

ZUZIAK, Patrycja, ILNICKA, Natalia, ABOD, Leila, MATYJA, Daria & SADLIK, Maria. *Intestinal microbiota and obesity. Journal of Education, Health and Sport.* 2023;13(2):142-148. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.13.02.020>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/41072>
<https://zenodo.org/record/7482732>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przypisane dyscypliny naukowe: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).
© The Authors 2022;
This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.
Received: 28.11.2022. Revised: 21.12.2022. Accepted: 26.12.2022.

INTESTINAL MICROBIOTA AND OBESITY

ROLA MIKROBIOTY JELITOWEJ W PATOGENEZIE OTYŁOŚCI

Patrycja Zuziak^{1*}, Natalia Ilnicka², Leila Abod³, Daria Matyja⁴, Maria Sadlik⁵

¹T. Marciniak Lower Silesian Specialist Hospital - Emergency Medicine Centre, Fieldorfa 2, 54-049 Wrocław; pat.zuziak@gmail.com; ORCID iD: 0000-0003-3612-0349

²Regional Specialist Hospital in Wrocław, Research and Development Centre, H. Kaminski Street 73a, 51-124 Wrocław, Poland; natalia.ilnicka@outlook.com; ORCID iD: 0000-0002-7149-8534

³Jan Mikulicz-Radecki University Teaching Hospital Borowska 213, 50-556 Wrocław; leila.abood@gmail.com; ORCID iD: 0000-0002-5895-0944

⁴J. Gromkowski Regional Specialist Hospital Koszarowa 5, 51-149 Wrocław; daria.matyja@gmail.com; ORCID iD: 0000-0002-9046-7821

⁵Jan Mikulicz-Radecki University Teaching Hospital Borowska 213, 50-556 Wrocław; sadlik.maria@gmail.com; ORCID iD: 0000-0001-8255-9200

*Corresponding Author

ABSTRACT:

Introduction and purpose:

The growing number of obese people is one of the greatest problems of modern medicine. It is estimated that every 10th person is obese. It is likely that this number will grow in line with the increase in domestic production in countries of the global south. The possible causes of the disease are well known, namely, incl. excess high-calorie food, genes, endocrine diseases and some medications. Recent studies also suggest that the gut microbiome may contribute to the pathogenesis of obesity.

Description of the state of knowledge:

Microbiota is named a super organ that has the ability to evolve in response to changing conditions within the host organism. It is named so because it is made up of over 100,000 billion cells that belong to different groups of organisms. Microbiota consists of bacteria, fungi, protists, viruses and archaea. This taxonomically diverse collective plays a vital role in maintaining the homeostasis of the human body. A well-balanced intestinal flora protects the digestive tract from colonization by pathogenic microorganisms, it is also important in maintaining the integrity of the intestinal walls, is involved in the synthesis of certain vitamins and plays a role in nourishing mucosa cells. Moreover, it is known that the microflora can influence body weight, insulin sensitivity, and metabolism of certain sugars and lipids. Disturbances in the composition of the microbiome (dysbiosis) lead to an increased absorption of short-chain fatty acids, which leads to an increase in endogenous YY peptide synthesis. This protein slows down the intestinal transit and indirectly leads to increased absorption of nutrients. This predisposes to the development of obesity. The use of prebiotics, probiotics and some antibiotics reduces intestinal dysbiosis. For obese patients, it is associated with reduction of insulin resistance and decrease in blood glucose level.

Conclusions:

In the light of the available studies, it can be concluded that intestinal dysbiosis may play a role in the pathogenesis of obesity. Unfortunately, the practical application of this knowledge is not yet well documented. Therefore this topic requires further experiments and analysis.

Key words: obesity; type 2 diabetes; microbiome; short chain fatty acids; probiotics; prebiotics; gut microbiota

ABSTRAKT:

Wprowadzenie i cel pracy:

Wzrastająca liczba osób otyłych jest jednym z największych problemów współczesnej medycyny. Szacuje się, że obecnie co 10 człowiek jest otyły. Prawdopodobnie liczba ta będzie rosła, wraz z wzrostem krajowej produkcji brutto w krajach globalnego południa. Powszechnie znane są przyczyny wspomnianej choroby, mianowicie, m.in. nadmiar pożywienia wysokokalorycznego, uwarunkowania genetyczne, choroby endokrynologiczne oraz niektóre leki. Najnowsze badania sugerują również, że w patogenezie otyłości może mieć udział mikrobiom jelitowy.

Opis stanu wiedzy:

Mikrobiota powszechnie uważana jest za supernarząd, który ma zdolność do ewolucji w odpowiedzi na zmieniające się warunki wewnątrz organizmu gospodarza. Zyskała taką nazwę, ponieważ zbudowana jest z ponad 100 000 mld komórek, które należą do różnych grup organizmów. W jelitach można znaleźć bakterie, grzyby, protisty, wirusy oraz archeony. Ta zróżnicowana taksonomicznie zbiorowość jest niezbędna do zachowania homeostazy ludzkiego organizmu. Prawidłowa gatunkowo flora jelitowa chroni przewód pokarmowy przed kolonizacją przez drobnoustroje chorobotwórcze, ma znaczenie w utrzymaniu integralności ścian jelit, bierze udział w syntezie niektórych witamin oraz pełni rolę w odżywianiu komórek śluzówki. Co więcej, obecnie wiadomo, że mikroflora może wpływać na masę ciała, wrażliwość komórek na insulinę oraz metabolizm niektórych cukrów i lipidów. Zaburzenia w składzie mikrobiomu (dysbioza) prowadzą do wzrostu wchłaniania krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych, co prowadzi do zwiększenia endogennej syntezy peptydu YY. Białko to spowalnia pasaż jelitowy i pośrednio doprowadza do wzmożonego wchłaniania substancji pokarmowych. Predysponuje to do rozwoju otyłości. Stosowanie prebiotyków, probiotyków oraz niektórych antybiotyków prowadzi do zmniejszenia dysbiozy jelitowej. U pacjentów z otyłością związane jest to ze spadkiem insulinooporności i obniżeniem poziomu glukozy we krwi.

