. Odwrotnie skorelowane ze wskaźnikami ryzyka AMI były natomiast *Prevotella* i *Pseudomonas*.

Również mikrobiota u pacjentów z pełnoobjawowym udarem cechuje się wyższą zawartością patogennych gatunków bakterii oraz zmniejszoną ilością bakterii produkujących maślan. W jednym z badań kliniczno-kontrolnych u pacjentów z miażdżycowym udarem niedokrwinnym dużych tętnic oraz przemijającym atakiem niedokrwinnym wykazano wzrost liczebności bakterii *Megasphaera*, *Desulfovibrio*, *Oscillibacter* oraz *Enterobacter*, przy jednoczesnym zmniejszeniu ilości *Faecalibacterium*, *Bacteroides* i *Prevotella* [50]. Podobnie, u osób z podwyższonym ryzykiem udaru, odnotowano znaczną redukcję ilości bakterii z rodziny *Ruminococcaceae* i *Lachnospiraceae* [51]. Zmniejszona ilość wspomnianych bakterii przekłada się z kolei na obniżenie poziomu maślanu w kale, co sprzyja namnażaniu się bakterii patogennych z rodziny *Enterobacteriaceae* i *Veillonellaceae* [52]. Zwiększoną liczebność bakterii patogennych skorelowanych ze stanem zapalnym wykazano także u pacjentów z niewydolnością serca, których GM charakteryzuje się przewagą bakterii *Campylobacter*, *Salmonella*, *Escherichia/Shigella* czy też *Yersinia* lub *Candida*, podczas gdy ilość bakterii z rodziny *Lachnospiraceae* jest istotnie zredukowana [53].

#### UDZIAŁ DYSBIOZY JELITOWEJ W PATOMECHANIZMIE CHOROBY UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO

Podstawową rolą bakterii jelitowych jest udział w funkcjach metabolicznych, takich jak regulacja procesów trawiennych, przyswajanie składników odżywczych czy też utrzymywanie homeostazy energetycznej.

Zaangażowane są również w syntezę aminokwasów, witamin z grupy B i witaminy K, kwasów tłuszczowych, kwasów żółciowych, enzymów, a także neuroprzekazników [55]. GM pełni funkcje immunomodulujące, biorąc udział w rozwoju odporności swoistej i nieswoistej oraz zapewnia integralność błony śluzowej jelita. Zapobiega także namnażaniu się bakterii patogennych w przewodzie pokarmowym. Szeroki zakres funkcjonalności mikrobioty w ludzkim organizmie sprawia, iż zachwianie homeostazy wśród mikroorganizmów wywiera negatywny wpływ na zdrowie gospodarza.

Wśród mechanizmów tłumaczących wpływ dysbiozy na rozwój CVD wymienia się głównie zwiększoną przepuszczalność bariery jelitowej, zaburzenia przemian kwasów żółciowych oraz wpływ metabolitów wytwarzanych przez mikroorganizmy przewodu pokarmowego na układ immunologiczny gospodarza.

Przebieg CVD związany jest z przewlekłym, o niskim nasileniu, stanem zapalnym organizmu, zwanym endotoksemią metaboliczną [56]. Endotoksemia wywołana jest translokacją lipopolisacharydu (LPS) z mikrobioty do krwiobiegu, co uaktywnia kaskadę reakcji prowadzącą do rozwinięcia się stanu zapalnego [57]. LPS jest składnikiem budulcowym ściany bakterii Gram-ujemnych i jednocześnie endotoksyną przyczyniającą się do indukcji reakcji zapalnych w organizmie za pośrednictwem aktywacji receptorów toll-podobnych (TLR), których ekspresja występuje w komórkach śródbłonna naczyń, kardiomiocytach oraz makrofagach, a także jądrowego czynnika transkrypcyjnego NF- $\kappa$ B (*nuclear factor kappa B*) [58, 59]. Uaktywnienie kaskady sygnalizacyjnej NF- $\kappa$ B prowadzi do zwiększonej produkcji cytokin oraz chemokin prozapalnych, takich jak interleukina-6 (IL-6), interleukina-1 (IL-1), białko C-reaktywne (CRP) oraz czynnik martwicy nowotworów (TNF- $\alpha$ ). Ich pod-

wyższone wartości obserwuje się u pacjentów z niewydolnością serca, a ich poziom dodatnio koreluje z gorszym rokowaniem co do przeżywalności [60, 61]. Cytokiny te zaangażowane są również w proces aterogenezy oraz włóknienia, przerostu i apoptozy kardiomiocytów. Ponadto, sama interakcja endotoksyn za pośrednictwem TLR-4 redukuje dostępność śródbłonkowego tlenku azotu (NO) [62], wpływając na powstawanie zmian miażdżycowych, a ich poziomy w krwioobiegu osiągające wartości powyżej 50 pg/ml powiązane z trzykrotnie zwiększonym ryzykiem wystąpienia miażdżycy [63]. Sugeruje się, iż u podłoża zjawiska endotoksemii leży zwiększona przepuszczalność bariery jelitowej, czyli naruszenie i rozluźnienie ścisłych połączeń pomiędzy komórkami nabłonkowymi jelita, prowadzące do translokacji antygenów i substancji toksycznych, a w szczególności bakteryjnego LPS, do krwiobiegu [64]. Według ostatnich badań, zespół przesiąkliwego jelita nie jest jednak skutkiem patologicznych zmian w mikrobiocie, a ich przyczyną, choć temat ten nadal wymaga dalszych obserwacji.

Jednym z pierwszych metabolitów, który został opisany jako wskaźnik ryzyka CVD, jest TMAO [65]. Bakterie jelitowe biorą udział w wytwarzaniu metabolitów modulujących funkcjonowanie układu krążenia, a wpływ na to w największym stopniu ma stosowany model żywieniowy oraz dostarczane wraz z nim składniki, które ulegają dalszym przemianom enzymatycznym przeprowadzanym przez mikroorganizmy w przewodzie pokarmowym. Trimetyloamina (TMA) jest związkiem powstającym w trakcie trawienia enzymatycznego choliny, fosfatydylocholiny oraz L-karnityny, dostarczanych wraz z pożywieniem [66, 67]. Ich głównym źródłem są produkty takie jak czerwone mięso, żółtka jaj, produkty mleczne oraz owoce morza [68]. TMA jest następnie wchłaniana do krwi i transportowana do wątroby, gdzie pod wpływem monooksygenaz flawinowych

► Wśród mechanizmów tłumaczących wpływ dysbiozy na rozwój CVD wymienia się głównie zwiększoną przepuszczalność bariery jelitowej, zaburzenia przemian kwasów żółciowych oraz wpływ metabolitów wytwarzanych przez mikroorganizmy przewodu pokarmowego na układ immunologiczny gospodarza ◀◀

(FMO, *flavin containing monooxygenase*), głównie FMO 3, jest utleniana do TMAO wpływającego m.in. na indukcję ogólnoustrojowego zapalenia [69]. Wykazano, że TMAO sprzyja tworzeniu się komórek piankowatych oraz akumulacji cholesterolu [70]. Co więcej, przyczynia się również do nadreaktywności płytek krwi prowadzącej do zakrzepicy, dysfunkcji śródbłonna naczyniowego oraz sprzyja procesom włóknienia mięśnia sercowego [71]. W wyniku odwrotnego transportu cholesterolu, TMAO wpływa na zmniejszone usuwanie cholesterolu z makrofagów obwodowych oraz zwiększony jego wychwyt w ścianie naczynia, co prowadzi do tworzenia się zmian miażdżycowych. W trzyletnim badaniu obserwacyjnym Tang'a i wsp. [72], którym objętych było ponad 4000 osób, wykazano zwiększone ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, m.in. udaru, AMI oraz nagłego zgonu, wśród pacjentów z podwyższonym poziomem TMAO. Bezpośredni efekt TMAO na rozwój CVD polega na jego wpływie na przerost i zwłóknienie mięśnia sercowego poprzez szlak sygnalizacyjny Smad 3, indukowaniu reakcji zapalnej za pośrednictwem NF- $\kappa$ B oraz nasileniu dysfunkcji mitochondriów [73–75]. Wszystkie mechanizmy wspólnie prowadzą do niekorzystnej przebudowy komór serca i biorą udział w patogenezie rozwoju niewydolności serca. W kontekście CVD zwraca się również uwagę na istotną rolę funkcji nerek, których zadaniem jest wydalanie TMAO, a upośledzenie ich czynności prowadzi do wzrostu poziomu tego metabolitu we krwi [76]. Co więcej, zwiększenie poziomu TMAO w osoczu wydaje się mieć bezpośredni wpływ na proces zwłóknienia oraz dysfunkcji nerek. Dodatkowo, ostatnie z badań przeprowadzonych wśród osób we wczesnym stadium przewlekłej choroby nerek (PChN) wykazało, że wysokie stężenie samej TMA było związane z wyższym poziomem BP oraz ze zmniejszo-

ną liczebnością bakterii z rodzaju *Faecalibacterium*, *Ruminococcus*, *Akkermansia* i *Subdoligranulum* [77].

Innym metabolitem wytwarzanym przez GM biorącym udział w patogenezie CVD jest siarczan indoksyłu (IS). Powstaje on na skutek rozkładu tryptofanu przez bakteryjny enzym — tryptofanazę — do indolu, który następnie w wątrobie, pod wpływem cytochromu P450, w tym CYP2E1 oraz sufofotransferazy A1, przekształcany jest do IS [78, 79]. IS wykazuje działanie nefrotoksyczne i jest ściśle powiązany z PChN, w której wraz z postępem choroby obserwuje się wzrost częstotliwości występowania incydentów sercowo-naczyniowych [76]. U pacjentów poddawanych hemodializie IS związany był z niewydolnością serca [80]. Udowodniono także, iż prowadzi do przerostu kardiomiocytów oraz niekorzystnych zmian w remodelingu serca [81]. Co więcej, został również skorelowany z dysfunkcją śródbłonna naczyń, m.in. zwapnieniem oraz sztywnością naczyń. W innym badaniu wykazano, że IS zwiększa produkcję reaktywnych form tlenu przy jednoczesnym zmniejszeniu produkcji NO, indukuje stres oksydacyjny w kardiomiocytach oraz zmniejsza ekspresję UCP2 (*mitochondrial uncoupling protein 2*) — białka o właściwościach kardioprotekcyjnych [82]. W badaniu kohortowym Li i wsp. [80] wykazali, że całkowity poziom IS w surowicy u pacjentów dializowanych był skorelowany z wyższym ryzykiem śmiertelności ogólnie oraz z przyczyn sercowo-naczyniowych. Podsumowując, IS uczestniczy w rozwoju CVD poprzez kilka mechanizmów, takich jak dysfunkcja śródbłonna, zwapnienie naczyń, przerost kardiomiocytów, czy też proliferacja komórek mięśni gładkich [83].

GM bierze udział w wytwarzaniu wtórnych kwasów żółciowych (BAs, *bile acids*) poprzez dekoniugację pierwotnych kwasów żółciowych pod wpływem 7 $\alpha$ -dehydroksylazy [84]. Najlepiej poznane z nich, czyli kwas

litololowy (LCA), kwas dezoksycholowy (DCA) oraz ursodezoksycholowy (UDCA), wpływają na fizjologię gospodarza i rozwój CVD poprzez wiele rodzajów receptorów jądrowych, spośród których najlepiej opisane to: receptor farnesoidowy (FXR, *farnesoid X receptor*), receptor pregnanu X (PXR), receptor sprzężony z białkiem G Takeda 5 (TGR5) oraz receptor witaminy D (VDR) [85, 86]. Rola wtórnych BAs w patomechanizmie powstawania CVD wciąż jest słabo poznana, chociaż wiadomo, iż wpływają na układ sercowo-naczyniowy m.in. poprzez regulację napięcia naczyniowego oraz dynamiki wapnia w kardiomiocytach [87]. FXR pełni istotną funkcję w regulacji lipidów, a jego aktywacja może zmniejszać odpowiedź zapalną w ustroju [88]. W badaniach klinicznych dowiedziono, że aktywacja PXR indukuje syntezę cholesterolu oraz podnosi poziom LDL w osoczu [89]. Co więcej, ekspresja VDR pełni istotną rolę w prawidłowym funkcjonowaniu kardiomiocytów, a utrata jego selektywności może prowadzić do ich hipertrofii [90]. Wykazano również, iż podwyższony stosunek wtórnych BAs do pierwotnych u pacjentów z chroniczną niewydolnością serca korelował ze spadkiem całkowitego przeżycia, a także ciężkością CAD oraz AMI, co sugeruje ich udział w patomechanizmie powstawania CVD [87]. Chociaż wciąż potrzeba większej ilości badań, dostępne dane naukowe wyraźnie pokazują, iż BAs wpływają na układ sercowo-naczyniowy i mogą stanowić istotny czynnik rozwoju CVD na drodze oddziaływania na receptory jądrowe gospodarza, a ich stężenie w osoczu może być w przyszłości kolejnym wskaźnikiem prognostycznym chorób układu krążenia. Pod wpływem fermentacji bakteryjnej błonnika pokarmowego dostarczanego wraz z pożywieniem, w jelicie wytwarzane są również SCFAs, do których należą kwas masłowy, octowy, propionowy i walerianowy [91]. SCFAs mogą być również syntetyzowane

przez niektóre z mikroorganizmów jelitowych, takich jak m.in. *Blautia*, *Anaerostipes*, *Megasphaera*, *Roseburia* i *Ruminococcus* [92]. Octan oraz propionian produkowane są głównie przez filię *Bacteroidetes*, z kolei do głównych producentów maślanu należą *Firmicutes* [93]. SCFAs wykazują działanie hipotensyjne poprzez aktywację receptorów takich jak receptor węchowy Olfr78, a także receptory sprzężone z białkiem G — GPR41 i GPR43, regulując tym samym współczulny układ nerwowy [94]. Obniżenie BP wpływa korzystnie na układ sercowo-naczyniowy i może polepszać stan zdrowia u pacjentów z CVD. Biorąc pod uwagę wpływ SCFAs na wartości BP, korzystne dla pacjentów z HT jest zwiększenie udziału błonnika pokarmowego w diecie [95]. SCFAs znane są również ze swoich zdolności przeciwzapalnych poprzez aktywację GPR109A, GPR41 i GPR43 [96]. Zmniejszoną liczebność bakterii produkujących SCFAs powiązano również z gorszymi wynikami u pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu, a poziomy SCFA u badanych były ujemnie skorelowane z ciężkością jego przebiegu [51]. Ponadto, maślan oraz propionian odgrywają także istotną rolę w różnicowaniu limfocytów T regulatorowych (Treg), warunkując prawidłową odpowiedź immunologiczną i ograniczając tym samym stan zapalny [97, 98]. Zmniejszenie zatem dystrybucji włókna pokarmowego ze źródeł pokarmowych może zmniejszać ilość Treg w okrężnicy i skutkować powstaniem przewlekłego stanu zapalnego [99].

