

REDAKCJA  
AGNIESZKA DECYK  
MAJA KSIĘŻOPOLSKA  
RAFAŁ STACHYRA

# DIETETYKA I MEDYCYNA - WYBRANE PROBLEMY

ARCHAEGRAPH  
*Wydawnictwo Naukowe*



DIETETYKA I MEDYCINA -  
WYBRANE PROBLEMY

REDAKCJA

AGNIESZKA DECYK  
MAJA KSIĘŻOPOLSKA  
RAFAŁ STACHYRA



REDAKCJA  
AGNIESZKA DECYK  
MAJA KSIĘŻOPOLSKA  
RAFAŁ STACHYRA

# DIETETYKA I MEDYCYNA - WYBRANE PROBLEMY

ARCHAEGRAPH  
*Wydawnictwo Naukowe*

REDAKCJA:

PRZEWODNICZĄCA KOMITETU REDAKCYJNEGO: AGNIESZKA DECYK

WICEPRZEWODNICZĄCA KOMITETU REDAKCYJNEGO: MAJA KSIĘŻOPOLSKA

SEKRETARZ: RAFAŁ STACHYRA

REDAKCJA TECHNICZNA:

DR ANNA GÓRSKA

ALEKSANDRA JANCZAK

MAŁGORZATA BUDNIK-MINIERSKA

DAWID KOBYLAŃSKI

RECENZJA

DR MARIOLA BARTUSEK

DR INŻ. RAFAŁ ŚPIEWAK

DR INŻ. MIŁOSZ ZARZEWIAŁY

KOREKTA REDAKTORSKA I SKŁAD

KAROL ŁUKOMIAK

PROJEKT OKŁADKI

KAROL ŁUKOMIAK

© COPYRIGHT BY AUTHORS & ARCHAEGRAPH

ISBN: 978-83-67527-16-3

Wersja elektroniczna dostępna na stronie internetowej wydawcy:

[www.archaeograph.pl](http://www.archaeograph.pl)

ARCHAEGRAPH  
*Wydawnictwo Naukowe*

ŁÓDŹ, WRZESIEŃ 2022

# SPIS TREŚCI

<b>Wstęp</b> .....	7
Emilia Majewska <b>Amigdalina i kwas elagowy – lek czy mit?</b> .....	9
Paweł Kmiecikowski <b>Przedstawienie koncepcji One Health na przykładzie antybiotykooporności</b> .....	21
Gabriela Gryłowska <b>Zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne - powszechne zaburzenie psychiczne o wieloczynnikowym podłożu</b> .....	37
Witold Zardzewiały <b>Dysbioza mikrobioty jelitowej w nieswoistych zapaleniach jelit</b> .....	47
Damian Dyńka, Katarzyna Kowalcze <b>Wpływ diety ketogennej na glikemię i wartości ciał ketonowych w moczu</b> .....	63
Witold Zardzewiały <b>Rola mikrobioty jelitowej w encefalopatii wątrobowej u pacjentów z marskością wątroby</b> .....	79



## WSTĘP

Rozwój nauki pozwala na coraz bardziej dogłębne zrozumienie istoty funkcjonowania ludzkiego organizmu, począwszy od, zdawałoby się, prozaicznych jego aspektów takich jak odpowiednie żywienie, kończąc na sferze psychicznej człowieka. Następnym poznawania naszej fizjologii stał się rozwój medycyny, która wciąż potrafi stawiać przed człowiekiem więcej pytań, niż odpowiedzi.

Niniejsza praca obejmuje zagadnienia dotyczące zdrowia człowieka, w szczególności żywienia i zaburzeń ze strony przewodu pokarmowego, a także te dotyczące współczesnych metod leczenia i wynikających z nich korzyści, a także zagrożeń. Zawarta w monografii wiedza pozwoli Państwu znaleźć odpowiedź na nurtujące Was pytania dotyczące własnego organizmu, w tym zaburzeń, które mogą je dotknąć w sferze fizycznej i psychicznej, oraz zapoznać się z koncepcją One Health. Tematy poruszane w monografii nawiązują do problemów z którymi zmagają się współczesne społeczeństwo, a znajomość ich istoty jest podstawą do właściwego postępowania z niektórymi z nich.

Składam serdeczne podziękowania wszystkim, których wkład był nieoceniony i niezastąpiony w procesie tworzenia poniższej monografii – Recenzentom, Autorom rozdziałów, Wydawnictwu Naukowemu ArchaeGraph, Redakcji Technicznej oraz pozostałym osobom, które przyczyniły się do jej powstania w takiej formie.

Życzę, aby lektura poniższej pracy stała się zachętą do dalszego poszerzania swoich horyzontów, a także będzie inspiracją do podjęcia kolejnych badań naukowych.

*Agnieszka Decyk*  
Redaktor naczelna





# AMIGDALINA I KWAS ELAGOWY – LEK CZY MIT?

**Streszczenie:** Owoce stanowią podstawowy składnik zbilansowanej diety. Zawierają szereg związków mineralnych, witamin i błonnika. Jednak oprócz dobrze nam znanych właściwości prozdrowotnych owoców, część z nich bogata jest w specyficzne związki chemiczne, które wykazują potencjał farmakologiczny w terapii wielu chorób. Zaliczamy do nich między innymi amigdalinę i kwas elagowy. Oba obecne są w polskich, sezonowych owocach. Dużą zawartością amigdaliny charakteryzuje się śliwka, natomiast kwasu elagowego malina. Celem pracy jest przedstawienie wpływu działania obu związków na zdrowie zwierząt i ludzi oraz możliwości terapeutyczne płynące z wykorzystania ich w przemyśle farmaceutycznym. Praca ma charakter pogłówny i edukacyjny.

**Słowa kluczowe:** amigdalina, kwas elagowy, śliwka, malina

## 1. WPROWADZENIE

Owoce to nieodłączny atrybut zdrowej, zbilansowanej diety. Regularne ich spożywanie umożliwia przyswajanie cennych dla naszego zdrowia witamin, mikroelementów, makroelementów i innych związków chemicznych pozytywnie wpływających na prawidłowe funkcjonowanie ludzkiego organizmu. Motywem przewodnim pracy jest scharakteryzowanie substancji zawartych w wybranych owocach i opisanie ich oddziaływania na poszczególne narządy w naszym organizmie. Wybór został uzasadniony tym, aby praca dotyczyła gatunków rodzimych, pospolicie występujących w Polsce, łatwo dostępnych dla wszystkich oraz tanich. Analizie poddane zostały śliwki oraz maliny. Główny cel pracy to ocena wpływu na zdrowie ludzi i zwierząt amigdaliny, zawartej w śliwkach i kwasu elagowego w malinach oraz uzyskanie odpowiedzi

---

<sup>1</sup> Collegium Medicum, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach

na pytanie, czy drzemie potencjał farmakologiczny w opisywanych związkach, czy też wszelkie właściwości im przypisywane są krążącym mitem. W pracy poruszone zostały także aspekty dotyczące chorób cywilizacyjnych, które związane są z nieprawidłowym żywieniem, stresem, brakiem aktywności fizycznej, używkami, zanieczyszczeniem środowiska, promieniowaniem jonizującym. Zaliczamy do nich: cukrzycę typu 2; choroby sercowo – naczyniowe w tym m. in. nadciśnienie tętnicze, miażdżycę, udary niedokrwienne mózgu; otyłość; nowotwory; choroby górnego odcinka przewodu pokarmowego np. choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy; zaburzenia psychiczne – depresja, uzależnienia, zaburzenia odżywiania (anoreksja, bulimia) i wiele innych. W pracy opisano także związek pomiędzy zapobieganiem rozwojowi chorób, w tym również chorób cywilizacyjnych, a spożywaniem owoców przygotowanych w odpowiedni sposób. Przedstawione dowody naukowe zostały zaczerpnięte z przeglądu najnowszej literatury oraz artykułów naukowych obecnych na platformie PubMed i Google Scholar.