Wnioski:

W świetle dostępnych badań można stwierdzić, że dysbioza jelitowa może mieć znaczenie w patogenezie otyłości. Niestety zastosowanie praktyczne tej wiedzy nie jest jeszcze dobrze udokumentowane, dlatego temat ten wymaga dalszych doświadczeń i analiz.

Key words: obesity; type 2 diabetes; microbiome; short chain fatty acids; probiotics; prebiotics; gut microbiota

MIKROBIOM

Istota ludzka, już w trakcie porodu, zostaje skolonizowana przez przeróżne bakterie, archeony, grzyby, protisty i wirusy. Zbiorowość ta opisywana jest wspólną nazwą „mikrobiota” (1). Najbardziej zróżnicowany i skomplikowany mikrobiom kolonizuje nabłonkową powierzchnię jelita grubego, a najmniej liczny występuje w żołądka, gdzie niskie pH nie sprzyja rozwojowi mikroorganizmów (2). Górna część przewodu pokarmowego skolonizowana jest przez bakterie tlenowe, natomiast część dolna zamieszkiwana jest głównie przez bakterie beztlenowe. Skład tej zbiorowości determinowany jest przez geny gospodarza, dietę oraz czynniki środowiska (3).

Bakterie zamieszkujące jelito grube należą do pięciu głównych grup: *Firmicutes* (głównie *Clostridium*, *Eubacterium*, *Faecalibacterium*), *Bacteroidetes* (głównie *Alistipes*, *Bacteroides*, *Parabacteroides*, *Prevotella*), *Actinobacteria* (*Bifidobacterium*), *Proteobacteria* (głównie *Escherichia coli*), *Verrucomicrobia* (*Akkermansia*) i *Fusobacteria*; przy czym dominują bakterie należące do dwóch pierwszych wymienionych typów (4). Skład mikrobiomu nie jest stały a ulega ciągłym zmianom, dostosowując się do ewoluujących warunków (1,2,4–10). W literaturze nadorganizm tworzony przez gospodarza i kolonizujące go organizmy symbiotyczne nazywany jest „holobiontem” aby zwrócić uwagę na zależność każdej ze składowych od siebie nawzajem (11).

Funkcje mikrobiomu jelitowego dzieli się zwyczajowo na 3 główne grupy:

1. Funkcja troficzna – mikrobiom jelitowy stymuluje proliferację i specjalizację nabłonka wyścielającego jelita oraz reguluje liczebność populacji śród nabłonkowych limfocytów. Obszary o wzmożonym zagęszczeniu mikroflory bakteryjnej charakteryzują się zwiększoną liczebnością i długością kosmków jelitowych (7,12–14).
2. Funkcja ochronna – mikroflora bakteryjna wzmacnia integralność nabłonka jelit poprzez stymulowanie produkcji połączeń międzykomórkowych. Dodatkowo bakterie te związane są ze zwiększeniem produkcji mucyn i wytwarzaniem przeciwciał sekrecyjnych i peptydów o właściwościach przeciwbakteryjnych. Mikroflora wpływa również na liczebność i skład populacji limfocytów przebywających w układzie chłonnym jelit. Każdy z tych procesów jest częścią składową zjawiska nazwanego „ignorancją immunologiczną”, dzięki któremu mikrobiom jelitowy nie jest zwalczany przez układ odpornościowy gospodarza (2,7,10,12,13,15). Co istotne, bakterie jelitowe pokrywając powierzchnię jelit zapobiegają kolonizacji przewodu pokarmowego przez bakterie patogenne mogące ulegać adhezji do powierzchni śluzówki (7).
3. Funkcja metaboliczna – mikroorganizmy zamieszkujące jelito są zdolne do rozkładu węglowodanów złożonych do cukrów prostych i krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych, co zapewnia gospodarzowi dodatkowe źródło energii; szacuje się, że może to być aż 10% wymaganego dziennego zapotrzebowania kalorycznego (7–10,12–14). Dodatkowo flora bakteryjna pełni ważną rolę w syntezie witaminy K oraz niektórych witamin z grupy B, w krążeniu kwasów żółciowych i transformacji mutagennych karcynogenów (2,4–7).