#### **MODULACJA MIKROBIOTY W LECZENIU CHOROÓB UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO — PERSPEKTYWA NA PRZYSZŁOŚĆ**

Rosnące zainteresowanie tematem GM i jej wpływu na rozwój CVD skłania do poszukiwania nowych rozwiązań terapeutycznych, nakierowanych na modulację mikrobiomu w celu zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego oraz łagodzenia powikłań CVD.

W obszarze zainteresowań od lat znajdują się probiotyki, prebiotyki, synbiotyki. Dane pochodzące z badań dotyczących populacji pacjentów z CVD podkreślają ich rolę przeciwzapalną, hipotensyjną oraz zmniejszającą stres oksydacyjny [100, 101]. Szczepy bakterii probiotycznych, takich jak *Lactobacillus rhamnosus GG* czy też *Lactobacillus plantarum 299v* powiązane są z korzystnym działaniem przeciwzapalnym, poprawą funkcji śródbłonna oraz zmniejszeniem ME wśród pacjentów z CAD [102, 103]. Probiotyki wywierają korzystny wpływ zarówno na mechanizmy odporności wrodzonej, jak i nabytej, dzięki interakcji z komórkami nabłonkowymi jelita poprzez TLR, co prowadzi do ekspresji białek TJ, stymulacji produkcji mucyny, a także zwiększenia ilości komórek kubkowych i Panetha [104]. W wyniku wszystkich tych mechanizmów dochodzi do produkcji cytokin oraz metabolitów o działaniu przeciwzapalnym. Suplementacja probiotykami może być również obiecującym narzędziem leczniczym w terapii hipotensyjnej dzięki zmniejszeniu szlaków zapalnych zainicjowanych przez LPS, co udowodniono na modelach zwierzęcych [105]. Działanie przeciwzapalne udowodniono również w przypadku prebiotyków, szczególnie inuliny, która obniża stężenie markerów prozapalnych, m.in. CRP, a także reguluje wartości profilu lipidowego poprzez obniżenie poziomu LDL oraz TC [106]. Co więcej, prebiotyki, jako pożywka dla bakterii probiotycznych, korzystnie remodulują GM. Przyczyniają się do wzrostu bakterii z gatunku *Lactobacillus* oraz *Bifidobacterium*, przez co hamują namnażanie się bakterii patogennych w przewodzie pokarmowym [107]. Szczególną rolę przypisuje się endogennym SCFAs, które są odwrotnie skorelowane z ryzykiem rozwoju CVD. Podobną zależność zaobserwowano w przypadku suplementacji preparatów synbiotycznych, która skutkowałą zmniejszeniem poziomu markerów prozapalnych

w surowicy, takich jak hs-CRP oraz obniżeniem cholesterolu u pacjentów z chorobą wieńcową [108]. Obiecującą strategią leczniczą chorób kardiometabolicznych, choć stosunkowo nową i niezbyt dobrze zbadaną, wydają się być postbiotyki, czyli związki chemiczne i metabolity produkowane przez żywe bakterie [109]. W przyszłości zastosowanie postbiotyków może okazać się kolejnym kierunkiem terapeutycznym wśród pacjentów z CVD, szczególnie związanymi z ME.

#### Konflikt interesów

Nie zgłoszono.

#### PIŚMIENNICTWO

1. Hajjagha MN, Taghizadeh S, Asgharzadeh M, et al. Gut Microbiota and Human Body Interactions; Its Impact on Health: A Review. *Curr Pharm Biotechnol*. 2022; 23(1): 4–14, doi: [10.2174/1389201022666210104115836](https://doi.org/10.2174/1389201022666210104115836), indexed in Pubmed: 33397232.
2. Prince AL, Chu DM, Seferovic MD, et al. The perinatal microbiome and pregnancy: moving beyond the vaginal microbiome. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015; 5(6), doi: [10.1101/cshperspect.a023051](https://doi.org/10.1101/cshperspect.a023051), indexed in Pubmed: 25775922.
3. Butel MJ, Waligora-Dupriet AJ, Wydau-Dematteis S. The developing gut microbiota and its consequences for health. *J Dev Orig Health Dis*. 2018; 9(6): 590–597, doi: [10.1017/S2040174418000119](https://doi.org/10.1017/S2040174418000119), indexed in Pubmed: 29562949.
4. Al Nabhani Z, Eberl G. Imprinting of the immune system by the microbiota early in life. *Mucosal Immunol*. 2020; 13(2): 183–189, doi: [10.1038/s41385-020-0257-y](https://doi.org/10.1038/s41385-020-0257-y), indexed in Pubmed: 31988466.
5. Rey-Mariño A, Francino MP. Nutrition, Gut Microbiota, and Allergy Development in Infants. *Nutrients*. 2022; 14(20), doi: [10.3390/nu14204316](https://doi.org/10.3390/nu14204316), indexed in Pubmed: 36297000.
6. El-Sayed A, Aleya L, Kamel M. Microbiota's role in health and diseases. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2021; 28(28): 36967–36983, doi: [10.1007/s11356-021-14593-z](https://doi.org/10.1007/s11356-021-14593-z), indexed in Pubmed: 34043164.
7. 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), indexed in Pubmed: 22972297.
8. Vandeputte D, Kathagen G, D'hoel K, et al. Quantitative microbiome profiling links gut community variation to microbial load. *Nature*. 2017; 551(7681): 507–511, doi: [10.1038/nature24460](https://doi.org/10.1038/nature24460), indexed in Pubmed: 29143816.
9. Duca F, Gérard P, Covasa M, et al. Metabolic interplay between gut bacteria and their host. *Front Horm Res*. 2014; 42: 73–82, doi: [10.1159/000358315](https://doi.org/10.1159/000358315), indexed in Pubmed: 24732926.

10. Gomes AC, Hoffmann C, Mota JF. The human gut microbiota: Metabolism and perspective in obesity. *Gut Microbes*. 2018; 9(4): 308–325, doi: [10.1080/19490976.2018.1465157](https://doi.org/10.1080/19490976.2018.1465157), indexed in Pubmed: [29667480](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29667480/).
11. Sanchez-Rodriguez E, Egea-Zorrilla A, Plaza-Díaz J, et al. The Gut Microbiota and Its Implication in the Development of Atherosclerosis and Related Cardiovascular Diseases. *Nutrients*. 2020; 12(3), doi: [10.3390/nu12030605](https://doi.org/10.3390/nu12030605), indexed in Pubmed: [32110880](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32110880/).
12. Joseph P, Leong D, McKee M. Reducing the Global Burden of Cardiovascular Disease, Part 1: The Epidemiology and Risk Factors. *Circ Res*. 2017; 121(6): 677–694, doi: [10.1161/CIRCRESAHA.117.308903](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.308903).
13. Cainzos-Achirica M, Fedeli U, Sattar N, et al. Epidemiology, risk factors, and opportunities for prevention of cardiovascular disease in individuals of South Asian ethnicity living in Europe. *Atherosclerosis*. 2019; 286: 105–113, doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2019.05.014](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.05.014), indexed in Pubmed: [31128454](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31128454/).
14. Fuchs FD, Whelton PK. High Blood Pressure and Cardiovascular Disease. *Hypertension*. 2020; 75(2): 285–292, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14240](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14240), indexed in Pubmed: [31865786](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31865786/).
15. Hayashi T, Yamashita T, Watanabe H, et al. Gut Microbiome and Plasma Microbiome-Related Metabolites in Patients With Decompensated and Compensated Heart Failure. *Circ J*. 2018; 83(1): 182–192, doi: [10.1253/circj.CJ-18-0468](https://doi.org/10.1253/circj.CJ-18-0468), indexed in Pubmed: [30487369](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30487369/).
16. Yoshida N, Yamashita T, Hirata KI. Gut Microbiome and Cardiovascular Diseases. *Diseases*. 2018; 6(3), doi: [10.3390/diseases6030056](https://doi.org/10.3390/diseases6030056), indexed in Pubmed: [29966270](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29966270/).
17. Zhou W, Cheng Y, Zhu P, et al. Implication of Gut Microbiota in Cardiovascular Diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2020; 2020: 5394096, doi: [10.1155/2020/5394096](https://doi.org/10.1155/2020/5394096), indexed in Pubmed: [33062141](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33062141/).
18. Brown JM, Hazen SL. Microbial modulation of cardiovascular disease. *Nat Rev Microbiol*. 2018; 16(3): 171–181, doi: [10.1038/nrmicro.2017.149](https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.149), indexed in Pubmed: [29307889](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29307889/).
19. Zhu Qi, Gao R, Zhang Yi, et al. Dysbiosis signatures of gut microbiota in coronary artery disease. *Physiol Genomics*. 2018; 50(10): 893–903, doi: [10.1152/physiolgenomics.00070.2018](https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00070.2018), indexed in Pubmed: [30192713](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30192713/).
20. Li J, Zhao F, Wang Y, et al. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension. *Microbiome*. 2017; 5(1): 14, doi: [10.1186/s40168-016-0222-x](https://doi.org/10.1186/s40168-016-0222-x), indexed in Pubmed: [28143587](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28143587/).
21. Samadian F, Dalili N, Jamalian A. Lifestyle Modifications to Prevent and Control Hypertension. *Iran J Kidney Dis*. 2016; 10(5): 237–263, indexed in Pubmed: [27721223](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27721223/).
22. Yang T, Santisteban MM, Rodriguez V, et al. Gut dysbiosis is linked to hypertension. *Hypertension*. 2015; 65(6): 1331–1340, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05315](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05315), indexed in Pubmed: [25870193](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25870193/).
23. Dan X, Mushi Z, Baili W, et al. Differential Analysis of Hypertension-Associated Intestinal Microbiota. *Int J Med Sci*. 2019; 16(6): 872–881, doi: [10.7150/ijms.29322](https://doi.org/10.7150/ijms.29322), indexed in Pubmed: [31337961](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31337961/).
24. Sun S, Lulla A, Sioda M, et al. Gut Microbiota Composition and Blood Pressure. *Hypertension*. 2019; 73(5): 998–1006, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12109](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12109), indexed in Pubmed: [30905192](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30905192/).
25. de la Cuesta-Zuluaga J, Mueller NT, Álvarez-Quintero R, et al. Higher Fecal Short-Chain Fatty Acid Levels Are Associated with Gut Microbiome Dysbiosis, Obesity, Hypertension and Cardiometabolic Disease Risk Factors. *Nutrients*. 2018; 11(1), doi: [10.3390/nu11010051](https://doi.org/10.3390/nu11010051), indexed in Pubmed: [30591685](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30591685/).
26. Jackson MA, Verdi S, Maxan ME, et al. Gut microbiota associations with common diseases and prescription medications in a population-based cohort. *Nat Commun*. 2018; 9(1): 2655, doi: [10.1038/s41467-018-05184-7](https://doi.org/10.1038/s41467-018-05184-7), indexed in Pubmed: [29985401](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29985401/).
27. Verhaar BJH, Collard D, Prodan A, et al. Associations between gut microbiota, faecal short-chain fatty acids, and blood pressure across ethnic groups: the HELIUS study. *Eur Heart J*. 2020; 41(44): 4259–4267, doi: [10.1093/eurheartj/ehaa704](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa704), indexed in Pubmed: [32869053](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32869053/).
28. Qin J, Li Y, Cai Z, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*. 2012; 490(7418): 55–60, doi: [10.1038/nature11450](https://doi.org/10.1038/nature11450), indexed in Pubmed: [23023125](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23023125/).
29. Yan Q, Gu Y, Li X, et al. Alterations of the Gut Microbiome in Hypertension. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017; 7: 381, doi: [10.3389/fcimb.2017.00381](https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00381), indexed in Pubmed: [28884091](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28884091/).
30. Huart J, Leenders J, Taminiau B, et al. Gut Microbiota and Fecal Levels of Short-Chain Fatty Acids Differ Upon 24-Hour Blood Pressure Levels in Men. *Hypertension*. 2019; 74(4): 1005–1013, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12588](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12588), indexed in Pubmed: [31352822](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31352822/).
31. Zuo K, Li J, Xu Q, et al. Dysbiotic gut microbes may contribute to hypertension by limiting vitamin D production. *Clin Cardiol*. 2019; 42(8): 710–719, doi: [10.1002/clc.23195](https://doi.org/10.1002/clc.23195), indexed in Pubmed: [31099039](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31099039/).
32. Kim S, Rigatto K, Gazzana MB, et al. Altered Gut Microbiome Profile in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Hypertension*. 2020; 75(4): 1063–1071, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14294](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14294), indexed in Pubmed: [32088998](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32088998/).
33. Mushtaq N, Hussain S, Zhang S, et al. Molecular characterization of alterations in the intestinal microbiota of patients with grade 3 hypertension. *Int J Mol Med*. 2019; 44(2): 513–522, doi: [10.3892/ijmm.2019.4235](https://doi.org/10.3892/ijmm.2019.4235), indexed in Pubmed: [31173179](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31173179/).
34. Chang Y, Chen Y, Zhou Q, et al. Short-chain fatty acids accompanying changes in the gut microbiome contribute to the development of hypertension in patients with preeclampsia. *Clin Sci (Lond)*. 2020; 134(2): 289–302, doi: [10.1042/CS20191253](https://doi.org/10.1042/CS20191253), indexed in Pubmed: [31961431](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31961431/).
35. Li H, Liu B, Song J, et al. Characteristics of Gut Microbiota in Patients with Hypertension and/or Hyperlipidemia: A Cross-Sectional Study on Rural Residents in Xinxiang County, Henan Province. *Microorganisms*. 2019; 7(10), doi: [10.3390/microorganisms7100399](https://doi.org/10.3390/microorganisms7100399), indexed in Pubmed: [31561625](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31561625/).
36. Berberich AJ, Hegele RA. A Modern Approach to Dyslipidemia. *Endocr Rev*. 2022; 43(4): 611–653, doi: [10.1210/edrv/bnab037](https://doi.org/10.1210/edrv/bnab037), indexed in Pubmed: [34676866](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34676866/).