## 2. ŚLIWKA I ZAWARTA W NIEJ AMIGDALINA

Śliwka to owoc śliwy domowej (łac. *Prunus domestica*) należącej do rodziny różowatych. Roślina wieloletnia z dobrze rozwiniętym systemem korzeniowym. Drzewo osiągające około 10 metrów wysokości. Owoce jadalne kształtu wydłużonego bądź kulistego (w zależności od odmiany). Pokryte nalotem woskowatym. Różniące się między sobą masą oraz kolorem. Odmiana Renkloda Zielona koloru zielonego lub Renkloda Ulena żółto – zielonego, z kolei Mirabelka Flotowa żółtego. Jednakże najbardziej charakterystyczny dla śliwek to kolor fioletowy reprezentowany przez m.in. węgierki.

Owoc śliwy domowej to skarbnica witamin, minerałów, antyoksydantów (polifenoli), antocyjanów, karotenoidów. W 100 gramach śliwek zawarte jest 157 mg potasu, 16 mg fosforu, 6 mg wapnia, 0,52 mg magnezu należących do makroelementów, natomiast wśród mikroelementów należy wymienić żelazo 0,17 mg, cynk 0,1 mg, miedź 0,057 mg, fluor 2 µg. Największa ilość witamin występująca w 100 gramach owoców to oczywiście witamina C – 9,5 mg. Ponadto śliwka zawiera też tiaminę (wit. B1), ryboflawinę (wit. B2), niacynę (wit. PP/B3), pirydoksynę (wit. B6) oraz witaminę K, E, A, kwas foliowy, cholinę (wit. B4) i beta karoteny. Korzyści płynące ze spożywania tych owoców to: przyswajanie związków antyoksydacyjnych, przeciwzapalnych, przeciwbakteryjnych, przeciw pasożytniczych. Śliwki wskazane są dla diabetyków, ponieważ posiadają niski indeks glikemiczny. Szczególnie rekomendowane

jest wersja suszonych owoców. Innym dobrze znanym pozytywnym działaniem regularnego spożywania śliwek jest zapobieganie zaparciom. Spowodowane jest to zawartością błonnika, pomagającego w utrzymywaniu mikroflory bakteryjnej w jelicie grubym. Innym uzasadnieniem przemawiającym za regularnym spożywaniem śliwek jest obecność serotoniny, która przyspiesza motorykę przewodu pokarmowego i wydzielanie płynów jelitowych (Feldman, Lee 1985).

Śliwki w porównaniu do innych pestkowców tj. nektarynka, brzoskwinia, gruszka, posiadają największą ilość antyoksydantów pozwalających niszczyć wolne rodniki (DPPH, FRAP, ABTS) (Gil i in. 2002; Mitic, i in. 2016; Singh i in. 2017). Udowodniono, że najwyższa ich aktywność znajduje się w skórce (de Beer i in. 2012). Z kolei pestka śliwki zawiera w swoim składzie związek o nazwie amigdalina, która nazywana jest także witaminą B17. Popularność zyskała dzięki teoriom, jakoby miała stanowić naturalny lek przeciwnowotworowy. Zauważono, że ludzie zamieszkujący tereny izolowane, takie jak Grenlandia w przypadku Eskimosów, czy Nawahowie – największa grupa etniczna Indian Ameryki Północnej, bądź Abchazowie – rdzenni mieszkańcy Abchazji nie chorują na nowotwory. To co łączyło wymienione społeczności to między innymi dieta bogata w amigdalinę (Enculescu 2009). Należy ona do glikozydów cyjanogennych o wzorze  $C_{20}H_{27}NO_{11}$ . Amigdalina znajduje się w wielu innych roślinach np. w morelach, jabłkach, wiśniach, nektarynkach, brzoskwiniach, gruszkach, bobie, soczewicy, fasoli mung, orzechach nerkowca, jeżynach, aronii, malinie, żurawinie, czarnym bzie, truskawce, trawie pszenicznej, kaszy jęczmiennej, kaszy gryczanej, brązowym ryżu, kaszy jaglanej, kaszy sorgo, pęczaku, nasionach chia, nasionach lnu (June de Spain, 1976). Rozkład 1 grama amigdaliny wiąże się z wytworzeniem 59 mg cyjanowodoru w postaci zdysocjowanej, czyli cyjanku wykazującego bardzo wysoką toksyczność dla ludzi. Proces rozkładu amigdaliny jest wieloetapowy. Po przyjęciu w sposób doustny dochodzi do hydrolizy i powstania prunazyny w przewodzie pokarmowym. W następnym etapie powstaje z niej 2-hydrokso-2-fenylacetonytryl (mandelonitryl), dzięki enzymowi beta glukozydazie (Kolesarova, Baldovska, Roychoudhury 2021). Mandelonitryl rozkładany jest ostatecznie do benzaldehydu i cyjanowodoru. Analizując szczegółowo szlak przemiany amigdaliny można dojść do wniosku, że to nie ona jest toksyczna, ale cyjanowodór powstający w trakcie jej rozkładu. Cyjanek odwracalnie wiąże się z trójwartościowymi jonami żelaza oksydazy cytochromowej a3 zahamowując oddychanie komórkowe, poprzez brak redukcji tlenu do wody. Wskutek zachodzących zmian dochodzi do zatrzymania krążenia, zaburzeń

neurologicznych i śmierci. Za dawkę śmiertelną uważa się 0,5 - 3,5 mg/kg mc. cyjanku (EFSA, 2019).

Właściwości przeciwnowotworowe przypisywane amigdalinie dotyczą raka piersi, płuc, pęcherza moczowego (Kolesarova, Baldovska, Roychoudhury 2021) i raka nerki. Podłożem tego mechanizmu jest spadek ekspresji integrzyn, czyli białek adhezyjnych będących receptorami transbłonowymi, które umożliwiają przytwierdzenie komórek do podłoża, poprzez tworzenie połączeń zwierających. Uczestniczą one w komunikacji międzykomórkowej oraz między komórką, a przestrzenią zewnątrzkomórkową. Amigdalina redukuje ilość beta kateniny, która związana jest ze szlakiem Wnt. Nasiloną aktywność ścieżki kanonicznej tego szlaku (która wiąże się z nadmierną aktywnością transkrypcyjną beta kateniny) obserwowana jest w przypadku nowotworów płaskonabłonkowych w obrębie głowy i szyi oraz w rozwoju raka okrężnicy (Kleszcz, 2019). Amigdalina bierze udział także w hamowaniu szlaku kinaza AKT- mTOR (ang. *mammalian target of rapamycin*). Wcześniej wspomniany cyjanowodór powstający z rozkładu amigdaliny, również wykazuje właściwości toksyczne wobec komórek nowotworowych. Z kolei w raku nerki mechanizm hamujący polega na zwiększonej ekspresji białka p19, który blokuje przejście fazy cyklu komórkowego G1 do fazy S i tym samym zmniejsza proliferację komórek rakowych. Wyniki jednych z badań przeprowadzanych na królikach wykazały, że niewielka ilość amigdaliny pozytywnie wpływa na pracę gonad – jąder dzięki właściwościom antyoksydacyjnym. Jednakże te same badania udowodniły, że zbyt duża ilość badanego związku podawana długotrwale (28 dni) prowadzi do niekorzystnych zmian w obrębie tych narządów (Duracka i in. 2016). Przeprowadzono doświadczenie z udziałem 12 chętnych osób (5 kobiet i 7 mężczyzn). Przez 12 tyg. spożywali 60 mg/ kg m. c. pestek moreli gorzkich podzielonych w 8 – 12 dawkach na dzień. Wnioski płynące z pracy przedstawiały się następująco: w grupie badanych zanotowano obniżenie całkowitego poziomu cholesterolu i cholesterolu LDL. Poziom cholesterolu HDL tylko nieznacznie się podwyższył. Z kolei poziom trójglicerydów wzrósł. Ogólne spostrzeżenia wskazują, że regularne spożywanie pestek moreli gorzkich zmniejsza ryzyko chorób sercowo – naczyniowych (Kopčeko-ová, Kolesárová, Kováčik 2018). Jedną z cech charakteryzujących komórki nowotworowe jest zaburzona praca mitochondriów, zwiększony metabolizm komórkowy i duża ilość uwalnianego ROS (ang. *reactive oxygen species*), który uszkadza DNA komórek, powodując niestabilność genomyczną. Niemniej jednak ROS są potrzebne i wykorzystywane w wielu szlakach fizjologicznych ludzi i zwierząt m.in. podczas prawidłowej pracy układu odpornościowego