OTYŁOŚĆ

Otyłość jest bardzo poważną chorobą metaboliczną, na którą zapadalność wzrasta na przestrzeni ostatnich lat (13,16). Według przewidywań do 2030 roku 1 na 2 osoby zamieszkujące Stany Zjednoczone będzie otyła (14). Definiowana jest jako nadmierna akumulacja lub nieprawidłowe rozmieszczenie tkanki tłuszczowej w ciele – taki opis lepiej oddaje istotę choroby niż odniesienie się wyłącznie do wartości BMI (Body Mass Index) (6,7,12,13). Jest to choroba, która pociąga za sobą negatywne skutki dla zdrowia fizycznego jak i psychicznego (17). Otyłość charakteryzuje się występowaniem w ciele stanu zapalnego, który zapoczątkowany i podtrzymywany jest przez interleukiny IL-6, IL-1, IL-8 oraz TNF- α (czynnik martwicy nowotworów α), produkowane przez komórki tkanki tłuszczowej (adipocyty) oraz makrofagi (14). Nadmierny poziom tych protein prowadzi do trwałego zwiększenia we krwi chorego stężenia białek ostrej fazy takich jak CRP (c-reactive

protein) (14). Przekłada się to na niepotrzebne pobudzenie procesów związanych ze stanem zapalnym. Wzrasta ryzyko chorób mający tło zakrzepowe, zaburzeń metabolizmu glukozy, chorób mikro- i makronaczyniowych (4).

MIKROBIOM A GOSPODARZ – KRUCHY SOJUSZ

Układ odpornościowy i mikrobiom jelitowy są od siebie oddzielone przez błonę śluzową jelit. Dzięki owej cienkiej barierze, oba układy nie wchodzą ze sobą w interakcje bardziej niż jest to potrzebne do zachowania homeostazy organizmu. Jednakże, każda zmiana składu gatunkowego mikrobiomu jelitowego (dysbioza) może skutkować zachwianiem równowagi i promocją procesów patologicznych. Mikrobiom jelitowy oraz jego konkretne metabolity wpływają na pracę układu odpornościowego na wielu poziomach. Po pierwsze, interakcja między obiema strukturami odbywa się za pomocą TLRs (Toll-like receptors). Ich pośrednictwo związane jest z procesami różnicowania komórek układu odpornościowego, równowagą między limfocytami T pomocniczymi a limfocytami T cytotoksycznymi, szczelnością błony śluzowej jelit oraz produkcją śluzu jelitowego (8,9,17). Dodatkowo bakterie jelitowe mają zdolność do modulowania procesów ekspresji genów gospodarza za pośrednictwem microRNA – są to krótkie sekwencje niekodujące, które wyciszają ekspresję genów. Bakterie wykorzystują microRNA do wpływania na geny gospodarza, które związane są z procesami autofagii jelitowej, proliferacją komórek nabłonkowych jelit, różnicowaniem limfocytów T a nawet z produkcją interleukin (18).

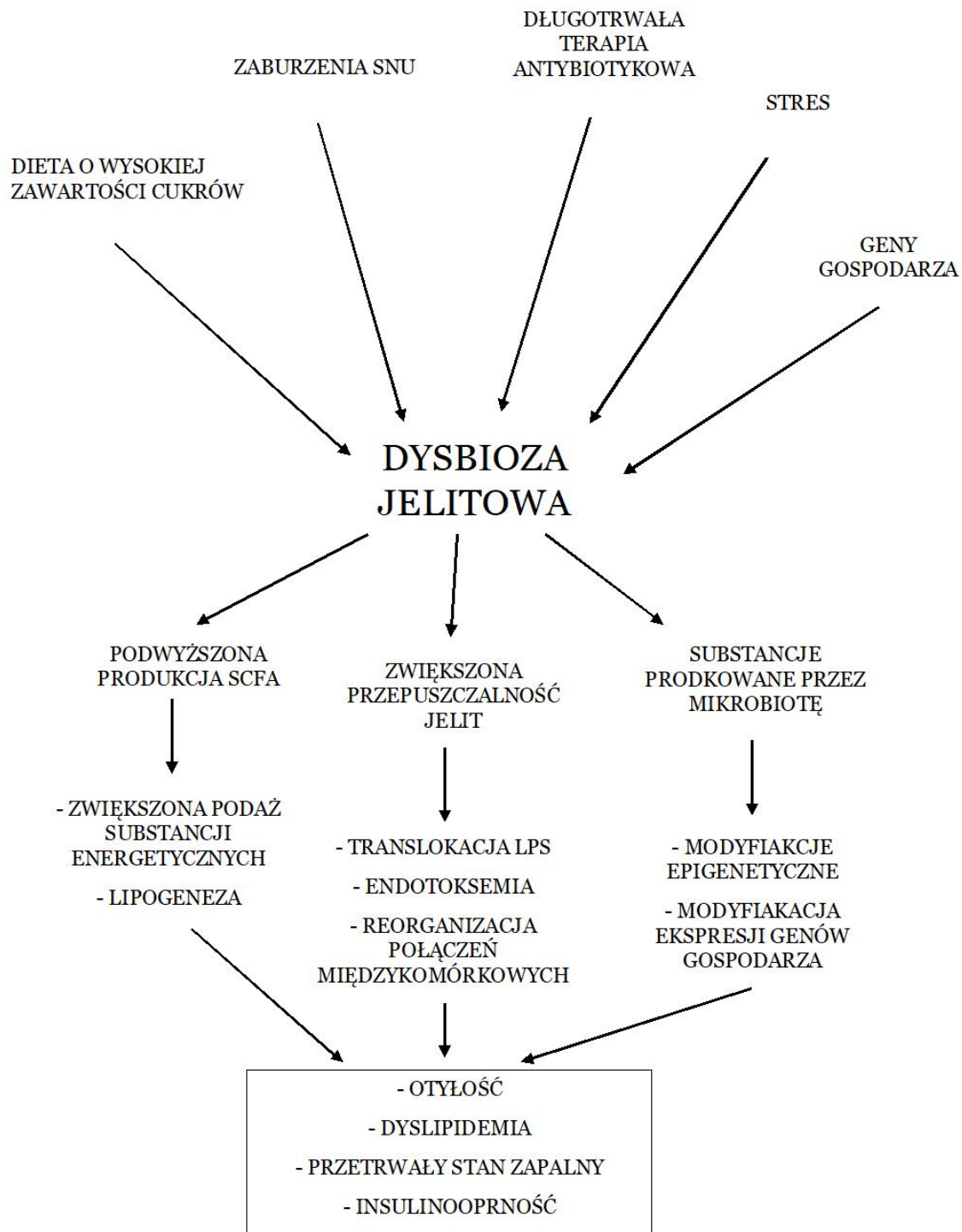
MIKROBIOM A OTYŁOŚĆ I ZABURZENIA GOSPODARKI ENERGETYCZNEJ