37. Maguire EM, Pearce SWA, Xiao Q. Foam cell formation: A new target for fighting atherosclerosis and cardiovascular disease. *Vascul Pharmacol.* 2019; 112: 54–71, doi: [10.1016/j.vph.2018.08.002](https://doi.org/10.1016/j.vph.2018.08.002), indexed in Pubmed: [30115528](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30115528/).
38. 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/).
39. Moreno-Indias I, Sánchez-Alcoholado L, Pérez-Martínez P, et al. Red wine polyphenols modulate fecal microbiota and reduce markers of the metabolic syndrome in obese patients. *Food Funct.* 2016; 7(4): 1775–1787, doi: [10.1039/c5fo00886g](https://doi.org/10.1039/c5fo00886g), indexed in Pubmed: [26599039](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26599039/).
40. Gargari G, Deon V, Taverniti V, et al. Evidence of dysbiosis in the intestinal microbial ecosystem of children and adolescents with primary hyperlipidemia and the potential role of regular hazelnut intake. *FEMS Microbiol Ecol.* 2018; 94(5), doi: [10.1093/femsec/fiy045](https://doi.org/10.1093/femsec/fiy045), indexed in Pubmed: [29566154](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29566154/).
41. Liu S, Zhao W, Liu X, et al. Metagenomic analysis of the gut microbiome in atherosclerosis patients identify cross-cohort microbial signatures and potential therapeutic target. *FASEB J.* 2020; 34(11): 14166–14181, doi: [10.1096/fj.202000622R](https://doi.org/10.1096/fj.202000622R), indexed in Pubmed: [32939880](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32939880/).
42. Karlsson FH, Fåk F, Nookaew I, et al. Symptomatic atherosclerosis is associated with an altered gut metagenome. *Nat Commun.* 2012; 3: 1245, doi: [10.1038/ncomms2266](https://doi.org/10.1038/ncomms2266), indexed in Pubmed: [23212374](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23212374/).
43. Jie Z, Xia H, Zhong SL, et al. The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Commun.* 2017; 8(1): 845, doi: [10.1038/s41467-017-00900-1](https://doi.org/10.1038/s41467-017-00900-1), indexed in Pubmed: [29018189](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29018189/).
44. Tuomisto S, Huhtala H, Martiskainen M, et al. Age-dependent association of gut bacteria with coronary atherosclerosis: Tampere Sudden Death Study. *PLoS One.* 2019; 14(8): e0221345, doi: [10.1371/journal.pone.0221345](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221345), indexed in Pubmed: [31437200](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31437200/).
45. Nie K, Ma K, Luo W, et al. Roseburia intestinalis: A Beneficial Gut Organism From the Discoveries in Genus and Species. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021; 11: 757718, doi: [10.3389/fcimb.2021.757718](https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.757718), indexed in Pubmed: [34881193](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34881193/).
46. Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, et al. Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008; 105(43): 16731–16736, doi: [10.1073/pnas.0804812105](https://doi.org/10.1073/pnas.0804812105), indexed in Pubmed: [18936492](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18936492/).
47. Ott SJ, El Mokhtari NE, Musfeldt M, et al. Detection of diverse bacterial signatures in atherosclerotic lesions of patients with coronary heart disease. *Circulation.* 2006; 113(7): 929–937, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.105.579979](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.579979), indexed in Pubmed: [16490835](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16490835/).
48. Han Y, Gong Z, Sun G, et al. Dysbiosis of Gut Microbiota in Patients With Acute Myocardial Infarction. *Front Microbiol.* 2021; 12: 680101, doi: [10.3389/fmicb.2021.680101](https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.680101), indexed in Pubmed: [34295318](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34295318/).
49. Dong C, Yang Y, Wang Y, et al. Gut microbiota combined with metabolites reveals unique features of acute myocardial infarction patients different from stable coronary artery disease. *J Adv Res.* 2022 [Epub ahead of print], doi: [10.1016/j.jare.2022.06.008](https://doi.org/10.1016/j.jare.2022.06.008), indexed in Pubmed: [35750287](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35750287/).
50. Yin J, Liao SX, He Y, et al. Dysbiosis of Gut Microbiota With Reduced Trimethylamine-N-Oxide Level in Patients With Large-Artery Atherosclerotic Stroke or Transient Ischemic Attack. *J Am Heart Assoc.* 2015; 4(11), doi: [10.1161/JAHA.115.002699](https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002699), indexed in Pubmed: [26597155](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26597155/).
51. Tan C, Wu Q, Wang H, et al. Dysbiosis of Gut Microbiota and Short-Chain Fatty Acids in Acute Ischemic Stroke and the Subsequent Risk for Poor Functional Outcomes. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2021; 45(3): 518–529, doi: [10.1002/jpen.1861](https://doi.org/10.1002/jpen.1861), indexed in Pubmed: [32473086](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32473086/).
52. Zeng X, Gao X, Peng Yu, et al. Higher Risk of Stroke Is Correlated With Increased Opportunistic Pathogen Load and Reduced Levels of Butyrate-Producing Bacteria in the Gut. *Front Cell Infect Microbiol.* 2019; 9: 4, doi: [10.3389/fcimb.2019.00004](https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00004), indexed in Pubmed: [30778376](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30778376/).
53. Pasini E, Aquilani R, Testa C, et al. Pathogenic Gut Flora in Patients With Chronic Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2016; 4(3): 220–227, doi: [10.1016/j.jchf.2015.10.009](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2015.10.009), indexed in Pubmed: [26682791](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26682791/).
54. Amar J, Lelouvier B, Servant F, et al. Blood Microbiota Modification After Myocardial Infarction Depends Upon Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels. *J Am Heart Assoc.* 2019; 8(19): e011797, doi: [10.1161/JAHA.118.011797](https://doi.org/10.1161/JAHA.118.011797), indexed in Pubmed: [31566105](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31566105/).
55. Adak A, Khan MR. An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cell Mol Life Sci.* 2019; 76(3): 473–493, doi: [10.1007/s00018-018-2943-4](https://doi.org/10.1007/s00018-018-2943-4), indexed in Pubmed: [30317530](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30317530/).
56. Violi F, Cammisotto V, Bartimoccia S, et al. Gut-derived low-grade endotoxaemia, atherothrombosis and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol.* 2023; 20(1): 24–37, doi: [10.1038/s41569-022-00737-2](https://doi.org/10.1038/s41569-022-00737-2), indexed in Pubmed: [35840742](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35840742/).
57. Manco M, Putignani L, Bottazzo GF. Gut microbiota, lipopolysaccharides, and innate immunity in the pathogenesis of obesity and cardiovascular risk. *Endocr Rev.* 2010; 31(6): 817–844, doi: [10.1210/er.2009-0030](https://doi.org/10.1210/er.2009-0030), indexed in Pubmed: [20592272](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20592272/).
58. Hug H, Mohajeri MH, La Fata G. Toll-Like Receptors: Regulators of the Immune Response in the Human Gut. *Nutrients.* 2018; 10(2), doi: [10.3390/nu10020203](https://doi.org/10.3390/nu10020203), indexed in Pubmed: [29438282](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29438282/).
59. Muzio M, Polentarutti N, Bosio D. Toll-like receptor family and signalling pathway. *Biochem Soc Trans.* 2000; 28(5): 563–566, doi: [10.1042/bst0280563](https://doi.org/10.1042/bst0280563), indexed in Pubmed: [11044375](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11044375/).
60. Miele L, Giorgio V, Alberelli MA, et al. Impact of Gut Microbiota on Obesity, Diabetes, and Cardiovascular Disease Risk. *Curr Cardiol Rep.* 2015; 17(12): 120, doi: [10.1007/s11886-015-0671-z](https://doi.org/10.1007/s11886-015-0671-z), indexed in Pubmed: [26497040](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26497040/).
61. Anker SD, von Haehling S. Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview. *Heart.* 2004; 90(4): 464–470, doi: [10.1136/hrt.2002.007005](https://doi.org/10.1136/hrt.2002.007005), indexed in Pubmed: [15020532](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15020532/).