np. przy neutralizacji zfagocytowanych bakterii w czasie zwalczania zakażenia. Wpływają też na ekspresję genetyczną. Znaczące działanie ma zachowanie odpowiedniej proporcji pomiędzy wytwarzaniem ROS, antyoksydantami, które przeciwdziałają im oraz enzymom uczestniczącym w utrzymaniu stabilności i neutralizowaniu wolnych rodników. Gdy równowaga ta zostanie zachwiana na stronę ROS to zjawisko takie nazywamy stresem oksydacyjnym. Jego konsekwencją jest utlenianie cząsteczek tj. lipidy, białka, węglowodany i destabilizacja materiału genetycznego, co powoduje mutacje genetyczne i zapoczątkowuje powstawanie komórek nowotworowych. Z kolei wysoka ilość ROS w komórkach nowotworowych może uruchomić programowaną śmierć komórki (samozniszczenie komórki) i tym samym zabezpieczyć przed dalszym rozwojem nowotworu. Dlatego amigdalina badana jest częściej w kontekście generowania reaktywnych form tlenu, które uszkadzają komórki nowotworowe (Galadari i in. 2017). Podsumowując, niskie stężenie wolnych rodników nie zaburza przekaźnictwa międzykomórkowego, a przebieg cyklu komórkowego zachodzi w sposób prawidłowy, podobnie jak regulacja transkrypcji i degradacja proteosomalna. Z kolei lekko/średnio podwyższony poziom wolnych rodników sprzyja rozwojowi mutacji genetycznych i tym samym początku rozwoju nowotworów złośliwych, angiogenezie, powstawaniu przerzutów nowotworowych. Ku zaskoczeniu, bardzo wysoki poziom ROS skutkuje inicjacją apoptozy, ferroptozy, nekroptozy, autofagii, co ostatecznie doprowadza do niszczenia komórek nowotworowych (Galadari i in. 2017). Pomimo opisywanych prozdrowotnych właściwości, amigdalina nie znajduje szerokiego zastosowania w praktyce klinicznej, ponieważ wiele z prowadzonych badań nie dostarcza ewidentnych dowodów na wysoką skuteczność terapeutyczną. Sugeruje się, by badania kierowane były w stronę selektywności w leczeniu nowotworów z jednoczesnym zmniejszaniem działań ubocznych amigdaliny.

Zaobserwowano, że amigdalina oddziałuje również w obrębie układu rozrodczego. Jedno z przeprowadzonych badań na zwierzętach wykazało, że amigdalina jest skuteczna w przypadku leczenia endometriozy u szczurów (Dogru i in. 2017). Z kolei inne, przeprowadzone na świniami, udowodniło, że podawanie jej zwiększa zależną od dawki syntezę 17 beta estradiolu (Halenáří i in. 2014). Niektóre z badań wzajemnie się wykluczały, przez co nie kontynuowano ich wśród ludzi. Amigdalina wywołuje wzrost polihydroksyalkanianów, które stymulują limfocyty T do wydzielania Il-2 oraz IFN- $\gamma$ , jednocześnie zmniejszając TGF- $\beta$ 1, który jest regulatorem szlaków hormonalnych w żeńskim układzie rozrodczym (Kolesarova, Baldovska, Roychoudhury 2021) oraz biorąc udział

w syntezie hormonów steroidowych przez jajniki. Ograniczeniem, które znacząco utrudnia możliwości terapeutyczne amigdaliny jest wielokrotnie wcześniej wspomniana szkodliwość cyjanku. Aby ograniczyć tę toksyczność, należy wprowadzić aktywny enzym lub gen kodujący beta glukozydazę, czyli enzym odpowiedzialny za rozkład amigdaliny na toksyczny cyjanek, dzięki czemu cyjanek oddziaływałby w obrębie komórek nowotworowych (niszcząc ją), z pominięciem zdrowej tkanki, po wcześniejszym usunięciu wspomnianego enzymu z układu krążenia i wprowadzeniu proleku będącego pochodną amigdaliny.

Poza obszernym wpływem amigdaliny na zdrowie człowieka, nie sposób pominąć innych informacji nt. śliwek. Jedno z przeprowadzonych badań wykazało, że te suszone owoce zawierają dużą ilość polifenoli, które pozytywnie wpływają na beczki kostne i istotę zbitą, zapobiegając tym samym osteoporozie u ludzi, związanej ze zmniejszoną ilością estrogenów. Udowodniono, że poprawa w budowie kości zachodzi także pod wpływem stosowania witaminy PP i potasu, które obecne są w śliwkach. Podsumowując, amigdalina nie jest wystarczająco zbadana by móc stosować ją powszechnie w leczeniu chorób onkologicznych, zapalnych, endokrynologicznych, niemniej jednak tkwi w niej potencjał farmaceutyczny. Szeroki wachlarz możliwości, które można zyskać wykorzystując ją, powinien skłonić do zwiększenia liczby badań w tym zakresie

### 3. MALINA I ZAWARTY W NIEJ KWAS ELAGOWY

Łac. *Rubus idaeus* – malina właściwa – roślina wieloletnia, gatunek należący do rodziny różowatych, występuje na terenie Azji, Europy. W Polsce rozpowszechniony głównie ze względu na odmiany uprawne. Krzew osiągający około 2 metrów wysokości, pędy pokryte kolcami. Kwitnie od maja do czerwca. Kwiaty małe, białej barwy. Owoce to wielopestkowce, które dojrzewają w czerwcu, lipcu, sierpniu. Pozyskiwanym surowcem są wspomniane owoce oraz liście. Wykorzystywane są ze względu na walory smakowe, wizualne i zdrowotne. Znajdują zastosowanie kulinarne, medyczne, kosmetyczne. Są naturalnym zbiorem witamin i składników mineralnych. Maliny zawierają kwasy organiczne, tj. jabłkowy czy cytrynowy, antocyjany, pektyny, związki śluzowe, cukry, lotne związki zapachowe oraz witaminy (B1, B2, B6, C, E) oraz mikro/ makroelementy tj. (potas, fosfor, sód, magnez, wapń, żelazo, cynk). W składzie liści mają także kwasy organiczne, garbniki, flawonoidy, karoten, polifenole. Napar z owoców malin wykazuje działanie napotne, przeciwgorączkowe, przeciwzapalne. Wyciąg z liści malin znajduje zastosowanie jako środek rozkurczający przy wzdęciach oraz przy bolesnym miesiączkowaniu.

Podobnie jak owoc, również wykorzystywany wspomagająco podczas leczenia przeziębienia i grypy. Dzięki obecności garbników, herbatka z liści malin znalazła zastosowanie w leczeniu biegunek. Można stosować także zewnętrznie w postaci okładów na skórę, w celu niwelowania oznak starzenia (dzięki zawartym polifenolom mającym właściwości antyoksydacyjne) czy ze względu na działanie przeciwwzapalne np. wspomagająco w leczeniu trądziku.