W czasie dysbiozy bariera jelitowa jest nieszczelna, co skutkuje dyfuzją metabolitów bakteryjnych takich jak LPS (lipopolisacharyd bakteryjny – endotoksyna będąca składnikiem ściany komórkowej bakterii gram-ujemnych oraz cyjanobakterii zamieszkujących przewód pokarmowy) do krwioobiegu, pobudzając tym samym układ odpornościowy i zapoczątkowując procesy zapalne, które biorą udział w rozwoju otyłości i insulinooporności. Dzieje się tak, ponieważ LPS jest silnym antygenem należącym do klasy tzw. superantygenów powodujących masowe pobudzenie aktywności komórek układu odpornościowego (19). Gdy mikrobiom jelitowy jest dobrze zbalansowany, w jego skład wchodzi bakterie o właściwościach przeciwzapalnych np. *Akkermansia muciniphila* i *Faecalibacterium prausnitzii*. Bakterie te przyjmują funkcje ligandów dla receptorów TL eksponowanych na powierzchni jelita. Aktywacja tego receptora skutkuje promocją procesów prowadzących do nadekspresji połączeń ścisłych między komórkami nabłonka jelitowego. Zmniejsza to przenikanie LPS i hamuje całą związaną z tym kaskadę reakcji układu odpornościowego (9).

Choroby metaboliczne, takie jak otyłość, są związane z obniżeniem różnorodności gatunkowej jelitowego mikrobiomu; u osób otyłych spada poziom bakterii typu *Bacteroidetes* w stosunku do *Firmicutes* (7). Co istotne, spadek masy ciała prowadzi do odwrócenia się podanej zależności i wzrostu liczebności populacji *Bacteroidetes* (4,7,12,20,21). Jest to ważne ponieważ bakterie typu *Firmicutes* zapewniają dodatkowe substancje energetyczne organizmowi gospodarza, co według niektórych autorów, może być związane z promowaniem wzrostu masy ciała przez zmienioną chorobą mikrobiom (7). Dodatkowo warte zaznaczenia jest to, że u pacjentów po operacjach bariatrycznych samoistnie odtwarza się prawdopodobnie korzystny stosunek *Firmicutes* do *Bacteroidetes* (7,10). Jednakże, nie każda praca naukowa udowadnia wpływ spadku masy ciała na skład mikrobiomu. Wg autorów badania z 2018 roku przeprowadzanego na 30 dzieciach, nie wykazano przytoczonych zmian w badanej populacji – autorzy stwierdzili, że zmiany różniły się międzyosobniczo i nie wiązały się ze specyficznym trendem lub prawidłowością (10). Należy jednak zaznaczyć, że testy udowadniają, że osoby otyłe charakteryzują się mniejszą różnorodnością genetyczną bakterii rezydualnych, co dodatnio koreluje z podwyższonym poziomem insuliny w krwioobiegu, nieprawidłowym wskaźnikiem HOMA, insulinoopornością tkanek, nieprawidłowym stężeniem wolnych kwasów tłuszczowych oraz zawyżonym poziomem trójglicerydów w osoczu (15). Każdy z tych czynników osobno, jak i analizowane razem, są związane z patogenezą otyłości i mogą ulegać poprawie wraz z modyfikacją składu mikrobioty jelitowej (16).

Bakterie jelitowe mają zdolność do produkcji enzymów umożliwiających trawienie związków nie rozkładanych przez organizm ludzki (22–26). Produkty przeprowadzanej przez mikrobiom fermentacji wchłaniane są do krwioobiegu – w takiej formie nazywane są SCFA i są to głównie octan, propionian i maślan, które mogą być wykorzystywane do syntezy glukozy i lipidów (27). Zależnie od składu bakteryjnego mikrobiomu SCFA dostarczają do około 200 kcal dziennie gospodarzowi (7). Bardziej niż sam ładunek kaloryczny SCFA ważniejsza jest ich funkcja regulacyjna. Są one wykorzystywane przez komórki nabłonkowe jelit jako źródło energetyczne, dodatkowo SCFA modulują ich proliferację i różnicowanie w wyspecjalizowane subpopulacje np. komórki endokryne (11). Ponadto, SCFA wiążą się z receptorem pobudzającym białko G 41 aktywując go. Stymuluje to wydzielanie peptydu YY, którego zadaniem jest spowalnianie pracy jelit. Perystaltyka jelit pod jego wpływem ulega zwolnieniu, zwiększa się wchłanianie związków energetycznych ze światła pokarmowego, co obecnie jest analizowane pod kątem wpływu na rozwój choroby otyłościowej.

Schemat 1. Podsumowanie wpływu czynników modyfikujących skład mikrobiomu jelitowego na metabolizm gospodarza [na podstawie (28)].