62. Piepot HA, Boer C, Groeneveld AB, et al. Lipopolysaccharide impairs endothelial nitric oxide synthesis in rat renal arteries. *Kidney Int.* 2000; 57(6): 2502–2510, doi: [10.1046/j.1523-1755.2000.00109.x](https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2000.00109.x), indexed in Pubmed: [10844619](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10844619/).
63. Wiedermann C, Kiechl S, Dunzendorfer S, et al. Association of endotoxemia with carotid atherosclerosis and cardiovascular disease. *Journal of the American College of Cardiology.* 1999; 34(7): 1975–1981, doi: [10.1016/s0735-1097\(99\)00448-9](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(99)00448-9).
64. Turner JR. Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2009; 9(11): 799–809, doi: [10.1038/nri2653](https://doi.org/10.1038/nri2653), indexed in Pubmed: [19855405](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19855405/).
65. Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature.* 2011; 472(7341): 57–63, doi: [10.1038/nature09922](https://doi.org/10.1038/nature09922), indexed in Pubmed: [21475195](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21475195/).
66. Craciun S, Balskus EP. Microbial conversion of choline to trimethylamine requires a glycol radical enzyme. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012; 109(52): 21307–21312, doi: [10.1073/pnas.1215689109](https://doi.org/10.1073/pnas.1215689109), indexed in Pubmed: [23151509](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23151509/).
67. Yoo W, Zieba JK, Foegeding NJ, et al. High-fat diet-induced colonocyte dysfunction escalates microbiota-derived trimethylamine -oxide. *Science.* 2021; 373(6556): 813–818, doi: [10.1126/science.aba3683](https://doi.org/10.1126/science.aba3683), indexed in Pubmed: [34385401](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34385401/).
68. Wang Z, Bergeron N, Levison BS. Impact of chronic dietary red meat, white meat, or non-meat protein on trimethylamine N-oxide metabolism and renal excretion in healthy men and women. *Eur Heart J.* 2019; 40(7): 583–594, doi: [10.1093/eurheartj/ehy799](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy799).
69. Seldin MM, Meng Y, Qi H, et al. Trimethylamine N-Oxide Promotes Vascular Inflammation Through Signaling of Mitogen-Activated Protein Kinase and Nuclear Factor- $\kappa$ B. *J Am Heart Assoc.* 2016; 5(2), doi: [10.1161/JAHA.115.002767](https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002767), indexed in Pubmed: [26903003](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26903003/).
70. Wang B, Qiu J, Lian J, et al. Gut Metabolite Trimethylamine-N-Oxide in Atherosclerosis: From Mechanism to Therapy. *Front Cardiovasc Med.* 2021; 8: 723886, doi: [10.3389/fcvm.2021.723886](https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.723886), indexed in Pubmed: [34888358](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34888358/).
71. Shah AM, Mann DL. In search of new therapeutic targets and strategies for heart failure: recent advances in basic science. *Lancet.* 2011; 378(9792): 704–712, doi: [10.1016/S0140-6736\(11\)60894-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60894-5), indexed in Pubmed: [21856484](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21856484/).
72. Tang WH, Wang Z, Levison BS, et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N Engl J Med.* 2013; 368(17): 1575–1584, doi: [10.1056/NEJMoa1109400](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1109400), indexed in Pubmed: [23614584](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23614584/).
73. Li X, Geng J, Zhao J, et al. Trimethylamine N-Oxide Exacerbates Cardiac Fibrosis via Activating the NLRP3 Inflammasome. *Front Physiol.* 2019; 10: 866, doi: [10.3389/fphys.2019.00866](https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00866), indexed in Pubmed: [31354519](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31354519/).
74. Wang G, Kong B, Shuai W, et al. 3,3-Dimethyl-1-butanol attenuates cardiac remodeling in pressure-overload-induced heart failure mice. *J Nutr Biochem.* 2020; 78: 108341, doi: [10.1016/j.jnutbio.2020.108341](https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2020.108341), indexed in Pubmed: [32004931](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32004931/).
75. Chen K, Zheng X, Feng M, et al. Gut Microbiota-Dependent Metabolite Trimethylamine N-Oxide Contributes to Cardiac Dysfunction in Western Diet-Induced Obese Mice. *Front Physiol.* 2017; 8: 139, doi: [10.3389/fphys.2017.00139](https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00139), indexed in Pubmed: [28377725](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28377725/).
76. Lim YJ, Sidor NA, Toniai NC, et al. Uremic Toxins in the Progression of Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease: Mechanisms and Therapeutic Targets. *Toxins (Basel).* 2021; 13(2), doi: [10.3390/toxins13020142](https://doi.org/10.3390/toxins13020142), indexed in Pubmed: [33668632](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33668632/).
77. Hsu CN, Chang-Chien GP, Lin S, et al. Association of Trimethylamine, Trimethylamine N-oxide, and Dimethylamine with Cardiovascular Risk in Children with Chronic Kidney Disease. *J Clin Med.* 2020; 9(2), doi: [10.3390/jcm9020336](https://doi.org/10.3390/jcm9020336), indexed in Pubmed: [31991725](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31991725/).
78. Banoglu E, Jha GG, King RS. Hepatic microsomal metabolism of indole to indoxyl, a precursor of indoxyl sulfate. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2001; 26(4): 235–240, doi: [10.1007/BF03226377](https://doi.org/10.1007/BF03226377), indexed in Pubmed: [11808865](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11808865/).
79. Banoglu E, King RS. Sulfation of indoxyl by human and rat aryl (phenol) sulfotransferases to form indoxyl sulfate. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2002; 27(2): 135–140, doi: [10.1007/BF03190428](https://doi.org/10.1007/BF03190428), indexed in Pubmed: [12064372](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12064372/).
80. Li Q, Zhang S, Wu QJ, et al. Serum total indoxyl sulfate levels and all-cause and cardiovascular mortality in maintenance hemodialysis patients: a prospective cohort study. *BMC Nephrol.* 2022; 23(1): 231, doi: [10.1186/s12882-022-02862-z](https://doi.org/10.1186/s12882-022-02862-z), indexed in Pubmed: [35764943](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35764943/).
81. Lekawanvijit S, Adrahtas A, Kelly DJ, et al. Does indoxyl sulfate, a uraemic toxin, have direct effects on cardiac fibroblasts and myocytes? *Eur Heart J.* 2010; 31(14): 1771–1779, doi: [10.1093/eurheartj/ehp574](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp574), indexed in Pubmed: [20047993](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20047993/).
82. Tumor Z, Niwa T. Indoxyl sulfate inhibits nitric oxide production and cell viability by inducing oxidative stress in vascular endothelial cells. *Am J Nephrol.* 2009; 29(6): 551–557, doi: [10.1159/000191468](https://doi.org/10.1159/000191468), indexed in Pubmed: [19129694](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19129694/).
83. Gao H, Liu S. Role of uremic toxin indoxyl sulfate in the progression of cardiovascular disease. *Life Sci.* 2017; 185: 23–29, doi: [10.1016/j.lfs.2017.07.027](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2017.07.027), indexed in Pubmed: [28754616](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28754616/).
84. Ridlon JM, Kang DJ, Hylemon PB. Bile salt biotransformations by human intestinal bacteria. *J Lipid Res.* 2006; 47(2): 241–259, doi: [10.1194/jlr.R500013-JLR200](https://doi.org/10.1194/jlr.R500013-JLR200), indexed in Pubmed: [16299351](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16299351/).
85. Shulpekova Y, Zharkova M, Tkachenko P, et al. The Role of Bile Acids in the Human Body and in the Development of Diseases. *Molecules.* 2022; 27(11), doi: [10.3390/molecules27113401](https://doi.org/10.3390/molecules27113401), indexed in Pubmed: [35684337](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35684337/).
86. Khurana S, Raufman JP, Pallone TL. Bile acids regulate cardiovascular function. *Clin Transl Sci.* 2011; 4(3): 210–218, doi: [10.1111/j.1752-8062.2011.00272.x](https://doi.org/10.1111/j.1752-8062.2011.00272.x), indexed in Pubmed: [21707953](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21707953/).
87. Mayerhofer CCK, Ueland T, Broch K, et al. Increased Secondary/Primary Bile Acid Ratio in Chronic Heart Failure. *J Card Fail.* 2017; 23(9): 666–671, doi: [10.1016/j.cardfail.2017.06.007](https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2017.06.007), indexed in Pubmed: [28688889](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28688889/).

88. Massafra V, Pellicciari R, Gioiello A, et al. Progress and challenges of selective Farnesoid X Receptor modulation. *Pharmacol Ther.* 2018; 191: 162–177, doi: [10.1016/j.pharmthera.2018.06.009](https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.06.009), indexed in Pubmed: [29933033](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29933033/).
89. Karpale M, Käräjämäki AJ, Kumm O, et al. Activation of pregnane X receptor induces atherogenic lipids and PCSK9 by a SREBP2-mediated mechanism. *Br J Pharmacol.* 2021; 178(12): 2461–2481, doi: [10.1111/bph.15433](https://doi.org/10.1111/bph.15433), indexed in Pubmed: [33687065](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33687065/).
90. Chen S, Law CS, Grigsby CL, et al. Cardiomyocyte-specific deletion of the vitamin D receptor gene results in cardiac hypertrophy. *Circulation.* 2011; 124(17): 1838–1847, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.111.032680](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.032680), indexed in Pubmed: [21947295](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21947295/).
91. He J, Zhang P, Shen L, et al. Short-Chain Fatty Acids and Their Association with Signalling Pathways in Inflammation, Glucose and Lipid Metabolism. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(17), doi: [10.3390/ijms21176356](https://doi.org/10.3390/ijms21176356), indexed in Pubmed: [32887215](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32887215/).
92. Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, et al. From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. *Cell.* 2016; 165(6): 1332–1345, doi: [10.1016/j.cell.2016.05.041](https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.05.041), indexed in Pubmed: [27259147](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27259147/).
93. Parada Venegas D, De la Fuente MK, Landskron G, et al. Short Chain Fatty Acids (SCFAs)-Mediated Gut Epithelial and Immune Regulation and Its Relevance for Inflammatory Bowel Diseases. *Front Immunol.* 2019; 10: 277, doi: [10.3389/fimmu.2019.00277](https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00277), indexed in Pubmed: [30915065](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30915065/).
94. Wu Y, Xu H, Tu X, et al. The Role of Short-Chain Fatty Acids of Gut Microbiota Origin in Hypertension. *Front Microbiol.* 2021; 12: 730809, doi: [10.3389/fmicb.2021.730809](https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.730809), indexed in Pubmed: [34650536](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34650536/).
95. Khan K, Jovanovski E, Ho HVT, et al. The effect of viscous soluble fiber on blood pressure: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2018; 28(1): 3–13, doi: [10.1016/j.numecd.2017.09.007](https://doi.org/10.1016/j.numecd.2017.09.007), indexed in Pubmed: [29153856](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29153856/).
96. Thorburn AN, Macia L, Mackay CR. Diet, metabolites, and „western-lifestyle“ inflammatory diseases. *Immunity.* 2014; 40(6): 833–842, doi: [10.1016/j.immuni.2014.05.014](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.05.014), indexed in Pubmed: [24950203](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24950203/).
97. Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, et al. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature.* 2013; 504(7480): 446–450, doi: [10.1038/nature12721](https://doi.org/10.1038/nature12721), indexed in Pubmed: [24226770](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24226770/).
98. Smith PM, Howitt MR, Panikov N, et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science.* 2013; 341(6145): 569–573, doi: [10.1126/science.1241165](https://doi.org/10.1126/science.1241165), indexed in Pubmed: [23828891](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23828891/).
99. Vaziri ND, Liu SM, Lau WL, et al. High amylose resistant starch diet ameliorates oxidative stress, inflammation, and progression of chronic kidney disease. *PLoS One.* 2014; 9(12): e114881, doi: [10.1371/journal.pone.0114881](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0114881), indexed in Pubmed: [25490712](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25490712/).
100. Pavlidou E, Fasoulas A, Mantzourou M, et al. Clinical Evidence on the Potential Beneficial Effects of Probiotics and Prebiotics in Cardiovascular Disease. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(24), doi: [10.3390/ijms232415898](https://doi.org/10.3390/ijms232415898), indexed in Pubmed: [36555535](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36555535/).
101. Sun J, Buys N. Effects of probiotics consumption on lowering lipids and CVD risk factors: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Med.* 2015; 47(6): 430–440, doi: [10.3109/07853890.2015.1071872](https://doi.org/10.3109/07853890.2015.1071872), indexed in Pubmed: [26340330](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26340330/).
102. Moludi J, Kafil HS, Qaisar SA, et al. Effect of probiotic supplementation along with calorie restriction on metabolic endotoxemia, and inflammation markers in coronary artery disease patients: a double blind placebo controlled randomized clinical trial. *Nutr J.* 2021; 20(1): 47, doi: [10.1186/s12937-021-00703-7](https://doi.org/10.1186/s12937-021-00703-7), indexed in Pubmed: [34074289](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34074289/).
103. Malik M, Suboc TM, Tyagi S, et al. Lactobacillus plantarum 299v Supplementation Improves Vascular Endothelial Function and Reduces Inflammatory Biomarkers in Men With Stable Coronary Artery Disease. *Circ Res.* 2018; 123(9): 1091–1102, doi: [10.1161/CIRCRESAHA.118.313565](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313565), indexed in Pubmed: [30355158](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30355158/).
104. Wu H, Chiou J. Potential Benefits of Probiotics and Prebiotics for Coronary Heart Disease and Stroke. *Nutrients.* 2021; 13(8), doi: [10.3390/nu13082878](https://doi.org/10.3390/nu13082878), indexed in Pubmed: [34445037](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34445037/).
105. Grylls A, Seidler K, Neil J. Link between microbiota and hypertension: Focus on LPS/TLR4 pathway in endothelial dysfunction and vascular inflammation, and therapeutic implication of probiotics. *Biomed Pharmacother.* 2021; 137: 111334, doi: [10.1016/j.biopha.2021.111334](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111334), indexed in Pubmed: [33556874](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33556874/).
106. Guo Z, Liu XM, Zhang QX, et al. Effects of inulin on the plasma lipid profile of normolipidemic and hyperlipidemic subjects: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical Lipidology.* 2017; 7(2): 215–222, doi: [10.2217/clp.12.8](https://doi.org/10.2217/clp.12.8).
107. Mohanty D, Misra S, Mohapatra S, et al. Prebiotics and synbiotics: Recent concepts in nutrition. *Food Bioscience.* 2018; 26: 152–160, doi: [10.1016/j.fbio.2018.10.008](https://doi.org/10.1016/j.fbio.2018.10.008).
108. Olas B. Probiotics, Prebiotics and Synbiotics-A Promising Strategy in Prevention and Treatment of Cardiovascular Diseases? *Int J Mol Sci.* 2020; 21(24), doi: [10.3390/ijms21249737](https://doi.org/10.3390/ijms21249737), indexed in Pubmed: [33419368](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33419368/).
109. Anhe FF, Jensen BAH, Perazza LR, et al. Bacterial Postbiotics as Promising Tools to Mitigate Cardio-metabolic Diseases. *J Lipid Atheroscler.* 2021; 10(2): 123–129, doi: [10.12997/jla.2021.10.2.123](https://doi.org/10.12997/jla.2021.10.2.123), indexed in Pubmed: [34095007](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34095007/).

# Wpływ wysiłku fizycznego na mikrobiotę jelit

## The influence of physical exercise on the intestinal microbiota

Michał Radke<sup>1</sup>, Jagoda Tuz<sup>1</sup>,  
Damian Skrypnik<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Studenckie Koło Naukowe Medycyny Stylu Życia; Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>2</sup>Katedra i Zakład Leczenia Otyłości, Zaburzeń Metabolicznych oraz Dietetyki Klinicznej; Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

### STRESZCZENIE

Mikrobiota człowieka jest bogatym ekosystemem, zamieszkałym przez dużą liczbę mikroorganizmów, które pełnią nie tylko funkcje metaboliczne i ochronne w stosunku do błony śluzowej jelit, ale także modulują odpowiedź immunologiczną i wchodzą w interakcje z układem nerwowym. Z tych względów mikrobiota jelit jest określana mianem „narządu bakteryjnego”. Dzięki technikom biologii molekularnej, w ostatnich latach coraz dokładniej możemy poznawać skład mikrobioty jelitowej człowieka i obserwować jej zmiany podczas życia. W jelicie człowieka występują bakterie *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria*, *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia*, *Cyanobacteria*, z czego dominują 2 pierwsze wśród wymienionych typów. Ponadto ludzka mikrobiota jelitowa zawiera wirusy, zwłaszcza bakteriofagi, eukarionty jak grzyby i protisty, a także archeony. Wśród czynników, które wpływają na skład mikrobioty jelit można wyróżnić wiek, czynniki genetyczne, choroby, przyjmowane leki, suplementy diety oraz styl życia, na który składają się ćwiczenia fizyczne i dieta. Wpływ wysiłku fizycznego na ludzką mikrobiotę jelitową jest intensywnie badany. Coraz więcej badań podkreśla, że różnorodność i liczebność mikroorganizmów jelitowych u osób podejmujących regularną aktywność fizyczną jest większa w porównaniu z osobami prowadzącymi siedzący tryb życia. Wysiłek fizyczny zwiększa udział w mikrobiocie prozdrowotnych bakterii. Poza rodzajem ćwiczeń, również wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) jest decydującym czynnikiem w odpowiedzi mikrobioty jelit człowieka na wysiłek fizyczny. U osób otyłych można zaobserwować podwyższony stosunek *Firmicutes/Bacteroidetes* i obniżoną liczebność *Akkermansia*. Wysiłek fizyczny podejmowany od najmłodszych lat przynosi większe i trwalsze korzyści. Korzystne zmiany w mikrobiocie jelitowej stopniowo zanikają, gdy wysiłek fizyczny przestaje być praktykowany. Jednak zbyt forsowny wysiłek fizyczny zaburza funkcje bariery jelitowej, powodując dolegliwości żołądkowo-jelitowe i zaburzając skład mikrobioty. Przeciwdziałać temu może stosowanie probiotyków.