Wspomniany wcześniej wielopestkowiec (owoc maliny) zawiera w swoim składzie związek o nazwie kwas elagowy. Obecny jest on także w innych owocach tj. truskawki, jagody, borówki, jeżyny, żurawina, winogrona, orzechy, granat, poziomki, gruszki, migdały. Malina żółta charakteryzuje się zdecydowanie większą zawartością kwasu elagowego, w porównaniu z maliną dziką. Związek ten wykazuje działanie antyoksydacyjne, przeciwwzapalne, zapobiegające zespołowi metabolicznemu, neuroprotektoryjne, hepatoprotektoryjne, cytotoksyczne-przeciwnowotworowe, ochronne na skórę oraz wspomagające pracę sercowo – naczyniową. W celu zrozumienia, czym jest zespół metaboliczny warto przypomnieć podstawowe informacje na ten temat. Aby go rozpoznać należy spełnić 3 z 5 wymienionych poniżej kryteriów:

- 1) zwiększony obwód talii (zależy od kraju pochodzenia i grupy etnicznej – w populacji europejskiej rasy białej  $\geq 80$  cm u kobiet i  $\geq 94$  cm u mężczyzn)
- 2) stężenie triglicerydów na czczo  $>1,7$  mmol/l (150 mg/dl) lub leczenie hipertriglicerydemii
- 3) stężenie HDL-C na czczo  $<1,0$  mmol/l (40 mg/dl) u mężczyzn i  $<1,3$  mmol/l (50 mg/dl) u kobiet lub leczenie tego zaburzenia lipidowego
- 4) ciśnienie tętnicze skurczowe  $\geq 130$  mm Hg lub rozkurczowe  $\geq 85$  mm Hg, bądź leczenie rozpoznanego wcześniej nadciśnienia tętniczego
- 5) stężenie glukozy w osoczu na czczo  $\geq 5,6$  mmol/l (100 mg/dl) lub leczenie farmakologiczne cukrzycy typu 2 (Sieradzki, Płaczekiewicz - Jankowska 2020 s. 950).

Szereg przeprowadzonych badań wykazał, że kwas elagowy obniża poziom cholesterolu, poziom glukozy we krwi, hemoglobiny glikowanej - HBA1c, zmniejsza ilość glikogenu w wątrobie i w mięśniach. Ponadto kwas elagowy zmniejsza akumulację sorbitolu w soczewce oka. Wspomniany alkohol cukrowy, który znany jest pod nazwą E420 - dodatek do żywności (środek słodzący i utrzymujący wilgotność) może występować w sposób naturalny w przyrodzie np. w owocach i w warzywach. W związek ten bogate są śliwki – zawierają one aż 10,8g sorbitolu/ 100 g owoców. Indeks glikemiczny



i insulinowy sorbitolu jest znacznie niższy w porównaniu z najbardziej znaną substancją słodzącą – sacharozą. W związku z tym, stał się preferowanym słodzikiem dla cukrzyków i osób z insulinopornością. Niemniej jednak nie jest polecany dla wszystkich. Powinny go unikać dzieci i osób z IBS – zespołem jelita drażliwego, ponieważ może powodować biegunki osmotyczne i wskutek tego utratę elektrolitów i odwodnienie organizmu. Istnieje również inna ciemna strona sorbitolu. Potrafi się on akumulować w soczewce oka, powodując tym samym zaćmę. Na proces ten składa się m.in. podwyższony poziom glukozy we krwi, której nadmiar zostaje przekształcony na drodze biochemicznych szlaków do fruktozy lub sorbitolu, a ten wywołuje w komórkach nabłonka soczewki apoptozę i tym samym przyczynia się do powstania zaćmy. Stres osmotyczny powoduje uszkodzenie włókien soczewki, ich pęknięcie i degenerację. Proces ten dotyczy zarówno chorych na cukrzycę typu 1 jak i 2. Nasilony stres oksydacyjny wywołany jest też przez produkcję metylogliksalu i końcowych produktów glikacji AGEs – (ang. advanced glycation end products) (Ślizień i.in. 2019). Akumulacji sorbitolu w soczewce oka i erytrocytach zapobiega kwas elagowy – przeciwdziałając tym sposobem inicjowaniu zaćmy. Oprócz tego zapobiega on akumulacji opisywanego alkoholu cukrowego w nerwie kulszowym. Powyższe wnioski zostały sformułowane na podstawie badań przeprowadzanych na szczurach (Ueda i in. 2004). Aplikowanie na skórę (1–10  $\mu$ M kwasu elagowego zmniejszało poziom cytokin prozapalnych IL-1 $\beta$ , IL-6 oraz ICAM-1 w skórze właściwej, wykazując tym samym działanie przeciwzapalne (Bae i in. 2010). Kolejne z badań przeprowadzonych udowodniło, że doustne podawanie kwasu elagowego myszom z wrzodami żołądka, obniżyło poziom cytokin prozapalnych tj. TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, a zwiększyło poziom cytokin hamujących odpowiedź zapalną czyli, IL-10, IL-4 (Chatterjee i in. 2012). Przyjmowanie doustne kwasu elagowego w ciągu 6-12 tyg. powodowało zwiększony poziom insuliny w osoczu, obniżenie poziomu glukozy we krwi, obniżone stężenie hemoglobiny glikowanej HBA1c oraz redukowało poziom fruktozy i sorbitolu w krwi. Badania były przeprowadzane na szczurach z cukrzycą (Chao i in. 2010).

## PODSUMOWANIE

Reasumując, powyższe rozważania na temat amigdaliny oraz kwasu elagowego udowadniają, że ich wpływ na żywe organizmy to fakt, a nie mit. Związki te mogą w przyszłości stanowić surowiec wykorzystywany w produkcji farmaceutycznej. Wykazują one w przeważającej części pozytywny

wpływ na zdrowie człowieka. Stale rozwijające się możliwości biotechnologiczne być może umożliwią niwelowanie lub całkowite ograniczenie skutków ubocznych tj. w przypadku amigdaliny – toksyczne działanie uwalnianego cyjanku. Ponadto związki te oddziałują w obrębie kilku układów narządów, przez co ich szeroki wachlarz możliwości terapeutycznych stale się rozwija. Obecny brak wykorzystywania ich jako leków, wynika głównie z niedostatecznej ilości badań przeprowadzonych z udziałem ludzi. Większość z nich prowadzona jest na zwierzętach przez co, zdecydowanie ciężiej określić prawdopodobny wariant działania leków u ludzi. Być może w przyszłości odpowiednie zmodyfikowanie wspomnianych związków spowoduje, że będą one zasługiwać na status farmaceutyku.

## BIBLIOGRAFIA:

- Bae JY, Choi JS, Kang SW, Lee YJ, Park J, Kang YH.  
2010 *Dietary compound ellagic acid alleviates skin wrinkle and inflammation induced by UV-B irradiation*. Exp Dermatol; 19.
- Chao C, Mong M, Chan K, Yin M.  
2010 *Anti-glycative and anti-inflammatory effects of caffeic acid and ellagic acid in kidney of diabetic mice*. Mol Nutr Food Res 2010; 54: 388–395
- Chatterjee A, Chatterjee S, Das S, Saha A, Chattopadhyay S, i in.  
2012 *Ellagic acid facilitates indomethacin-induced gastric ulcer healing via COX-2 up-regulation*. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 44.
- de Beer D., Steyn N., Joubert E., Muller N.  
2012 *Enhancing the polyphenol content of a red-fleshed Japanese plum (Prunus salicina Lindl.) nectar by incorporating a polyphenol-rich extract from the skins*. J. Sci. Food Agric., 92 (13).
- Dogru Y.H., Kunt Isguder C., Arici A., Zeki Ozsoy A., Bahri Delibas I. i in.  
2017 *Effect of Amygdalin on the treatment and recurrence of Endometriosis in an experimental rat study*. Period. Biol. 119.
- Duracka M., Tvrda E., Halenar M., Zbynovska K., Kolesar E. i in.  
2016 *The impact of Amygdalin on the oxidative profile of rabbit testicular tissue*. Proceedings of the International Conference MendelNet; Brno, Czech Republic, 9–10.