ŚWIADOME MODYFIKACJE MIKROBIOMU JAKO CEL TERAPEUTYCZNY

Według definicji zaproponowanej w 2001 przez FAO (the Food and Agriculture Organization) probiotyki to żywe mikroorganizmy, które wprowadzone do ciała gospodarza w odpowiedniej dawce działają na jego korzyść (29). Organizmy zawarte w probiotykach współzawodniczą z patogenami, ograniczając ich adhezję do powierzchni nabłonka jelitowego. Dodatkowo produkują liczne antybakteryjne substancje, takie jak wcześniej opisane SCFA, regulują integralność nabłonka, stymulują motorykę przewodu pokarmowego, hamują procesy zapalne oraz stymulują wytwarzanie śluzu (5). Wszystkie te funkcje sprawiają, że stosowanie niektórych szczepów bakteryjnych ma udowodniony korzystny wpływ na zdrowie człowieka – redukuje zapalenie tkanek, endotoksemie, zmniejszają proliferację komórek tłuszczowych, obniżają masę ciała i poziom leptyny oraz zapotrzebowanie kaloryczne (12,30).

Prebiotyki to krótkołańcuchowe węglowodany, które nie są trawione przez ludzkie enzymy trawienne. Wykorzystywane są one przez bakterie komensale jako źródło energii. Uważa się, że stymulują wzrost populacji *Lactobacilli* i *Bifidobacteria*, co przekłada się na zwiększenie absorpcji niektórych jonów metali, zwiększoną produkcję SCFA, supresję wzrostu bakterii chorobotwórczych, uszczelnienie błony jelit, zwiększenie produkcji przeciwciał klasy IgA oraz modulację ekspresji cytokin prozapalnych. Prebiotyki mogą być używane jako dodatek do probiotyków aby potęgować efekt ich działania (5).

Badania wskazują na prawdopodobny korzystny wpływ stosowania probiotyków i prebiotyków na masę ciała, obwód bioder, BMI, rozmieszczenie tkanki tłuszczowej, profil lipidowy oraz przewlekły stan zapalny (2,3,5,12,29–31).

Wykazano, że stosowanie antybiotyków opóźnia wystąpienie i zmniejsza zachorowalność na cukrzycę typu 1 u mysich modeli tej choroby (1). Podobny efekt zaobserwowano u myszy chorujących na cukrzycę typu 2. Gdy poddano je działaniu mieszanki antybiotyków, zmniejszył się u nich poziom glukozy, poprawiła się insulinooporność ich tkanek i masa ciała uległa redukcji. Przytoczone efekty można tłumaczyć obniżeniem stężenia LPS (lipopolisacharyd) we krwi modeli. LPS uwalniany jest do krwi gospodarza przez bakterie jelitowe i zastosowanie terapii antybiotykowej, może skutkować redukcją populacji bakterii i spadkiem produkcji LPS (8,9). Jest to istotne, ponieważ wraz ze wzrostem poziomu LPS we krwi wzrastają markery stanu zapalnego w ciele, co może być powiązane z występowaniem chorób o podłożu zapalnym (9). Jednakże należy zauważyć, że u dzieci poddanych długotrwałej terapii antybiotykowej wykazano spadek liczebności *Bifidobacterium* i *Akkermansia* w jelitach, co było skorelowane ze zwiększonym ryzykiem rozwoju otyłości i neutralizowaniem korzystnego efektu karmienia piersią (32,33). Podobny efekt wykazano u dorosłych poddanych długotrwałej terapii doksycykliną – pacjenci stosujący ten antybiotyk przybrali na wadze oraz w ich mikrobiomie ubył *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, i *Lactobacillus* (34).

Mikrobiota niemowląt karmionych piersią charakteryzuje się zwiększonym odsetkiem bakterii typu *Bifidobacteria*, co ma udokumentowany korzystny wpływ na redukcję ryzyka wystąpienia nadwagi oraz otyłości w późniejszym wieku (35,36). Dzieci urodzone przez cięcie cesarskie wykazują obniżony poziom *Bifidobacteria* w jelitach oraz podwyższone stężenie immunoglobulin we krwi, w porównaniu do rówieśników urodzonych w sposób naturalny, aż do 3 miesiąca życia (37). Wskazuje to, że na skład mikrobioty jelitowej wpływa droga porodu, dlatego ewentualne decyzje o porodzie zabiegowym powinny być podejmowane z dużą rozważą i świadomością ewentualnych konsekwencji (38).

W 2013 roku przeprowadzono badanie polegające na przeszczepieniu mikrobioty jelitowej, od dzieci chorujących na kwashiorkor, mysim modelom z genetyczną predyspozycją do rozwoju otyłości. Okazało się, że myszy te charakteryzowały się mniejszym przyrostem masy ciała niż w grupie, w której gryzoniom przeszczepiono florę dzieci zdrowych, co wskazuje na wpływ czynników środowiska na skład mikroflory, jak i również obrazuje możliwy wpływ mikroflory bakteryjnej na metabolizm gospodarza (28).

Badanie przeprowadzone w 2016 roku na mysich modelach wskazuje, że ćwiczenia fizyczne prowadzą do wzrostu populacji bakterii *Faecalibacterium prausnitzii*, *Clostridium* spp., *Allobaculum* spp., co przekłada się na zmniejszenie stanu zapalnego występującego w jelitach w stosunku do gryzoni, które nie podlegały ćwiczeniom fizycznym (39). Podobnemu doświadczeniu poddano sportowców oraz osoby otyłe i okazało się, że podobnie jak u myszy, sportowcy charakteryzowali się mniejszym stanem zapalnym w obrębie jelit oraz zwiększoną różnorodnością genetyczną mikrobioty (40).