(*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2023, tom 14, nr 1, 43–53)

**Słowa kluczowe:** mikrobiota jelitowa, bakterie, wysiłek fizyczny, sport

### ABSTRACT

The human microbiota is a rich ecosystem, inhabited by a large number of microorganisms that perform not only metabolic and protective functions in relation to the intestinal mucosa, but also modulate the immune response and interact with the nervous system. For these reasons,

#### Adres do korespondencji:

Damian Skrypnik, Katedra i Zakład Leczenia Otyłości, Zaburzeń Metabolicznych oraz Dietetyki Klinicznej; Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu; ul. Szamarzewskiego 82/84; 60-569 Poznań; e-mail: damian.skrypnik@gmail.com

Copyright © 2023 Via Medica  
ISSN 2081-2450  
e-ISSN 2081-531X

the gut microbiota is referred to as the „organ of bacteria”. Thanks to molecular biology techniques in recent years, we have been able to learn more and more about the composition of the gut microbiota and observe its changes during human life. The human intestine contains *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria*, *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia*, *Cyanobacteria*, with the first 2 predominating among the mentioned phyla. In addition, the human intestinal microbiota includes viruses, especially bacteriophages, eukaryotes like fungi and protists, and archaeons. Among the factors that affect the composition of the gut microbiota are age, genetic factors, diseases, medications taken, dietary supplements, and lifestyle consisting of exercise and diet. The effects of exercise on the human gut microbiota are still intensively studied. A growing number of studies emphasize that the diversity and abundance of the gut microbiota in people who engage in regular physical activity is greater compared to those with sedentary lifestyles. Physical exertion undertaken from an early age has greater and longer-lasting benefits. The effects on the gut microbiota gradually disappear when exercise is no longer practiced. An elevated *Firmicutes*/*Bacteroidetes* ratio and reduced *Akkermansia* abundance can be observed in obese individuals. Physical exertion undertaken from an early age has greater and longer-lasting benefits, and the effects on the gut microbiota gradually disappear when exercise is no longer practiced. However, too much strenuous exercise disrupts the function of the intestinal barrier, causing gastrointestinal discomfort and disrupting the microbiota composition. This can be prevented by using probiotics.

(*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2023, vol. 14, no. 1, 43–53)

**Key words:** intestinal microbiota, bacteria, physical exercise, sport

### WSTĘP

Ciało człowieka jest zamieszkane przez olbrzymią liczbę bakterii, wirusów, archeonów i jednokomórkowych eukariotów, tworzących złożony ekosystem i współewoluujących z człowiekiem [1]. Do niedawna szacowano, że ludzka microbiota zawiera do  $10^{13}$ – $10^{14}$  komórek bakteryjnych, czyli zawiera aż 10 razy więcej komórek niż ciało człowieka. Jednak ostatnia rewizja tych szacunków ustaliła przybliżony stosunek 1:1 między komórkami bakteryjnymi a komórkami ludzkiego ciała. Wciąż jest to niezwykle bogaty ekosystem. Drobnoustroje są szeroko rozpowszechnione w obrębie organizmu człowieka. Kolonizują skórę, drogi moczowopłciowe, oddechowe oraz przewód pokarmowy. Microbiota jelitowa jest najliczniej reprezentowana i szacuje się, że ponad 70% wszystkich drobnoustrojów w ludzkim ciele jest zawartych w mikrobiocie jelit [2].

Słowo microbiota oznacza zespół mikroorganizmów, podczas gdy mikrobiom jest szerszym pojęciem i odnosi się nie tylko do tych mikroorganizmów, lecz obejmuje także ich aktywności, tworzone przez nie nisze ekologiczne — w skład mikrobiomu wchodzi również elementy strukturalne, metabolity, cząsteczki sygnałowe i otaczające warunki środowiskowe [3].

Przewód pokarmowy to drugi co do wielkości układ organizmu człowieka. Jego długość wynosi 8–9 metrów. Pełni wiele funkcji: pobiera pokarm, trawi go w celu wchłonięcia energii i składników odżywczych, a następnie wydalą pozostałe odpady w postaci kału. Składa się z górnego odcinka przewodu pokarmowego, który tworzą kolejno przełyk i żołądek, oraz dolnego odcinka przewodu pokarmowego składającego się z jelita cienkiego (dwunastnicy, jelita czczego i jelita krętego) i jelita grubego (wy-

▶▶ 70% wszystkich drobnoustrojów w ludzkim ciele jest zawartych w mikrobiocie jelit ◀◀

rostrka robaczkowego, okrężnicy, odbytnicy i kanału odbytu). Jednym z najważniejszych elementów zapewniającym jego funkcjonalność jest nabłonek pokrywający błonę śluzową. W jelicie cienkim i grubym obecny jest nabłonek jednowarstwowy sześcienny lub walcowaty, który dzięki swojej budowie stanowi barierę ochronną przed urazami mechanicznymi, termicznymi i chemicznymi. Nabłonek ten pełni zarówno funkcje wydzielnicze, jak i transportowe, związane z absorpcją wielu substancji, m.in. pokarmowych. W jelicie cienkim powierzchnia nabłonka, wielokrotnie zwiększona poprzez występowanie w jego obrębie fałd, krypt, kosmków i mikrokosmków, wynosić może około 80 metrów kwadratowych, zapewniając bardzo dużo miejsca do kolonizacji przez mikroorganizmy. Jest to niezwykle bogaty i dynamiczny ekosystem, zmieniający się w ciągu życia człowieka, a jednocześnie stale dążący do zachowania swojej homeostazy [2, 4, 5].

Podstawowe funkcje przypisywane mikrobiocie jelitowej to bez wątpienia pobieranie składników odżywczych, ich fermentacja, a także produkcja witamin. Mikroorganizmy w przewodzie pokarmowym odgrywają rolę także w pozyskiwaniu energii oraz utrzymaniu błony śluzowej w dobrostanie. Mikroorganizmy wnoszą swój wkład w procesy metaboliczne, chronią organizm człowieka przed patogenymi drobnoustrojami, stymulują układ odpornościowy. Dzięki tym funkcjom wpływają bezpośrednio lub pośrednio na większość naszych funkcji fizjologicznych [4–7].

Wśród zdrowych osób istnieje duża zmienność międzyosobnicza w składzie mikrobioty jelitowej. Zwiększona różnorodność tych mikroorganizmów wiąże się z poprawą stanu zdrowia i pozytywnymi zmianami w układzie odpornościowym człowieka. Rozwój i stabilność ekosystemu, jakim jest mikrobiota jelitowa, warunkuje dynamiczna równowaga między czynnikami wewnętrznymi

i zewnętrznymi, takimi jak stan zdrowia gospodarza, jego styl życia, ćwiczenia fizyczne i dieta. Wśród elementów, które wpływają na skład mikrobioty jelit, wyróżnić można także wiek, czynniki genetyczne, przebyte choroby, przyjmowane leki i suplementy diety [4, 5, 8].

Ostatnie badania sugerują, że zwiększenie aktywności fizycznej może zwiększyć liczbę pożytecznych szczepów drobnoustrojów, a mikrobiota jelitowa reaguje na zmiany fizjologiczne spowodowane ćwiczeniami [8]. Jednak wiele czynników często towarzyszących intensywnemu uprawianiu sportu, zwłaszcza wyczynowo i profesjonalnie, może negatywnie wpływać na jej skład [9]. Celem niniejszej pracy jest przedstawienie najnowszej wiedzy na temat roli aktywności fizycznej w funkcjonowaniu i kształtowaniu składu mikrobioty jelitowej.

#### FUNKCJE MIKROBIOTY JELITOWEJ

Mikroorganizmy jelitowe odgrywają kluczową rolę w prawidłowym funkcjonowaniu jelit, a więc w efekcie całego ludzkiego organizmu. Bakterie są zaangażowane nie tylko w lokalne procesy, takie jak homeostaza błony śluzowej, utrzymanie integralności i rozwój nabłonka, ochrona przed chorobotwórczymi mikroorganizmami dostającymi się do przewodu pokarmowego wraz z jedzeniem, biosynteza i wchłanianie składników odżywczych. Wchodzą także w interakcje z układem odpornościowym, modulując stan zapalny i odpowiedź immunologiczną gospodarza, a także z układem nerwowym, tworząc oś mózgowo-jelitową.

Aktywność metaboliczna mikrobioty jelitowej jest bardzo istotna, porównywalna z aktywnością samodzielnego narządu wewnętrznego. Z tego powodu mikrobiota jelitowa bywa określana jako „metaboliczny narząd bakteryjny” [8, 9]. Bakterie jelitowe posiadają znaczną ilość kwasów deoksyrybonukleinowych stanowiących genom bakteryjny i udostępniają gospoda-

►► Mikroorganizmy jelitowe odgrywają kluczową rolę w prawidłowym funkcjonowaniu jelit, a więc w efekcie całego ludzkiego organizmu ◀◀

rzowi liczne geny kodujące enzymy biorące udział w ważnych dla człowieka szlakach metabolicznych, takich jak rozkład resztek pokarmowych, makrocząsteczek błony śluzowej, endogennych metabolitów oraz ksenobiotyków.

W procesach fermentacji niepodlegających trawieniu węglowodanów i rozkładzie glikanów głównymi enzymami są CAZy (*Carbohydrate Active EnZymes*), w tym m.in.  $\beta$ -glukozydaza,  $\beta$ -glukuronidaza. Z kolei kluczowymi końcowymi produktami tych procesów są krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (SCFA, *short-chain fatty acids*) i gazy. SCFA, do których zalicza się głównie maślan, octan i propionian, pełnią wiele istotnych funkcji w organizmie [10]. Jedną z nich jest utrzymywanie homeostazy metabolicznej. Łącząc się z receptorami GPR 41 odpowiadają za regulację poziomu glukozy we krwi [11].

Bakterie jelitowe biorą również udział w metabolizowaniu endogennych metabolitów, takich jak kwasy żółciowe. Rodzaje takie jak *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Lactobacillus* i *Listeria* posiadają gen BSH, kodujący hydrolazę soli żółciowych. Enzym ten katalizuje dekonjugację, czyli reakcję hydrolizy wiązania amidowego między kwasem żółciowym a jego sprzężonym aminokwasem (tauryną lub glicyną). Następnie bakterie z rodzaju *Clostridium* i *Eubacterium* przekształcają powstały kwas cholowy za pośrednictwem  $7\alpha$ -dehydroksylazy w kwas lithocholowy i deoksycholowy.

Drobnoustroje jelitowe mogą również wpływać na homeostazę gospodarza wytwarzając pewne witaminy, zwłaszcza witaminę K i witaminy z grupy B, w tym biotynę, ko-balaminę, foliany, kwas nikotynowy, kwas pantotenowy, pirydoksynę, ryboflawinę i tiaminę [10].

Wszystkie te procesy metaboliczne warunkowane są dostarczaniem składnikami odżywczymi. Dlatego, poprzez dostarczanie

substratów do metabolizmu drobnoustrojów, dieta odgrywa podstawową rolę w określaniu składu i różnorodności mikroorganizmów jelit.

Funkcja troficzna mikrobioty pełniona jest w głównej mierze przez wspomniane wcześniej, powstające w procesie fermentacji SCFA, które chronią nabłonek jelitowy i są źródłem energii dla kolonocytów. Wpływając na ekspresję białek ścisłego połączenia, warunkują utrzymanie integralności bariery jelitowej. Maślan wykazuje zdolność do indukowania apoptozy komórek raka okrężnicy i regulowania ekspresji genów poprzez hamowanie deacetylaz histonowych, przez co ma on potencjalne działanie przeciwnowotworowe. Dodatkowo SCFA biorą udział w proliferacji i dojrzewaniu nabłonka jelitowego oraz stymulują produkcję mucyn, tworzących warstwę śluzu na powierzchni nabłonka jelitowego [10].

Funkcja immunologiczna mikrobioty jelitowej opiera się na kilku mechanizmach. Bakterie jelitowe przyłączają się do receptorów obecnych na powierzchni enterocytów, uniemożliwiając patogennym drobnoustrojom kolonizację środowiska i w efekcie hamują ich namnażanie, przyczyniając się do ich eliminacji na zasadzie inhibicji kompettywnej. Bakterie jelitowe indukują także odpowiedź limfocytów T i B przeciwko patogenom, odgrywają istotną rolę w dojrzewaniu układu limfatycznego GALT (*gut-associated lymphoid tissue*, tkanka limfatyczna związana z błoną śluzową przewodu pokarmowego) i uszczelnieniu ścisłych połączeń między enterocytami. Pożyteczne bakterie zapobiegają rozwojowi bakterii potencjalnie chorobotwórczych, konkurując o miejsce do bytowania i substancje odżywcze. Dodatkowo produkują bakteriocyny, czyli małe cząsteczki przeciwbakteryjne mające zdolność eliminowania patogenów, przyczyniając się tym samym do homeostazy w jelicie [2, 4, 9].