EFSA

2016 *Acute health risks related to the presence of cyanogenic glycosides in raw Apricot kernels and products derived from raw Apricot kernels.* EFSA J.,14.

Enculescu M.

2009 *Vitamin B17/Laetrile/Amygdalin (A review)* Bull. USAMV Anim. Sci. Biotechnol.; 66.

Feldman JM, Lee EM.1

985 *Serotonin content of foods: effect on urinary excretion of 5-hydroxyindoleacetic acid.* Am J Clin Nutr, 42(4).

Galadari S, Rahman A, Pallichankandy S, Thayyullathil F.

2017 *Reactive oxygen species and cancer paradox: To promote or to suppress?* Free Radic Biol Med.

Gil M.I., Tomás-Barberán F.A., Hess-Pierce B., Kader A.A.

2002 *Antioxidant capacities, phenolic compounds, carotenoids, and vitamin C contents of nectarine, peach, and plum cultivars from California.* J. Agric. Food Chem., 50 (17).

Halenár M., Medvedová M., Maruniaková N., Packová D., Kolesárová A.

2014 *Dose-response of porcine ovarian granulosa cells to Amygdalin treatment combined with Deoxynivalenol.* J. Microbiol. Biotechnol. Food Sci.

June de Spain

1976 *The Little Cyanide Cookbook; Delicious Recipes Rich in Vitamin B17.*

Kleszcz R.

2019 *Kanoniczna ścieżka sygnałowa Wnt.* Postępy Biochemii Polskie Towarzystwo Biochemiczne Warszawa, 65(3).

Kolesarova A, Baldovska S, Roychoudhury S.

2021 *The Multiple Actions of Amygdalin on Cellular Processes with an Emphasis on Female Reproduction.* Pharmaceuticals (Basel);14(9):881.

Kopčėková J, Kolesárová A, Kováčik A, Kováčiková E, Gažarová M. i in.

2018 *A. Influence of long-term consumption of bitter apricot seeds on risk factors for cardiovascular diseases.* J Environ Sci Health B.53(5):298-303.

- Mitic V., Ilic M., Dimitrijevic M., Cvetkovic J., Ciric S., Jovanovic V. S.  
 2016 *Chemometric characterization of peach, nectarine and plum cultivars according to fruit phenolic content and antioxidant activity.* Fruits. 71 (1).
- Sieradzki J., Płaczkiewicz – Jankowska E.  
 2020 *Zespół metaboliczny, Interna Szczeklika 2020/2021 mały podręcznik.* Kraków.
- Singh M., Chauhan P., Kumar V., Kour J.  
 2017 *Assessment of phytochemical and antioxidant potential of underutilized pear (Pyrus pyrifolia) and plum (Prunus domestica) from indigenous Himalayan region of Himachal Pradesh.* Int J. Pharm. Sci. Res., 8 (7).
- Ueda H, Kawanishi K, Moriyasu M.  
 2004 *Effects of ellagic acid and 2-(2,3,6- trihydroxy-4-carboxyphenyl)ellagic acid on sorbitol accumulation in vitro and in vivo.* Biol Pharm Bull; 27.
- Ślizień M., Raczyńska D., Biedunkiewicz B., Dębska-Ślizień A., Glasner L.  
 2019 *Zmiany w narządzie wzroku po przeszczepieniu nerki, praca pogładowa.* Forum Nefrologiczne, 12(2).

## AMYGDALIN AND ELLAGIC ACID – THE DRUGS OF THE FUTURE OR MYTH?

**Abstract:** Fruits are the basic of a good balanced diet. They are an excellent source of minerals, vitamins and fiber. However pro - health properties of fruits are well known but some of them are rich in specific chemical compounds that show pharmacological potential in the treatment of many diseases. One of them are amygdalin and ellagic acid. They both are in polish, seasonal fruits. The plums contain relatively high amounts of amygdalin. Raspberries contain high amounts of ellagic acid. The aim of the study is description the impact of both chemical compounds to human health and animal health and their likely therapeutic possibilities in the pharmaceutical industry. The article is a review with educational using.

**Keywords:** amygdalin, ellagic acid, plum, raspberry



# PRZEDSTAWIENIE KONCEPCJI *ONE HEALTH* NA PRZYKŁADZIE ANTYBIOTYKOOPORNOŚCI

**Streszczenie:** Celem pracy jest przedstawienie polskiemu czytelnikowi koncepcji One Health na przykładzie antybiotykooporności. Podejście to zakłada uznanie współzależności i wzajemnego przenikania się zdrowia ludzi, zdrowia zwierząt i stanu środowiska. Zwraca uwagę na to, iż rezygnacja z jednej z tych rzeczywistości uniemożliwia kompleksowe zajęcie się pozostałymi. Antybiotykooporność jest jednym z najważniejszych problemów współczesnego świata. Jej pojawienie się wymaga presji selekcyjnej, którą obecnie stanowi często stosowanie antybiotyków w medycynie. Transmisja natomiast nie jest bezwzględnie związana z tą presją, dlatego zachodzi bardzo łatwo przy udziale zwierząt, środowiska i ludzi. Antybiotykooporność jest przyczyną konkretnych problemów zdrowotnych i społecznych, a walka z nią wymaga interdyscyplinarnego podejścia w duchu One Health, m.in. poprawy stanu sanitarnego (zwłaszcza w krajach rozwijających się), odpowiedzialnej hodowli zwierząt czy zwiększenia świadomości społeczeństwa. Temat wybrany został ze względu na bardzo duże znaczenie koncepcji One Health we współczesnym świecie, w którym na nowo odkrywa się współzależność ludzi, organizmów żywych i środowiska.

**Słowa kluczowe:** One Health, antybiotykooporność, antybiotyki, bakterie

## WPROWADZENIE

XXI wiek jest czasem szczególnego rozwoju nauki i techniki. Jego dynamice towarzyszy wzrost świadomości na temat różnorodnych zagrożeń oraz złożoności i wzajemnego przenikania się ich przyczyn. Wieloczynnikowość problemów współczesnego świata od dawna wiąże się z dalszym przesunięciem akcentu z zajmowania się nauką w konkretnych, wąskich dziedzinach

---

<sup>1</sup> Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

w stronę kształtowania współpracy interdyscyplinarnej, pozwalającej głębiej dostrzegać genezę różnych problemów i trafniej prognozować ich przyszły los. Jest to kontynuacja powstania na początku XX wieku ekologii jako nauki, która będąc dziedziną konwergentną, zwróciła uwagę na wzajemne powiązania ludzi, organizmów żywych i środowiska. To swoisty powrót do dostrzegania silnego przenikania się różnych dziedzin wiedzy, na które silnie fragmentyzowano naukę od XVII wieku. (Evans, Leighton, 2014, s. 415-416).

Aby przedstawić koncepcję *One Health* (z ang. Jedno Zdrowie), po zarysie jej założeń oraz źródeł w pierwotnej myśli człowieka i zachodniej medycynie, zaprezentowany będzie problem antybiotykooporności (AR, ang. *antibiotic resistance*) – jego geneza, mechanizmy powstawania, skutki zdrowotne i społeczne oraz próba przedstawienia przestrzeni wymagających zaangażowania na rzecz walki z AR. W podsumowaniu nastąpi powrót do omawiania koncepcji wraz z próbą dowiedzenia na przykładzie przytoczonych faktów słuszności tezy, mówiącej, iż *One Health* jest wartościowym i skutecznym sposobem patrzenia na wiele współczesnych problemów zdrowia publicznego.