Okazuje się, że zwiększony poziom stresu u ludzi prowadzi do dysbiozy jelitowej, co objawia się podwyższonym poziomem produkcji immunoglobulin i cytokin prozapalnych (41). Podobny efekt wykazano w badaniu prowadzonym na zwierzęcym modelu (42). Natomiast przywrócenie równowagi mikrobiologicznej następuje po ustabilizowaniu i zmniejszeniu poziomu stresu (43). Jednym z popularnych stresorów działających na ciało człowieka jest obniżony poziom snu. Okazuje się, że osoby cierpiące z powodu niewystarczającego czasu trwania snu charakteryzują się dysbiozą jelitową, podwyższonym poziomem cytokin prozapalnych we krwi oraz zwiększoną masą ciała (20,44). Przywrócenie zdrowego czasu trwania snu reguluje przytoczone nieprawidłowe parametry (45,46). Nie jest to jednak potwierdzone w każdym badaniu; autorzy badania z 2017 roku zaprzeczają wpływowi snu na skład mikrobioty bądź jej aktywność (47).

O ile modyfikacja całego mikrobiomu jelitowego pełni niejasną rolę w leczeniu chorób metabolicznych, to wprowadzenie do jelit konkretnych gatunków bakterii może mieć pozytywny wpływ na gospodarkę energetyczną organizmu. Najlepszym przykładem będzie tu *Akkermansia muciniphila* – gatunek saprobiontycznej bakterii, której obecność spada u osób otyłych, a wprowadzenie do diety u otyłych myszy prowadzi do zmniejszenia poziomu krążących we krwi cytokin prozapalnych, co skutkuje polepszeniem gospodarki glukozy organizmu (21). Co warte zaznaczenia, zaobserwowano wzrost populacji tej bakterii u myszy karmionych produktami o wyższej zawartości błonnika (21). Kolejną bakterią pozytywnie wpływającą na poziom glukozy we krwi i gospodarkę energetyczną organizmu jest *Prevotella copri*. Zaobserwowano, że bakteria ta jest głównym producentem kwasu bursztynowego w odpowiedzi na karmienie myszy produktami bogatymi w błonnik (21). Właśnie produkcją kwasu bursztynowego tłumaczy się jej korzystny wpływ na homeostazę energetyczną ciała (13,15,21).

KONKLUZJE:

1. Rola mikrobioty jelitowej pozostaje niejasna w patogenezie chorób metabolicznych, w tym otyłości (4,6,10,14–17,48,49).
2. Nie uwodniono jednoznacznego korzystnego wpływu modyfikacji składu mikroflory jelitowej na gospodarkę energetyczną u ludzi (4,6,10,14–17,23–26,48,49).
3. Znane są pojedyncze przykłady korzystnych modyfikacji terapeutycznych ludzkiego mikrobiomu (2,4–6,10,14–17,23–26,48,49).
4. W świetle dostępnych badań można stwierdzić, że dysbioza jelitowa może mieć znaczenie w patogenezie otyłości. Niestety zastosowanie praktyczne tej wiedzy nie jest jeszcze dobrze udokumentowane, dlatego temat ten wymaga dalszych doświadczeń i analiz.

BIBLIOGRAFIA:

1. Claesson MJ, Cusack S, O'Sullivan O, Greene-Diniz R, De Weerd H, Flannery E, et al. Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2011 Mar 15 [cited 2022 Nov 20];108(SUPPL. 1):4586–91. Available from: <https://www.pnas.org/doi/abs/10.1073/pnas.1000097107>
2. Nawrocka M, Szulińska M, Bogdański P. Rola mikroflory jelitowej w patogenezie i leczeniu otyłości oraz zespołu metabolicznego. *Forum Zaburzeń Metab* [Internet]. 2015;6(3):95–102. Available from: https://journals.viamedica.pl/forum_zaburzen_metabolicznych/article/view/44020/33731%0Ahttps://journals.viamedica.pl/forum_zaburzen_metabolicznych/article/view/44020
3. Tsai YL, Lin TL, Chang CJ, Wu TR, Lai WF, Lu CC, et al. Probiotics, prebiotics and amelioration of diseases. *J Biomed Sci* [Internet]. 2019 Jan 4 [cited 2022 Nov 21];26(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30609922/>
4. Blaut M. Gut microbiota and energy balance: Role in obesity. *Proc Nutr Soc* [Internet]. 2015 Aug 21 [cited 2022 Nov 20];74(3):227–34. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/proceedings-of-the-nutrition-society/article/gut-microbiota-and-energy-balance-role-in-obesity/7D68A28E4810FE35ED5EB6A5C812C203>
5. Martyniak A, Medyńska-Przęczek A, Wędrychowicz A, Skoczeń S, Tomasik PJ. Prebiotics, Probiotics, Synbiotics, Paraprobiotics and Postbiotic Compounds in IBD. *Biomolecules* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 Nov 21];11(12). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34944546/>
6. Ostrowska L, Marlicz W. Transplantacja mikroflory jelitowej w leczeniu otyłości i zaburzeń metabolicznych — metoda nadal ryzykowna i niepotwierdzona wynikami badań klinicznych. *Forum Zaburzeń Metab*. 2013;4(4):161–9.
7. Pokrzywnicka P, Gumprecht J, Miejski Z, Zabrze S, Klinika Chorób Wewnętrznych K, Nefrologii D. Mikrobiota i jej związek z cukrzycą typu 2 i otyłością. *Diabetol Prakt* [Internet]. 2016;2(5):190–9. Available from: https://journals.viamedica.pl/diabetologia_praktyczna/article/view/50541/38619%0Ahttps://journals.viamedica.pl/diabetologia_praktyczna/article/view/50541
8. Fenneman AC, Weidner M, Chen LA, Nieuwdorp M, Blaser MJ. Antibiotics in the pathogenesis of diabetes and inflammatory diseases of the gastrointestinal tract. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2022 [cited 2022 Nov 20]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36258032/>
9. Mousa WK, Chehadeh F, Husband S. Microbial dysbiosis in the gut drives systemic autoimmune diseases. *Front Immunol* [Internet]. 2022 Oct 20 [cited 2022 Nov 20];13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36341463/>
10. Hollister EB, Foster BA, Dahdouli M, Ramirez J, Lai Z. Characterization of the Stool Microbiome in Hispanic Preschool Children by Weight Status and Time. *Child Obes* [Internet]. 2018 [cited 2022 Nov 20];14(2):122–30. Available from: www.drive5.com
11. Martin-Gallausiaux C, Marinelli L, Blottière HM, Larraufie P, Lapaque N. Sefa: Mechanisms and functional importance in the gut. *Proc Nutr Soc*. 2021;80(1):37–49.
12. Abenavoli L, Scarpellini E, Colica C, Boccuto L, Salehi B, Sharifi-Rad J, et al. Gut microbiota and obesity: A role for probiotics. *Nutrients* [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2022 Nov 21];11(11). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31703257/>
13. Żak-Gołąb A, Olszanecka-Glinianowicz M, Kocełak P, Chudek J. The role of gut microbiota in the pathogenesis of obesity. *Postepy Hig Med Dosw*. 2014;68:84–90.
14. Purdy JC, Shatzel JJ. The hematologic consequences of obesity. *Eur J Haematol*. 2021 Mar 1;106(3):306–19.
15. Heiss CN, Olofsson LE. Gut Microbiota-Dependent Modulation of Energy Metabolism. *J Innate Immun* [Internet]. 2018 [cited 2022 Nov 20];10(3):163–71. Available from: www.karger.com/jin
16. Liu H, Hu C, Zhang X, Jia W. Role of gut microbiota, bile acids and their cross-talk in the effects of bariatric surgery on obesity and type 2 diabetes. *J Diabetes Investig*. 2018 Jan 1;9(1):13–20.
17. Wachsmuth HR, Weninger SN, Duca FA. Role of the gut–brain axis in energy and glucose metabolism. *Exp Mol Med* [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2022 Nov 20];54(4):377–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35444444/>
18. Singh N, Shirdel EA, Waldron L, Zhang RH, Jurisica I, Comelli EM. The murine caecal microRNA signature depends on the presence of the endogenous microbiota. *Int J Biol Sci* [Internet]. 2011 Dec 19 [cited 2022 Nov 20];8(2):171–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/213248702/>
19. Kim M, Lee SW, Kim J, Shin Y, Chang F, Kim JM, et al. LPS-induced epithelial barrier disruption via hyperactivation of CACC and ENaC. *Am J Physiol Cell Physiol* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2022 Nov 20];320(3):C448–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33471620/>
20. Askarova S, Umbayev B, Masoud AR, Kaiyrykzy A, Safarova Y, Tsoy A, et al. The Links Between the Gut Microbiome, Aging,