Oś jelitowo-mózgowa polega na dwukie-

runkowej interakcji między ośrodkowym i jelitowym układem nerwowym, łącząc emocjonalne i poznawcze ośrodki mózgu z obwodowymi funkcjami jelit. Mikrobiota jelitowa oddziałuje z ośrodkowym układem nerwowym, regulując neuroprzebieżność w mózgu i wpływając na układy neuroendokrynne związane z reakcją na stres, lękiem i funkcją pamięci. Efekty te są prawdopodobnie specyficzne dla odpowiednich szczepów bakteryjnych, takich jak *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus helveticus*, stąd przypuszcza się, że możliwe jest wykorzystanie szczepów probiotycznych jako nowej strategii wspierającej leczenie w zaburzeniach neurologicznych [12].

W związku z tym mikrobiota jelitowa jawi się jako niezbędny “narząd”, a wiedza o nim może pomóc w zrozumieniu czynników wpływających na zdrowie człowieka i procesy chorobowe, takie jak stany zapalne, infekcje i nowotwory.

### SKŁAD MIKROBIOTY JELITOWEJ

Skład mikrobioty jelitowej różni się u każdego człowieka, a przez swoją unikalność często porównywany jest do odcisku palca [4, 13]. Spośród 160 gatunków bakterii, które odpowiadają przeciętnej mikrobiocie zdrowej osoby, zaledwie połowa występuje powszechnie u różnych ludzi, a tylko 15 do 20 gatunków występuje u każdego człowieka. Gatunki te są odpowiedzialne za podstawowe funkcje mikrobiomu. Chociaż skład mikrobiomu różni się u poszczególnych osób, funkcje metaboliczne są bardzo stabilne. Skład mikrobioty ulega ciągłym zmianom, w zależności od wieku gospodarza, drogi porodu, jego diety, aktywności fizycznej, perystaltyki jelit, przyjmowanych leków — zwłaszcza antybiotyków — oraz ogólnego stanu zdrowia i chorób współistniejących [4, 5, 13].

Skład mikrobioty jelitowej osób zdrowych oraz chorych istotnie się różni. Badania

wykazały zmiany składu i różnorodności bakterii jelitowych na przykład u osób z przewlekłymi chorobami układu pokarmowego, takimi jak nieswoiste zapalenia jelit, zespół jelita drażliwego i rak jelita grubego, a także z chorobami innych układów i narządów, w tym sercowo-naczyniowymi, metabolicznymi (m.in. w cukrzycy i otyłości), autoimmunologicznymi (m.in. reumatoidalne zapalenie stawów), alergicznymi oraz zaburzeniami neurologicznymi i psychicznymi [1, 8, 14].

Skład mikrobioty jelitowej zmienia się wraz z wiekiem. Kolonizacja przewodu pokarmowego mikroorganizmami rozpoczyna się w momencie porodu. U dzieci przychodzących na świat drogą naturalną w zasiedleniu jelita biorą udział przede wszystkim bakterie odzwierciedlające mikrobiotę pochwy matki, takie jak *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* i *Prevotella*, natomiast u dzieci urodzonych przez cesarskie cięcie liczniejsze są bakterie z rodzajów *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Corynebacterium* oraz *Propionibacterium*, które zasiedlają powierzchnię skóry. Mikrobiota i ochronna bariera jelitowa rozwija się stopniowo. W wieku niemowlęcym skład mikroorganizmów zależy od sposobu karmienia. U dzieci karmionych piersią przeważają bakterie z rodzaju *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*, natomiast u karmionych sztucznym mlekiem zauważalna jest dominacja *Bacteroides*, *Clostridium* i *Escherichia coli*. Noworodki w krajach Europy Zachodniej mają mniej zróżnicowaną mikrobiotę jelitową niż dzieci z krajów rozwijających się. Do około 4. roku życia mikrobiom jest niestabilny i bardzo podatny na negatywny wpływ czynników zewnętrznych. Wraz z dorastaniem obserwuje się stopniowy wzrost udziału *Bacteroides*, przy równoczesnym obniżeniu liczebności *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*. Skład mikrobioty u dorosłych jest dość stabilny, natomiast u osób w podeszłym wieku występuje spadek liczby bakterii z rodzaju *Bacteroides* i *Bifidobacte-*

►► Skład mikrobioty jelitowej różni się u każdego człowieka, a przez swoją unikalność często porównywany jest do odcisku palca ◀◀

▶▶ Najwięcej bakterii, zarówno jeśli chodzi o ich liczbę, jak i różnorodność gatunków, zasiedla jelito grube ◀◀

*rium* z jednoczesnym wzrostem liczebności *Lactobacillus*, *Clostridium*, *Enterococcus* i *Escherichia coli* [4, 5, 16, 17]

Szybki przepływ treści pokarmowej w górnym odcinku przewodu pokarmowego ogranicza tam rozwój drobnoustrojów. Kwas solny i enzymy trawienne żołądka i dwunastnicy powodują śmierć większości bakterii. Liczba drobnoustrojów znacznie wzrasta w jelicie czczym, a jeszcze więcej występuje ich w jelicie krętym. Najwięcej bakterii, zarówno jeśli chodzi o ich liczbę, jak i różnorodność gatunków, zasiedla jelito grube. Korzystne warunki rozwoju występują dzięki najwolniejszemu pasażowi treści jelitowej. Ważnym czynnikiem mającym wpływ na skład mikroorganizmów zasiedlających układ pokarmowy jest również dostępność tlenu. W jelicie cienkim i grubym przeważają warunki i bakterie beztlenowe, podczas gdy w górnych odcinkach przewodu pokarmowego przeważają warunki i bakterie tlenowe [4].

Tradycyjne metody badań mikroorganizmów jelitowych to metody hodowlane, polegające na wyizolowaniu bakterii z kału, hodowli na pożywkach selektywnych, a następnie ich ocenie pod mikroskopem. Są one pracochłonne i nie pozwalają na rozróżnienie wszystkich rodzajów bakterii. Ponadto, przeważająca większość szczepów bakteryjnych zasiedlających przewód pokarmowy nie podlega hodowli w warunkach laboratoryjnych, co powoduje, że diagnostyka zaburzeń mikrobioty jelitowej jest trudna. Dokładna ocena mikrobioty układu pokarmowego jest możliwa dzięki analizie molekularnej, ale jest ona bardzo kosztowna i nie znajduje szerokiego zastosowania w praktyce lekarskiej. Jednak na potrzeby naukowe wykonano szereg badań, które pozwoliły szczegółowo opisać skład mikrobioty jelitowej człowieka. Kwasy nukleinowe (DNA i RNA) bakterii w przewodzie pokarmowym znacznie przewyższają różnorodnością informacji genetycznej cały genom

człowieka. W większości badań bakterie identyfikuje się przez sekwencjonowanie genu kodującego 16S rRNA, a następnie porównanie ze znanymi bazami danych sekwencji bakteryjnych [5, 7].

W przewodzie pokarmowym osób dorosłych dominują bakterie beztlenowe. Mikrobiota jelita grubego dorosłego człowieka obejmuje głównie 2 typy *Firmicutes* i *Bacteroidetes*, które stanowią 90% wszystkich drobnoustrojów jelitowych. Inne znaczące typy to *Actinobacteria* i *Proteobacteria*, a dalej *Cyanobacteria*, *Fusobacteria* i *Verrucomicrobia*. Podsumowując, u dorosłych ludzi dominującymi rodzajami bakterii jelitowych są *Bacteroides*, *Eubacterium*, *Ruminococcus*, *Clostridium* i *Bifidobacterium*. Ponadto ludzka mikrobiota jelitowa zawiera wirusy, zwłaszcza bakteriofagi, eukarionty jak grzyby i protisty, a także archeony [13, 17, 18].

#### WPLYW REGULARNEGO WYSIŁKU FIZYCZNEGO NA MIKROBIOTĘ JELITOWĄ

Od czasów starożytnych aktywność fizyczna była ceniona jako środek utrzymania zdrowia. Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) regularne ćwiczenia fizyczne mogą pomóc w redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego, w zapobieganiu chorobom metabolicznym (na przykład cukrzycy typu 2 i otyłości), niektórym zaburzeniom psychicznym i poznawczym (takim jak lęk i depresja), a nawet zapobiegać występowaniu nowotworów. Wysiłek fizyczny reguluje gospodarkę hormonalną, pozytywnie oddziałuje na obwodowy układ nerwowy, a także na stan ukrwienia błony śluzowej i mięśniowej żołądka oraz jelit. Umiarkowana aktywność fizyczna wpływa korzystnie na przepuszczalność błony śluzowej jelita i wchłanianie elektrolitów oraz substancji odżywczych, przyspiesza także wydalanie toksycznych produktów przemiany materii [9, 15]. Coraz więcej badań podkreśla znaczenie odpowiedniej aktywności fizycznej dla zapew-

▶▶ Typy *Firmicutes* i *Bacteroidetes* stanowią 90% wszystkich drobnoustrojów jelitowych ◀◀



nienia obecności funkcjonalnej mikrobioty jelit, która działa na rzecz utrzymania zdrowia całego organizmu człowieka.

Pierwsze badanie dotyczące powiązania ćwiczeń fizycznych ze zmianami drobnoustrojów w układzie pokarmowym u ludzi zostało opublikowane w 2014 r. przez Clarke i wsp. Wykazali oni, że różnorodność mikroorganizmów była zwiększona u zawodowych graczy rugby płci męskiej w porównaniu z osobami prowadzącymi siedzący tryb życia. Z perspektywy taksonomicznej ta zwiększona różnorodność została odzwierciedlona obecnością przedstawicieli 22 typów bakterii w mikrobiocie sportowców, w przeciwieństwie do 11 typów w grupie kontrolnej z niskim wskaźnikiem masy ciała (BMI, < 25 kg/m<sup>2</sup>) i 9 typów w grupie kontrolnej o wysokim BMI (> 28 kg/m<sup>2</sup>). U sportowców z niskim BMI w porównaniu z grupą z wysokim BMI liczebność typu *Bacteroidetes* była zmniejszona, podczas gdy liczba bakterii z rodzaju *Akkermansia*, związanej ze szczupłym fenotypem, była zwiększona [19]. Różnorodność mikrobioty jelitowej pozytywnie korelowała ze spożyciem białka i poziomem kinazy kreatynowej w osoczu, biomarkerem uszkodzeń mięśni wywołanych wysiłkiem fizycznym. Wyższy odsetek bakterii z rodzaju *Akkermansia* wykryto u graczy rugby i osób z prób kontrolnych z niskim wskaźnikiem masy ciała (BMI) w porównaniu z pacjentami w grupie kontrolnej z wysokim BMI. Petersen i wsp. zbadali mikrobiom jelitowy kolarzy i zaobserwowali, że 30 z 33 rowerzystów miało również zwiększoną liczebność *Akkermansia* [20]. W przeglądzie dotyczącym zmian w określonych grupach bakterii po rozpoczęciu ćwiczeń lub programu treningowego, Aya i wsp. stwierdzili, że BMI jest decydującym czynnikiem w odpowiedzi mikrobioty człowieka na ćwiczenia. Na przykład Allen i wsp. donieśli, że po sześciu tygodniach nadzorowanego treningu aerobowego, w mikrobiocie kałowej zdrowych

osób z BMI > 25 kg/m<sup>2</sup> można zaobserwować niewielki wzrost względnej liczebności *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Proteobacteria* i *Verrucomicrobia*. Natomiast mikrobiota jelitowa osób szczupłych reaguje na ćwiczenia aerobowe zwiększając liczebność *Faecalibacterium spp.* i *Lachnospira spp.* oraz poprzez redukcję liczebności *Bacteroides spp.*

Zmiany składu mikrobioty mogą być bardzo szybkie. W dwóch badaniach pobrano próbki kału przed i po półmaratonie oraz maratonie. Zawodnicy cechowali się podobną charakterystyką pod względem składu ciała, poziomu wytrenowania, diety oraz wieku. Najbardziej znaczącą zmianą w składzie mikrobioty był względny wzrost obfitości drobnoustrojów. W przypadku sportowców amatorów, którzy przebiegli półmaraton, liczebność bakterii *Pseudobutyrvibrio*, *Coproccoccus*, *Collinsella* i *Mitsuokella* znacznie się zwiększyła pod koniec biegu. Inne badanie obejmowało próbki kału od profesjonalnych biegaczy tydzień przed i po udziale w maratonie bostońskim. Wyniki ujawniły znaczny wzrost *Veillonelli*, czyli Gram-ujemnych, beztlenowych bakterii powszechnie występujących w mikrobiocie jelitowej o zdolności do pozyskiwania energii poprzez fermentację mleczanową. Wyniki badań na myszach ujawniły, że zwierzęta, które otrzymały szczep *Veillonella atypica* wykazały znaczną redukcję potreningowych poziomów cytokin prozapalnych, a także lepszą wydolność podczas treningu [21, 22]. Próbki kału pobrane podczas 4-tygodniowego wyścigu łodzi wykazały wzrost *Subdoligranulum*, *Dorea longicatena* i *Roseburia hominis* oraz zmniejszoną liczbę *Bacteroides finegoldii* [23]. Badanie związane z interwałowym intensywnym treningiem na ergometrze rowerowym wykazało, że liczebność rodzaju *Subdoligranulum* produkującego maślan zwiększa się u szczupłych mężczyzn po trzech tygodniach [13]. *Faecalibacterium prausnitzii* to kolejny drobnoustrój wytwa-

►► Poziom aktywności fizycznej i wydolność krążeniowo-oddechowa są pozytywnie związane z różnorodnością i liczebnością bakterii jelitowych ◀◀

►► Antybiotyki, niesteroidowe leki przeciwzapalne oraz inhibitory pompy protonowej mogą zaburzać mikrobiotę jelit ◀◀

►► Wysięk fizyczny wpływa korzystnie na skład mikrobioty jelitowej, lecz nadmierny wysięk prowadzi do jej zaburzeń ◀◀

rzający maślan, obficie występujący u sportowców [24].