## ZARYS KONCEPCJI ONE HEALTH

Ponad 70 lat temu Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*) zdefiniowała zdrowie jako stan pełnego dobrostanu fizycznego, psychicznego i społecznego, a nie tylko brak choroby lub ułomności (Konstytucja Światowej Organizacji Zdrowia, 1946). Definicja ta ukazuje złożoność terminu “zdrowie”, którego rozumienie przez wiele wieków sukcesywnie rozwijało się i dojrzało. Z dość intuicyjnego jego pojmowania jako braku choroby nauka przeszła do wartościowania dobrostanu w trzech przestrzeniach funkcjonowania człowieka: jego ciała, psychiki i relacji społecznych. Takie ujęcie niesie ze sobą konieczność uznania konkretnych i bardzo zobowiązujących implikacji. Holistyczne patrzanie na zdrowie człowieka przynosi bowiem rozważania na temat zdrowia poza wyłącznie uznanie człowieka jako całość ciała, psychiki i ról społecznych – wymaga to również poszanowania sieci połączeń między człowiekiem a środowiskiem, w którym żyje. Wyróżnienie dobrostanu psychicznego i społecznego umożliwia jeszcze większe docenienie wkładu zwierząt i ekosystemu w zdrowie człowieka. (Evans, Leighton, 2014, s. 414) Nie ulega bowiem wątpliwości, że kontakt z przyrodą pozytywnie oddziałuje na psychikę. Przykładem może być wykorzystywanie zwierząt w psychoterapii. Przez wiele wieków życie społeczności było bardzo silnie związane z zajmowanym środowiskiem. Choć wynalezienie i rozpowszechnienie

elektryczności w znacznej mierze nas od niego uniezależniło, nadal naturalny bieg czasu wpływa na życie społeczne.

Ta zależność człowieka od otaczającego go świata przez większość historii była dla niego bardzo intuicyjna. Świadomość więzi z otaczającym światem jest obecna w wyjątkowy sposób w religiach dalekowschodnich i pierwotnych systemach wierzeń – częściowe oderwanie od naturalnych rytmów dobowych, industrializacja czy coraz śmielsze przekraczanie przez naukę barier dotychczas nieprzekraczalnych przyczyniły się w naszym kręgu kulturowym do znacznej utraty poczucia tej pierwotnej koneksji ze zwierzętami i środowiskiem.

Jednak myśl zachodnia – zwłaszcza filozoficzna i medyczna – *de facto* opiera się na uznaniu miejsca człowieka we wszechświecie za znaczące w dalszych rozważaniach na jego temat. Arystoteles wprowadził koncept medycyny porównawczej, w której ważną rolę odgrywać miało badanie podobieństw różnych gatunków. Hipokrates natomiast w jednym ze swych dzieł zwrócił uwagę na współzależność stanu środowiska i zdrowia publicznego. (Evans, Leighton, 2014, s. 415) Takie patrzenie na zdrowie człowieka niewątpliwie wzmacnia teoria ewolucji Darwina, w sposób szczególny mechanizmy selekcji naturalnej, czy pogłębiająca się wiedza o wpływie zanieczyszczeń na życie człowieka.

Przełożeniem tych intuicji na grunt nowoczesnej, współczesnej nauki jest właśnie *One Health*, które

*rozpoznaje nierozzerwalny związek między ludźmi, zwierzętami i środowiskiem, aby osiągnąć lepsze zdrowie i dobre samopoczucie społeczności. One Health to interdyscyplinarna i holistyczna koncepcja uwzględniająca współzależne zdrowie ludzi i zwierząt w związku z ekosystemem, w którym żyją. (Aslam i in., 2021)*

*One Health* integruje zatem trzy rzeczywistości – zdrowie ludzi, zdrowie zwierząt i stan środowiska. Przyjmując tę koncepcję, nie można omawiać problemu bez uwzględnienia każdej z tych płaszczyzn. Rezygnacja z którejkolwiek uniemożliwiłaby skuteczne zajęcie się pozostałymi, bo oznaczałaby odrzucenie wiedzy o wzajemnych powiązaniach, które wpływają na skutki i prognozy konkretnych problemów oraz które mogą być skorelowane z ich przyczynami.

## GENEZA I MECHANIZMY ANTYBIOTYKOOPORNOŚCI

Gdy rozpoczęła się era farmaceutycznej walki z mikroorganizmami, leki syntetyczne działające na nie nazwano chemioterapeutykami, a leki



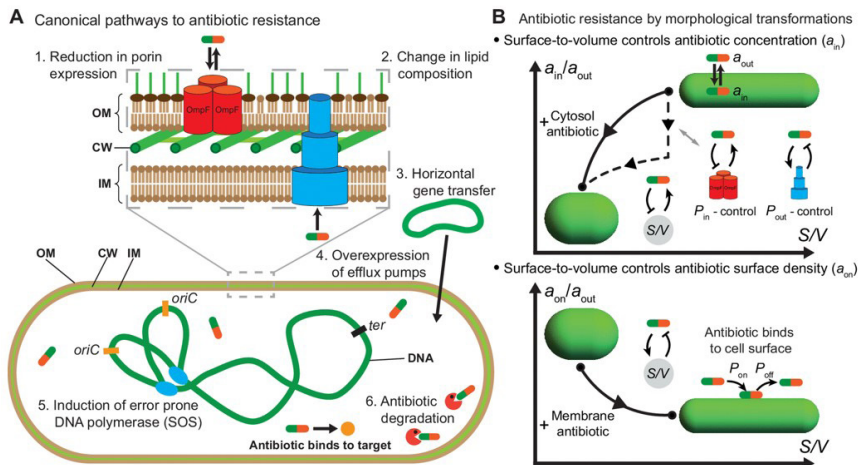
wytwarzane w naturze przez drobnoustroje – antybiotykami. Współcześnie wiele antybiotyków otrzymuje się syntetycznie lub półsyntetycznie, toteż pojęcie chemioterapeutyki rozszerzyło się. (Goszcz, Grodzińska, 2007, s. 345) XX wiek był czasem wielu osiągnięć nauki, które przyczyniły się do bezprecedensowej poprawy jakości życia ludzi. Odkrycie antybiotyków należy do najważniejszych i najbardziej wydajnych – ich stosowanie wiąże się z niemalże półtorakrotnym wydłużeniem długości życia mieszkańców krajów zachodnich przez ostatnie sto lat. (Moniz, Walker, Shah, 2022, s. 385) Obecnie jednak ludzkość zmaga się z rozwijającym się problemem oporności na antybiotyki – jest on tak duży, że w 2019 roku Światowa Organizacja Zdrowia wyróżniła rosnącą tolerancję na środki przeciwdrobnoustrojowe (tj. umiejętność mikroorganizmów i wirusów do opierania się lekom) jako jedno spośród 10 zagrożeń dla zdrowia, *grożąc "odeśłaniem nas z powrotem do czasów, kiedy nie byliśmy w stanie łatwo leczyć infekcji, takich jak zapalenie płuc, gruźlica, rzeżączka i salmonelloza"*. Problem jest na tyle poważny, że nawet antybiotyki ostatniej szansy są coraz mniej skuteczne. (Böhm i in., 2022, s. 758)

Zdolność do tolerowania antybiotyków u wielu bakterii rozwinęła się na długi czas przed wprowadzeniem wykorzystywania ich w medycynie. Nieustanna konkurencja o zasoby niewątpliwie przyczyniła się do rozwoju antybiotykooporności, a dobór naturalny preferował mikroorganizmy wyposażone w ten mechanizm obronny przed metabolitami innych organizmów, które przypominają substancje obecnie stosowane w farmakologii. Wiedzę na temat obecnych w przyrodzie mechanizmów AR, które pojawiły się w niej bez udziału człowieka, czerpiemy z badań biocenozy izolowanych jaskiń czy wiecznej zmarzliny. Obecny stan wiedzy pozwala założyć, iż – jeśli nie nastąpi radykalna zmiana myślenia o sposobie projektowania antybiotyków – w środowisku już znajdują się czynniki oporności na wszystkie antybiotyki, które naukowcy kiedykolwiek opracują. (Larsson, Flach, 2022, s. 257-258)