- Modern Lifestyle and Alzheimer's Disease. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2020 Mar 18 [cited 2022 Nov 26];10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32257964/>
21. Mithieux G. Gut Microbiota and Host Metabolism: What Relationship. *Neuroendocrinology* [Internet]. 2018 [cited 2022 Nov 20];106(4):352–6. Available from: www.karger.com/nen
 22. Aragón-Vela J, Solis-Urra P, Ruiz-Ojeda FJ, Álvarez-Mercado AI, Olivares-Arancibia J, Plaza-Diaz J. Impact of exercise on gut microbiota in obesity. *Nutrients* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2022 Nov 26];13(11). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34836254/>
 23. Liu BN, Liu XT, Liang ZH, Wang JH. Gut microbiota in obesity. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2021 Jul 7 [cited 2022 Nov 26];27(25):3837–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34321848/>
 24. Gomes AC, Hoffmann C, Mota JF. The human gut microbiota: Metabolism and perspective in obesity. *Gut Microbes* [Internet]. 2018 Jul 4 [cited 2022 Nov 26];9(4):308–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29667480/>
 25. Saad MJA, Santos A, Prada PO. Linking gut microbiota and inflammation to obesity and insulin resistance. *Physiology* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2022 Nov 26];31(4):283–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27252163/>
 26. de Clercq NC, Groen AK, Romijn JA, Nieuwdorp M. Gut microbiota in obesity and undernutrition. *Adv Nutr* [Internet]. 2016 [cited 2022 Nov 26];7(6):1080–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28140325/>
 27. Verhaar BJH, Prodan A, Nieuwdorp M, Muller M. Gut microbiota in hypertension and atherosclerosis: A review. *Nutrients* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2022 Nov 20];12(10):1–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33003455/>
 28. Cuevas-Sierra A, Ramos-Lopez O, Riezu-Boj JI, Milagro FI, Martinez JA. Diet, Gut Microbiota, and Obesity: Links with Host Genetics and Epigenetics and Potential Applications. *Adv Nutr* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2022 Nov 21];10(suppl_1):S17–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30721960/>
 29. Simon E, Călinoiu LF, Mitrea L, Vodnar DC. Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics: Implications and Beneficial Effects against Irritable Bowel Syndrome. *Nutrients* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2022 Nov 21];13(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34203002/>
 30. Cerdó T, García-Santos JA, Bermúdez MG, Campoy C. The Role of Probiotics and Prebiotics in the Prevention and Treatment of Obesity. *Nutrients* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2022 Nov 21];11(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30875987/>
 31. da Silva ST, dos Santos CA, Bressan J. Intestinal microbiota; relevance to obesity and modulation by prebiotics and probiotics. *Nutr Hosp* [Internet]. 2013 [cited 2022 Nov 21];28(4):1039–48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23889619/>
 32. Korpela K, Salonen A, Virta LJ, Kekkonen RA, De Vos WM. Association of early-life antibiotic use and protective effects of breastfeeding: Role of the intestinal microbiota. *JAMA Pediatr* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2022 Nov 26];170(8):750–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27294842/>
 33. Korpela K, Zijlmans MAC, Kuitunen M, Kukkonen K, Savilahti E, Salonen A, et al. Childhood BMI in relation to microbiota in infancy and lifetime antibiotic use. *Microbiome*. 2017;5(1).
 34. Angelakis E, Million M, Kankoe S, Lagier JC, Arrougom F, Giorgi R, et al. Abnormal weight gain and gut microbiota modifications are side effects of long-term doxycycline and hydroxychloroquine treatment. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2014 [cited 2022 Nov 26];58(6):3342–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24687497/>
 35. Forbes JD, Azad MB, Vehling L, Tun HM, Konya TB, Guttman DS, et al. Association of Exposure to Formula in the Hospital and Subsequent Infant Feeding Practices With Gut Microbiota and Risk of Overweight in the First Year of Life. *JAMA Pediatr* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2022 Nov 26];172(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29868719/>
 36. Armstrong J, Reilly JJ. Breastfeeding and lowering the risk of childhood obesity. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2002 Jun 8 [cited 2022 Nov 26];359(9322):2003–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12076560/>
 37. Rutayisire E, Huang K, Liu Y, Tao F. The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: a systematic review. 2016;
 38. Rey-Mariño A, Francino MP. Nutrition, Gut Microbiota, and Allergy Development in Infants. *Nutrients* [Internet]. 2022 Oct 1 [cited 2022 Nov 26];14(20). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36297000/>
 39. Campbell SC, Wisniewski PJ, Noji M, McGuinness LR, Häggblom MM, Lightfoot SA, et al. The Effect of Diet and Exercise on Intestinal Integrity and Microbial Diversity in Mice. *PLoS One* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2022 Nov 26];11(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26954359/>
 40. Clarke SF, Murphy EF, O'Sullivan O, Lucey AJ, Humphreys M, Hogan A, et al. Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity. *Gut* [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2022 Nov 26];63(12):1913–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25021423/>
 41. Karl JP, Margolis LM, Madslie EH, Murphy NE, Castellani JW, Gundersen Y, et al. Changes in intestinal microbiota composition and metabolism coincide with increased intestinal permeability in young adults under prolonged physiological stress. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2022 Nov 26];312(6):G559–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28336545/>
 42. Maslanik T, Tannura K, Mahaffey L, Loughridge AB, Beninson L, Ursell L, et al. Commensal bacteria and MAMPs are necessary for stress-induced increases in IL-1 β and IL-18 but not IL-6, IL-10 or MCP-1. *PLoS One* [Internet]. 2012 Dec 7 [cited 2022 Nov 26];7(12). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23236381/>
 43. Clark A, Mach N. Exercise-induced stress behavior, gut-microbiota-brain axis and diet: A systematic review for athletes. *J Int Soc Sports Nutr*. 2016;13(1).
 44. Smith RP, Easson C, Lyle SM, Kapoor R, Donnelly CP, Davidson EJ, et al. Gut microbiome diversity is associated with sleep physiology in humans. *PLoS One* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2022 Nov 26];14(10). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31589627/>
 45. Anderson JR, Carroll I, Azcarate-Peril MA, Rochette AD, Heinberg LJ, Peat C, et al. A preliminary examination of gut microbiota, sleep, and cognitive flexibility in healthy older adults. *Sleep Med* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2022 Nov 26];38:104–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29031742/>
 46. Benedict C, Vogel H, Jonas W, Woting A, Blaut M, Schürmann A, et al. Gut microbiota and glucometabolic alterations in response to recurrent partial sleep deprivation in normal-weight young individuals. *Mol Metab* [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2022 Nov 26];5(12):1175–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27900260/>
 47. Zhang SL, Bai L, Goel N, Bailey A, Jang CJ, Bushman FD, et al. Human and rat gut microbiome composition is maintained following sleep restriction. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2017 Feb 21 [cited 2022 Nov 26];114(8):E1564–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28179566/>
 48. Liu H, Hu C, Zhang X, Jia W. Role of gut microbiota, bile acids and their cross-talk in the effects of bariatric surgery on obesity and type 2 diabetes. *J Diabetes Investig* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2022 Nov 20];9(1):13. Available from: [/pmc/articles/PMC5754516/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28179566/)
 49. Aw W, Fukuda S. Understanding the role of the gut ecosystem in diabetes mellitus. *J Diabetes Investig* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2022 Nov 20];9(1):5–12. Available from: [/pmc/articles/PMC5754518/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28179566/)