Większość badań nad wpływem wysiłku fizycznego na mikrobiotę jelit opisuje ogólne zmiany składu mikrobioty jelitowej na poziomie typów (zwłaszcza zmiany w stosunku *Bacteroidetes/Firmicutes*) lub pod względem liczebności bakterii i różnorodności gatunkowej. Zaobserwowano, że podobne protokoły treningowe mogą mieć różne wyniki przy różnym wieku badanych lub w różnych grupach dietetycznych. Różne wzorce ćwiczeń, podobnie jak dobrowolny i przymusowy wysięk, mogą inaczej wpływać na mikrobiom. Istotnymi obserwacjami w prawie wszystkich badaniach jest to, że ćwiczenia fizyczne zwiększają bogactwo i różnorodność drobnoustrojów [25]. Stosunek *Firmicutes/Bacteroidetes* jest dodatnio skorelowany z BMI i został uznany za oznakę zaburzeń mikrobioty u osób z otyłością [13]. Wysięk fizyczny może zwiększyć względną liczebność typu *Bacteroidetes* i zmniejszyć *Firmicutes*, a także może przynieść większe i trwalsze korzyści, jeśli zostanie podjęty od najmłodszych lat, ale wpływ na mikrobiotę jelitową wydaje się stopniowo zanikać, gdy wysięk fizyczny przestaje być praktykowany [13, 24]. Ostatnie prace przeglądowe podsumowują, że zarówno poziom aktywności fizycznej, jak i wydolność krążeniowo-oddechowa są pozytywnie związane z różnorodnością i liczebnością bakterii u zdrowych ludzi, podczas gdy interwencje ruchowe (zarówno krótko- i długoterminowe) miały na nie niewielki wpływ, ograniczony do pewnej grupy bakterii [23]. Mikrobiota jelitowa sportowców jest ogólnie różnorodna i bogata ilościowo, ale można zaobserwować wiele rozbieżności w składzie mikrobioty na niższych poziomach taksonomicznych. Wynika to z rodzaju ćwiczeń (np. intensywności treningu, czasu trwania, częstotliwości, rodzaju skurczu mięśni), przyjmowanych leków, środowiska życia, pory roku i innych [13]. Nie można wykluczyć wpływu

diety na mikrobiotę jelitową, zwłaszcza, że dieta sportowca może znacznie różnić się od diety osoby prowadzącej siedzący tryb życia, zarówno pod względem liczby kalorii, jak i składników odżywczych, a w wielu badaniach brak ustandaryzowania diety [26].

#### WPLYW WYCZERPUJĄCEGO WYSIŁKU FIZYCZNEGO NA MIKROBIOTĘ JELITOWĄ

Gdy wysięk fizyczny jest zbyt intensywny, może przynieść negatywne skutki dla mikrobioty jelitowej. Ryzyko przetrenowania wzrasta, gdy intensywne okresy treningu nie są przeplatane odpowiednimi przerwami lub gdy liczba dni odpoczynku w tygodniu nie jest adekwatna do potrzeb sportowca. Brak równowagi pomiędzy długością i intensywnością wysiłku fizycznego a późniejszą regeneracją jest jedną z przyczyn występowania przetrenowania i związanych z nim objawów. Ponadto stres psychofizyczny, częsty u sportowców wyczynowych, wywiera duży wpływ na barierę jelitową, którą szybki obrót komórkowy i wysokie zapotrzebowanie na energię czynią strukturą szczególnie wrażliwą. Podsumowując, długotrwały, nadmierny wysięk fizyczny może mieć szkodliwy wpływ na pracę jelit, może bowiem niekorzystnie wpływać na stan bariery jelitowej i w konsekwencji wywoływać zaburzenia mikrobioty jelitowej. Im bardziej intensywny i częściej powtarzany trening, tym większe ryzyko wystąpienia zaburzeń czynnościowych ze strony przewodu pokarmowego. Intensywne ćwiczenia przyczyniają się do redystrybucji krwi z krążenia trzewnego do aktywnie pracujących mięśni szkieletowych. Przedłużająca się hipoperfuzja jelit zaburza homeostazę błony śluzowej i powoduje uszkodzenie enterocytów. Może dojść do niedokrwienia jelit, szczególnie w przypadku odwodnienia, a przetrenowanie sprzyja też stresowi oksydacyjnemu i immunosupresji. Dotyczy to zwłaszcza sportów wytrzymałościowych. W rezultacie forsowne ćwiczenia zaburza-

ją funkcje bariery jelitowej i dochodzi do zwiększonej przepuszczalności jelit. Sprzyja to translokacji bakterii z okrężnicy, przedostawaniu się bakteryjnych endotoksyn (lipopolisacharydu) do krwioobrotu i aktywacji ogólnoustrojowego stanu zapalnego. Objawy żołądkowo-jelitowe, np. ból brzucha, skurcze, wzdęcia, nudności, biegunka, a nawet krwawienia, są zgłaszane przez 70% sportowców po forsownych ćwiczeniach, a częstość ich występowania jest wyższa u sportowców wyczynowych, niż u osób ćwiczących rekreacyjnie. Natomiast regularne umiarkowane ćwiczenia łagodzą skutki wywołanej stresem dysfunkcji bariery jelitowej. Umiarkowany wysiłek fizyczny wiąże się z redukcją przepuszczalności jelit, zachowaniem grubości śluzu, niższym tempem translokacji bakteryjnej oraz zwiększeniem produkcji białek przeciwdrobnoustrojowych. W mysim modelu zapalenia okrężnicy, wymuszony trening nasilił występowanie wskaźników stanu zapalnego, podczas gdy dobrowolny trening wykazywał działanie ochronne [13, 15, 19].

To, że wyczerpujący trening może zmienić ilościowo i jakościowo skład mikrobioty jelitowej, wykazało kilka badań na gryzoniach i ludziach. W modelach mysich wyczerpujące ćwiczenia sprzyjają stanom zapalnym jelit i zwiększają wzrost *Ruminococcus gnavus*, *Butyrivibrio spp.*, *Oscillospira spp.* i *Coprococcus spp.*, przy jednoczesnym zmniejszeniu liczby *Turicibacter spp.* Potwierdza to przykład 32-letniego biegacza ultramaratonów, u którego zaobserwowano wpływ intensywnego wysiłku na mikrobiotę jelitową podczas przygotowań i po biegu na 163 km przez góry. Stosunek między typami *Bacteroidetes/Firmicutes* był stabilny podczas treningów przed biegiem, jednak już 2 godziny po zakończeniu biegu był widoczny około 69-procentowy spadek wśród *Bacteroides*, *Subdoligranulum* i *Alloprevotella* z jednoczesnym wzrostem przedstawicieli *Proteobacteria: Hae-*

*mophilus*, *Veillonella* i *Streptococcus*. Jak wcześniej wspomniano, *Veillonella* odgrywa kluczową rolę w fermentacji mleczanowej, natomiast *Haemophilus* sprzyja występowaniu patogennych bakterii i pojawieniu się infekcji. Wyczynowy trening o wysokiej intensywności zwiększa liczebność bakterii związanych ze stanem zapalnym, *Haemophilus*, *Rothia*, *Mucispirillum* i *Ruminococcus gnavus* [15, 24]. Z drugiej strony, intensywny wysiłek fizyczny może zwiększać obfitość bakterii związanych z wytwarzaniem S-Adenozylometioniny, prekursora glutationu o działaniu antyoksydacyjnym (*Bacteroides vulgatus*, *B. uniformis*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Prevotella copri* i *Eubacterium rectale*) i gatunków wytwarzających maślan, takich jak *Roseburia hominis*, a także rodzaju *Subdoligranulum*, co może przeciwdziałać negatywnym skutkom przetrenowania [15].

Sportowcy często stosują leki, takie jak antybiotyki, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) oraz inhibitory pompy protonowej (IPP). Kuracje antybiotykowe to przyczyna namnażania się bakteryjnych szczepów antybiotykoopornych z przewagą bakterii proteolitycznych, które powodują nieprawidłową fermentację jelitową, nasilając dolegliwości o charakterze czynnościowym ze strony przewodu pokarmowego. NLPZ uszkadzają błonę śluzową jelita cienkiego, zaburzając mikrobiotę jelit. Z kolei długa kuracja IPP, czyli lekami hamującymi sekrecję kwasu solnego w żołądku (np. z powodu towarzyszącej wysiłkowi fizycznemu zgagi lub osłonowo przy NLPZ), także może prowadzić do zmiany składu mikrobioty i wystąpienia zespołu rozrostu bakteryjnego w jelicie cienkim (SIBO, small intestinal bacterial overgrowth) [9].

Wzorce żywieniowe sportowców zwykle są inne od wzorców osób prowadzących siedzący tryb życia. Stosowanie diety bogatobiałkowej, bogatotłuszczowej, ubogiej w błonnik, a bogatej w glukozę i fruktozę,

może prowadzić do zaburzeń mikrobioty jelitowej. Wykazano, że dieta bogata w tłuszcz i cukier szybko prowadzi do ilościowych i jakościowych zmian w zakresie mikrobioty jelitowej, powodując wzrost bakterii z rodzaju *Firmicutes* i *Proteobacteria*, a spadek *Bacteroidetes*. Dieta bogatobiałkowa i ubogowęglowodanowa prowadzi do niedoboru bifidobakterii [9, 27, 28].

U osób uprawiających sport możliwa jest modyfikacja składu mikrobioty jelitowej za pomocą prebiotyków i probiotyków. Dzięki temu można zapobiegać i łagodzić dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego wywołane zaburzeniami w mikrobiocie i zoptymalizować trening [9, 15, 29]. W kilku badaniach stwierdzono, że kilkutygodniowa suplementacja bakteriami z rodzaju *Lactobacillus* łączona z wysiłkiem fizycznym znacznie zwiększyła liczbę bakterii *Lactobacillus* w kale. Wiąże się to ze spadkiem stężenia ogólnoustrojowych markerów uszkodzenia mięśni i stresu oksydacyjnego podczas ćwiczeń i regeneracji. Natomiast tylko w niektórych badaniach te wyniki wiązały się ze wzrostem wydolności fizycznej [13].

### PODSUMOWANIE

Wysiłek fizyczny może wpływać korzystnie na skład mikrobioty jelitowej, stymulować jej wzrost ilościowy i różnorodność jakościową poprzez poprawę stosunku *Bacteroidetes*/*Firmicutes*, promowanie gatunków wytwarzających SCFA oraz szczepów poprawiających stan zdrowia i wydolność organizmu, zwłaszcza *Akkermansia* i *Veillonella*. Jednak wysiłek fizyczny wymaga starannego przygotowania organizmu i odpowiedniego odpoczynku. Gdy staje się nadmierny, prowadzi do zaburzeń mikrobioty, zwłaszcza jeśli łączy się z innymi negatywnie oddziałującymi na jelitowe drobnoustroje czynnikami, jak nieodpowiednia dieta czy leki.

Wpływ wysiłku fizycznego na ludzką mikrobiotę jelitową jest nadal intensywnie badany. Potrzebne są dalsze prace badaw-

cze obejmujące różne rodzaje ćwiczeń – takie jak trening wytrzymałościowy i trening o wysokiej intensywności — różne grupy wiekowe pacjentów, a także dotyczące oddziaływania diety i stylu życia [13].

Jak dotąd przeprowadzono jedynie pojedyncze badania dotyczące związku między wysiłkiem fizycznym a grzybami, pierwotniakami, wirusami i archeonami wchodzącymi w skład mikrobioty [30].

Ważnym celem klinicznym odnoszącym się do omawianego zagadnienia powinno być zwiększenie świadomości pacjentów dotyczącej faktu, że nie tylko zdrowa dieta, ale i regularna aktywność fizyczna są potrzebne do optymalizacji składu i funkcji mikrobioty jelitowej w celu poprawy stanu zdrowia oraz wydolności fizycznej. Jest to istotne zarówno dla osób ćwiczących rekreacyjnie, jak i dla profesjonalnych sportowców.

### Konflikt interesów

Nie zgłoszono.

### PIŚMIENNICTWO

1. Dorelli B, Gallè F, De Vito C, et al. Can Physical Activity Influence Human Gut Microbiota Composition Independently of Diet? A Systematic Review. *Nutrients*. 2021; 13(6), doi: [10.3390/nu13061890](https://doi.org/10.3390/nu13061890), indexed in Pubmed: [34072834](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34072834/).
2. Clauss M, Gérard P, Mosca A, et al. Interplay Between Exercise and Gut Microbiome in the Context of Human Health and Performance. *Front Nutr*. 2021; 8: 637010, doi: [10.3389/fnut.2021.637010](https://doi.org/10.3389/fnut.2021.637010), indexed in Pubmed: [34179053](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34179053/).
3. Berg G, Rybakova D, Fischer D, et al. Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. *Microbiome*. 2020; 8(1): 103, doi: [10.1186/s40168-020-00875-0](https://doi.org/10.1186/s40168-020-00875-0), indexed in Pubmed: [32605663](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32605663/).
4. Krakowiak O, Nowak R. Mikroflora przewodu pokarmowego człowieka – znaczenie, rozwój, modyfikacje. *Post Fitoter*. 2015; 16: 193–200.
5. Broniecka A. Wpływ wybranych modulatorów mikrobioty jelitowej na jej skład. *Polish J Sport Med*. 2019; 35: 75–84.
6. Mohr AE, Jäger R, Carpenter KC, et al. The athletic gut microbiota. *J Int Soc Sports Nutr*. 2020; 17(1): 24, doi: [10.1186/s12970-020-00353-w](https://doi.org/10.1186/s12970-020-00353-w), indexed in Pubmed: [32398103](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32398103/).
7. Shreiner AB, Kao JY, Young VB. The gut microbiome in health and in disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2015; 31(1): 69–75, doi: [10.1097/MOG.000000000000139](https://doi.org/10.1097/MOG.000000000000139), indexed in Pubmed: [25394236](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25394236/).