Antybiotykooporność kodowana jest przez geny oporności na antybiotyki (ARG, ang. *antibiotic resistance genes*). Wyróżniamy dwie grupy mechanizmów jej działania, które ukazano na Rysunku 1. Pierwszą z nich są procesy kanoniczne (A), które powodują spadek stężenia antybiotyków wewnątrz komórki bądź zmniejszenie ich powinowactwa do miejsc docelowych. Dzieje się to m.in. poprzez ograniczenie liczby kanałów błonowych (1) i zmianę składu lipidów budujących błonę komórkową (2), co zmniejsza przedostawanie się leku do wnętrza komórki, czy też przez jego już wewnątrzkomórkową degradację i neutralizację (6). Drugą grupą mechanizmów jest zmiana kształtu komórki (B). Górny wykres (przedstawiony na Rysunku 1. w prawym górnym

rogu) obrazuje zmniejszenie stosunku jej powierzchni do objętości, które skutkuje spadkiem stężenia antybiotyku cytozolowego wewnątrz bakterii ( $a_{in}$ ), gdy działa na nią stałe jego stężenie z zewnątrz ( $a_{out}$ ). Dolny schemat (prawy dolny kwadrant Rysunku 1.) obrazuje natomiast wzrost stosunku powierzchni do objętości, będący pożądanym dla bakterii procesem w sytuacji, gdy antybiotyk jest związany z jej błoną komórkową i działa poprzez jej uszkodzenie, gdyż wzrost ten zmniejsza jego zagęszczenie na powierzchni komórki. Oba kierunki zmiany stosunku powierzchni do objętości mogą być dla bakterii korzystne, a zależą od tego, czy jej celem jest "rozcieńczenie" antybiotyku wewnątrz, czy na powierzchni komórki. (Ojkc, Serbanescu, Banerjee, 2022)

**Rysunek 1.** Mechanizmy oporności na antybiotyki na poziomie pojedynczej komórki.



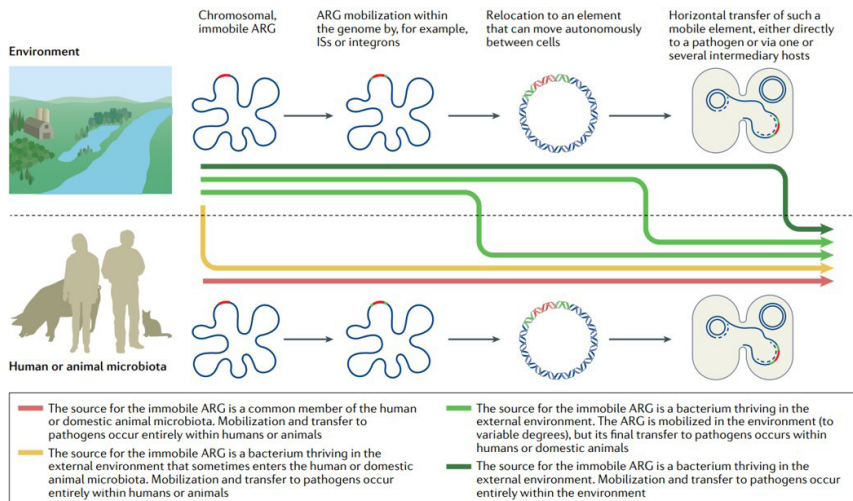
(Ojkc N., Serbanescu D., Banerjee S., 2022)

## ROLA ŚRODOWISKA I ZWIERZĄT W ANTYBIOTYKOOPORNOŚCI

Mówiąc o rozwoju antybiotykooporności, należy wyróżnić jej pojawienie się i transmisję. Pojawienie się oporności jest skorelowane z selekcją faworyzującą osobniki tolerujące antybiotyki. Zazwyczaj jest ona związana z działaniem leku na organizmy wrażliwe. Natomiast transmisja AR nie wymaga bezwzględnie presji selekcyjnej, co jest kluczowe dla zrozumienia przyczyn obecności oporności u osób bez objawów infekcji i niekorzystających z antybiotykoterapii, a przebywających na terenach z dużym rozpowszechnieniem konkretnych ARG. (Laborda i in., 2022)

Szczególną rolę w transmisji antybiotykooporności odgrywa przeniesienie mikroflory jelitowej wraz z kałem. Umożliwia ono bowiem kontakt bakterii kałowych z bakteriami zamieszkującymi dany biotop, co wiązać się może ze wzajemną wymianą genów między nimi. Ponadto, wiele bakterii jelitowych jest nośnikami konkretnych elementów genetycznych, np. plazmidów czy sekwencji insercyjnych, które mogą ułatwiać przenoszenie informacji genetycznej, np. ARG, do patogenów. (Larsson, Flach, s. 261) Przenoszenie mikroorganizmów między różnymi osobnikami, mogącymi być przedstawicielami odrębnych gatunków, także sprzyja transmisji antybiotykooporności. Zamieszkiwanie tych samych siedlisk umożliwia międzygatunkowe przenoszenie drobnoustrojów. Odbywać się to może przez bezpośredni kontakt zwierząt oraz przy udziale elementów środowiska, np. gleby, wody czy współdzielonej niszy żywieniowej. Obecność kału w środowisku otwiera drogę transmisji również poprzez przeniesienie opornych bakterii z mikroflory jelitowej jednego zwierzęcia do układu pokarmowego drugiego. Kolonizacja bakterii między dwoma współgęzystującymi gatunkami nie musi być jednak wzajemna czy jednakowo efektywna. W badaniu przeprowadzonym w południowej Florydzie wykazano transfer bakterii z dzikich świń na bydło hodowlane. Mikroflora jelitowa tych świń nie uległa natomiast zmianie. Mogło być to związane z różnicami w budowie układu pokarmowego tych dwóch grup roślinożerców. (Lee i in., 2022)

**Rysunek 2.** Rola środowiska w powstawaniu nowych genów oporności w patogenach.



(Larsson D. G. J., Flach C.-F., 2022, s. 259)