8. Monda V, Villano I, Messina A, et al. Exercise Modifies the Gut Microbiota with Positive Health Effects. *Oxid Med Cell Longev*. 2017; 2017: 3831972, doi: [10.1155/2017/3831972](https://doi.org/10.1155/2017/3831972), indexed in Pubmed: [28357027](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28357027/).
9. Marlicz W. Wysiłek fizyczny a mikroflora przewodu pokarmowego — znaczenie probiotyków w diecie sportowców. *Forum Zaburzeń Metabolicznych*. 2014; 5: 129–40.
10. Rowland I, Gibson G, Heinken A, et al. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *Eur J Nutr*. 2018; 57(1): 1–24, doi: [10.1007/s00394-017-1445-8](https://doi.org/10.1007/s00394-017-1445-8), indexed in Pubmed: [28393285](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28393285/).
11. Veprík A, Laufer D, Weiss S, et al. GPR41 modulates insulin secretion and gene expression in pancreatic  $\beta$ -cells and modifies metabolic homeostasis in fed and fasting states. *FASEB J*. 2016; 30(11): 3860–3869, doi: [10.1096/fj.201500030R](https://doi.org/10.1096/fj.201500030R), indexed in Pubmed: [27550964](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27550964/).
12. 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(2): 203–209, indexed in Pubmed: [25830558](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25830558/).
13. Boisseau N, Barnich N, Koehlin-Ramonatxo C. The Nutrition-Microbiota-Physical Activity Triad: An Inspiring New Concept for Health and Sports Performance. *Nutrients*. 2022; 14(5), doi: [10.3390/nu14050924](https://doi.org/10.3390/nu14050924), indexed in Pubmed: [35267899](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35267899/).
14. Winter SE, Bäumlér AJ. Dysbiosis in the inflamed intestine: chance favors the prepared microbe. *Gut Microbes*. 2014; 5(1): 71–73, doi: [10.4161/gmic.27129](https://doi.org/10.4161/gmic.27129), indexed in Pubmed: [24637596](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24637596/).
15. Wegierska AE, Charitos IA, Topi S, et al. The Connection Between Physical Exercise and Gut Microbiota: Implications for Competitive Sports Athletes. *Sports Med*. 2022; 52(10): 2355–2369, doi: [10.1007/s40279-022-01696-x](https://doi.org/10.1007/s40279-022-01696-x), indexed in Pubmed: [35596883](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35596883/).
16. 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/).
17. Bibbò S, Ianiro G, Giorgio V, et al. The role of diet on gut microbiota composition. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016; 20(22): 4742–4749, indexed in Pubmed: [27906427](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27906427/).
18. Chen J, Guo Y, Gui Y, et al. Physical exercise, gut, gut microbiota, and atherosclerotic cardiovascular diseases. *Lipids Health Dis*. 2018; 17(1): 17, doi: [10.1186/s12944-017-0653-9](https://doi.org/10.1186/s12944-017-0653-9), indexed in Pubmed: [29357881](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29357881/).
19. O'Sullivan O, Cronin O, Clarke SF, et al. Exercise and the microbiota. *Gut Microbes*. 2015; 6(2): 131–136, doi: [10.1080/19490976.2015.1011875](https://doi.org/10.1080/19490976.2015.1011875), indexed in Pubmed: [25800089](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25800089/).
20. Petersen LM, Bautista EJ, Nguyen H, et al. Community characteristics of the gut microbiomes of competitive cyclists. *Microbiome*. 2017; 5(1): 98, doi: [10.1186/s40168-017-0320-4](https://doi.org/10.1186/s40168-017-0320-4), indexed in Pubmed: [28797298](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28797298/).
21. Scheiman J, Lubner JM, Chavkin TA, et al. Meta-omics analysis of elite athletes identifies a performance-enhancing microbe that functions via lactate metabolism. *Nat Med*. 2019; 25(7): 1104–1109, doi: [10.1038/s41591-019-0485-4](https://doi.org/10.1038/s41591-019-0485-4), indexed in Pubmed: [31235964](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31235964/).
22. Zhao X, Zhang Z, Hu B, et al. Response of Gut Microbiota to Metabolite Changes Induced by Endurance Exercise. *Front Microbiol*. 2018; 9: 765, doi: [10.3389/fmicb.2018.00765](https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00765), indexed in Pubmed: [29731746](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29731746/).
23. Ortiz-Alvarez L, Xu H, Martinez-Tellez B. Influence of Exercise on the Human Gut Microbiota of Healthy Adults: A Systematic Review. *Clin Transl Gastroenterol*. 2020; 11(2): e00126, doi: [10.14309/ctg.000000000000126](https://doi.org/10.14309/ctg.000000000000126), indexed in Pubmed: [32463624](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32463624/).
24. Cataldi S, Poli L, Şahin FN, et al. The Effects of Physical Activity on the Gut Microbiota and the Gut-Brain Axis in Preclinical and Human Models: A Narrative Review. *Nutrients*. 2022; 14(16), doi: [10.3390/nu14163293](https://doi.org/10.3390/nu14163293), indexed in Pubmed: [36014798](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36014798/).
25. Sohail MU, Yassine HM, Sohail A, et al. Impact of Physical Exercise on Gut Microbiome, Inflammation, and the Pathobiology of Metabolic Disorders. *Rev Diabet Stud*. 2019; 15: 35–48, doi: [10.1900/RDS.2019.15.35](https://doi.org/10.1900/RDS.2019.15.35), indexed in Pubmed: [31380886](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31380886/).
26. Marttinen M, Ala-Jaakkola R, Laitila A, et al. Gut Microbiota, Probiotics and Physical Performance in Athletes and Physically Active Individuals. *Nutrients*. 2020; 12(10), doi: [10.3390/nu12102936](https://doi.org/10.3390/nu12102936), indexed in Pubmed: [32992765](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32992765/).
27. Drosos I, Tavridou A, Kolios G. New aspects on the metabolic role of intestinal microbiota in the development of atherosclerosis. *Metabolism*. 2015; 64(4): 476–481, doi: [10.1016/j.metabol.2015.01.007](https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.01.007), indexed in Pubmed: [25676802](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25676802/).
28. Kobyliak N, Conte C, Cammarota G, et al. Probiotics in prevention and treatment of obesity: a critical view. *Nutr Metab (Lond)*. 2016; 13: 14, doi: [10.1186/s12986-016-0067-0](https://doi.org/10.1186/s12986-016-0067-0), indexed in Pubmed: [26900391](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26900391/).
29. Wosinska L, Cotter PD, O'Sullivan O, et al. The Potential Impact of Probiotics on the Gut Microbiome of Athletes. *Nutrients*. 2019; 11(10), doi: [10.3390/nu11102270](https://doi.org/10.3390/nu11102270), indexed in Pubmed: [31546638](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31546638/).
30. Aya V, Flórez A, Perez L, et al. Association between physical activity and changes in intestinal microbiota composition: A systematic review. *PLoS One*. 2021; 16(2): e0247039, doi: [10.1371/journal.pone.0247039](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247039), indexed in Pubmed: [33630874](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33630874/).



# Quiz edukacyjny

## SZANOWNI PAŃSTWO!

Zapraszamy do sprawdzenia wiedzy zdobytej dzięki lekturze bieżącego numeru „Forum Zaburzeń Metabolicznych”.

Pośród uczestników quizu, którzy udzielą prawidłowych odpowiedzi, zostaną wylosowane osoby, które otrzymają publikacje Via Medica.

Na każde pytanie prawidłowa jest tylko jedna odpowiedź.

Termin nadsyłania odpowiedzi na pytania zamieszczone w tym numerze — 31.06.2023 r.

Odpowiedzi należy udzielać na oryginalnej karcie zamieszczonej poniżej.

## Pytania

### 1. Jaki rodzaj bakterii przeważa w mikrobiomie osób z nadmierną masą ciała?

- A. przewaga bakterii rodzaju *Firmicutes* przy jednoczesnym zmniejszeniu bakterii typu *Bacteroidetes*;
- B. przewaga bakterii rodzaju *Bacteroidetes* przy jednoczesnym zmniejszeniu bakterii typu *Firmicutes*;
- C. wyższy udział *Actinobacteria* i *Bacteroidetes*;
- D. wyższy udział *Bacteroidetes* i niższy udział *Actinobacteria*.

### 2. Jakie substancje są wydzielane przez tkankę tłuszczową?

- A. adiponektyna, wisfatyna, rezystyna, adrenalina;

- B. leptyna, adiponektyna, rezystyna, czynnik martwicy nowotworów;
- C. leptyna, adiponektyna, wisfatyna, serotonina;
- D. leptyna, wisfatyna, rezystyna, dopamina.

### 3. Pacjenci chorujący na cukrzycę typu 2. charakteryzują się:

- A. zwiększoną ilością bakterii produkujących glukagonopodobny peptyd 1;
- B. zmniejszoną ilością bakterii wytwarzających rozgałęzionych aminokwasów;
- C. zmniejszoną ilością bakterii wytwarzających maślan;
- D. zmniejszona ilością bakterii produkujących lipopolisacharyd.



### Prosimy czytelnie wpisać dane

Nazwisko

Imię

Specjalizacja

Adres do korespondencji

E-mail

Ulica, nr domu

Kod

Miejscowość

Telefon

Faks

Oplata  
przerzucona  
na adresata;  
umowa  
z RUP Gdańsk  
nr 40/02/Gd. 42  
z dn. 28.05.2002

Nieniejszym, zgodnie z art. 23 ust. 1 pkt 1 ustawy z 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz.U. z 2002 r., nr 101, poz. 926), wyrażam zgodę na przetwarzanie moich danych osobowych w celach statutowych, marketingowych i informacyjnych przez VM Media Group sp. z o.o., Grupa Via Medica z siedzibą w Gdańsku, ul. Świętokrzyska 73. Zgodnie zaś z ustawą z 18 lipca 2002 r. o świadczeniu usług drogą elektroniczną (Dz.U. z 2002 r., nr 144, poz. 1204) wyrażam zgodę na przesyłanie mi korespondencji drogą elektroniczną. Przysługuje mi prawo wglądu do moich danych osobowych i ich poprawiania. Dane zostały podane dobrowolnie.

.....  
Czytelny podpis

**Via Medica**  
**ul. Świętokrzyska 73**  
**80-180 Gdańsk**  
**Quiz FZM 1/2023**

## Karta odpowiedzi na pytania Quizu edukacyjnego z numeru 1/2023 „Forum Zaburzeń Metabolicznych”

- |    |     |     |     |     |
|----|-----|-----|-----|-----|
| 1  | (A) | (B) | (C) | (D) |
| 2  | (A) | (B) | (C) | (D) |
| 3  | (A) | (B) | (C) | (D) |
| 4  | (A) | (B) | (C) | (D) |
| 5  | (A) | (B) | (C) | (D) |
| 6  | (A) | (B) | (C) | (D) |
| 7  | (A) | (B) | (C) | (D) |
| 8  | (A) | (B) | (C) | (D) |
| 9  | (A) | (B) | (C) | (D) |
| 10 | (A) | (B) | (C) | (D) |

Uwaga!  
— Odpowiedzi należy zaznaczać poprzez zamalowanie właściwego pola czarnym lub granatowym długopisem: ●.  
Wszelkie inne znaki są niedozwolone i mogą powodować nieuznanie odpowiedzi.  
Tylko jedna odpowiedź jest prawidłowa.  
— Termin nadsyłania odpowiedzi na pytania: do 31.06.2023 r. Decyduje data stempla pocztowego.

- Mikrobiota jelitowa może prawdopodobnie brać udział w rozwoju insulinooporności poprzez:  
A. zwiększanie zapotrzebowania na insulinę;  
B. nasilanie stanu zapalnego;  
C. zwiększanie ekotopowego gromadzenia tkanki tłuszczowej;  
D. zwiększanie zapotrzebowania na glukozę.
- Który z terminów można przypisać do następującej definicji: „niestrawione składniki pożywienia, które korzystnie wpływają na organizm gospodarza poprzez stymulowanie wzrostu lub/i aktywności bakterii obecnych w jelicie grubym”?  
A. probiotyk  
B. prebiotyk  
C. psychobiotyk  
D. postbiotyk
- Które z czynników mogą modyfikować profil mikrobioty jelitowej?  
A. dieta  
B. styl życia  
C. przyjmowane leki  
D. wszystkie powyższe
- Jaka grupa drobnoustrojów wchodząca w skład mikrobioty jelitowej człowieka została dotychczas najlepiej zbadana?  
A. wirusy  
B. bakterie  
C. archeony  
D. grzyby
- Jakie są dwa najliczniejsze typy bakterii w jelicie człowieka?  
A. *Verrucomicrobia* i *Bacteroidetes*  
B. *Actinobacteria* i *Proteobacteria*  
C. *Cyanobacteria* i *Fusobacteria*  
D. *Firmicutes* i *Bacteroidetes*

Prawidłowe odpowiedzi do numeru 4/2022  
1B, 2D, 3D, 4B, 5C, 6B, 7D, 8C, 9A, 10B