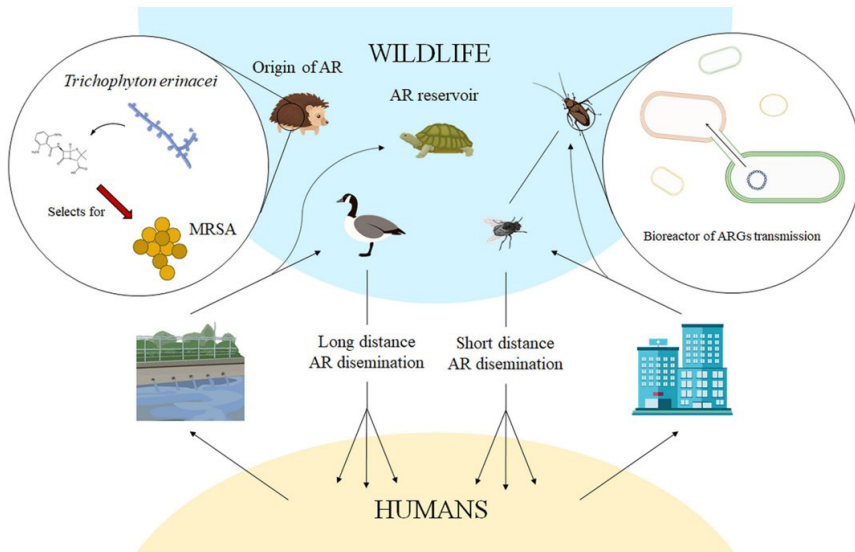
Rysunek 2. ukazuje przykład ewolucji nowego ARG. Jej kolejne etapy oznaczone szarymi strzałkami mogą zachodzić w środowisku zewnętrznym albo w mikrobiocie zwierząt bądź człowieka. Powstanie nowego genu oporności wyłącznie w jednym z tych dwóch środowisk jest rzadkością – zazwyczaj w którymś momencie zachodzi przejście z jednego do drugiego, co schematycznie ukazują na rycinie kolorowe strzałki. Nowe, chromosomalne ARG (zaznaczone na Rysunku 2. na czerwono), których źródłem często są bakterie środowiskowe, w pierwszym etapie zostaje skojarzone z sekwencjami zapewniającymi mobilność genu wewnątrz bakterii (kolor zielony), np. z sekwencjami insercji. Następnie, aby ARG mógł być przenoszony między organizmami, jest on relokowany do plazmidu. Umożliwia to poziomy transfer genu między przedstawicielami różnych szczepów czy nawet gatunków, co przedstawiono na Rysunku 2. za ostatnią szarą strzałką. (Larsson, Flach, 2022, s. 259) Proces horyzontalnego przekazywania genów oporności na antybiotyki może zachodzić również w organizmach karaluchów, które pełnią w tym momencie funkcję bioreaktorów, co zilustrowano na Rysunku 3. (Laborda i in., 2022) Należy zwrócić uwagę na to, iż – mimo większej różnorodności genetycznej bakterii w środowisku zewnętrznym – silniejsza presja selekcyjna ma miejsce w mikrobiocie ludzi i zwierząt ze względu na obecne tam antybiotyki (leki) w dawkach nierzadko większych niż stężenia w środowisku zewnętrznym antybiotyków, będących naturalnymi metabolitami mikroorganizmów.

Ostatnie badania potwierdzają udział dzikich zwierząt nie tylko w transmisji AR wśród bakterii, lecz także w jej powstawaniu. Przykładem może być oporny na metycylinę *S. aureus* (MRSA, ang. *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*), który mógł pojawić się u jeży na długo przed klinicznym zastosowaniem antybiotyków przez obecność w mikrobiocie jeży mikroorganizmów wytwarzających  $\beta$ -laktam, co zostało ukazane na Rysunku 3. Przenoszenie genów oporności na antybiotyki przez zwierzęta nabiera szczególnego znaczenia w przypadku gatunków migrujących na dalekie odległości, np. ptaków, ryb i żółwi. Problem uwydatnia się jeszcze bardziej, gdy gatunek migrujący jest okresowo synantropijny. Prowadzić to może do znacznego zwiększenia znaczenia dokonywanej przez niego transmisji AR ze względu na kontakt z siedliskami silnie przekształconymi przez człowieka, np. ze ściekami, które mogą zawierać bardzo duże ilości opornych bakterii, w tym antybiotykoopornych patogenów szpitalnych. (Laborda i in., 2022)

Zwierzęta pokonujące mniejsze odległości, np. karaluchy czy gryznie, również mogą przenosić odporne bakterie. Nabiera to wyjątkowego znaczenia w kontekście zakażeń szpitalnych, dlatego standardy higieniczne

w placówkach systemu ochrony zdrowia powinny być przestrzegane na bardzo wysokim poziomie. Po gwałtownym spadku liczby personelu sprząającego w brytyjskich szpitalach i skróceniu czasu sprzątania w nich w latach 90., na przełomie XX i XXI wieku szybko wzrosła liczba zakażeń MRSA nabytych w szpitalach. Dla takich zakażeń znaczenie ma też pojmowanie placówki medycznej jako środowiska sprzyjającego zachorowaniom. Skutkować ono powinno nie tylko większym dbaniem o porządek i czystość przestrzeni, lecz także rozsądnym korzystaniem ze sprzętu jednorazowego użytku czy należytego zwracania uwagi na minimalizację ryzyka przenoszenia patogenów między powierzchniami w przestrzeni użytkowej. Jedną z epidemii opornego *K. pneumoniae* wśród noworodków była skutkiem niewymieniania wody w misce do aspiracji śluzowej. (Dancer, 2014, s. 666, 671)

**Rysunek 3.** Udział dzikiej przyrody w antybiotykooporności.



(Laborda P. i in., 2022)

## ZDROWOTNE I SPOŁECZNE SKUTKI ROZWOJU ANTYBIOTYKOOPORNOŚCI

Mimo że oporność bakterii na antybiotyki może pojawić się bez udziału człowieka, presja selekcyjna spowodowana dużym ich użyciem w medycynie i przedstawianiem się ich do środowiska, np. w ściekach, oraz transmisja AR na duże odległości przez transport lotniczy czy ruchy migracyjne wskazują

na bardzo duże znaczenie antropologicznego udziału w rozwoju antybiotykooporności. Dynamika tego rozwoju już wiąże się z bardzo poważnymi problemami natury medycznej i społecznej.

Każdego roku w Indiach umiera ponad 56 tysięcy noworodków z powodu posocznicy, którą wiąże się z bakteriami opornymi na antybiotyki pierwszego rzutu. (Tan i in., 2022, s. 455) Według analizy opublikowanej w *The Lancet* w 2019 roku liczba zgonów spowodowanych bezpośrednio lekoopornością drobnoustrojów osiągnęła 1,27 miliona zgonów. Infekcje lekooporne zabiły wówczas więcej osób niż HIV/AIDS czy malaria. Mohsen Naghavi, pracownik Uniwersytetu Waszyngtońskiego w Seattle, uważa, że przy obecnej dynamice rozwoju oporności, jeśli nie zostanie on poddany odpowiedniej kontroli, *infekcje, które wcześniej można było wyleczyć za pomocą kilku dni antybiotyków, mogą stać się nieuleczalne.* (Thompson, 2022) Skutki zdrowotne omawianego problemu już teraz są zatem niezwykle istotne, a prognozy nie napawają optymizmem. W przypadku wybuchu pandemii spowodowanej antybiotykoopornością spowoduje ona cztery razy więcej zgonów rocznie niż COVID-19 w 2020 roku. (Mendelson, 2022, s. 277)

Temat antybiotykooporności bakterii bardzo wyraźnie ukazuje również pewne problemy społeczne – przede wszystkim nierówności między krajami – oraz wiąże się z poważnymi skutkami ekonomicznymi.

Nierówny dostęp do narzędzi potrzebnych w walce z zagrożeniami zdrowotnymi został bardzo dostrzeżony podczas pandemii COVID-19. W porównaniu do krajów o wysokim dochodzie (HICs, ang. *high-income countries*) kraje o niskim i średnim dochodzie (LMICs, ang. *low- and middle-income countries*) mają znacznie mniej rozwiniętą kontrolę i regulację dotyczące antybiotykoterapii, również u zwierząt – antybiotyki nierzadko są tam sprzedawane bez recepty. Ponadto, wiele innych rzeczywistości związanych ze stanem LIMCs wpływa na dynamiczny rozwój AR. Szpitale są tam często przeludnione, brakuje zachowania odpowiedniej higieny, rośnie produkcja mięsa, która często wiąże się ze stosowaniem antybiotykoterapii, a infrastruktura zarządzania odpadami ludzkimi i zwierzęcymi jest na znacznie gorszym poziomie niż w HICs. Ponadto, w 2017 roku w LMICs aż dwie na trzy osoby nie miały dostępu do bezpiecznej wody pitnej, co związane jest z częstym występowaniem biegunek leczonych antybiotykami. (Aslam i in., 2021; Larson, Flach, 2022, s. 258; Mendelson, 2022, s. 277)

Ekspansja antybiotykooporności wiąże się z poważnymi wyzwaniem natury ekonomicznej. Wyniki szwedzkiego badania kohortowego, dotyczącego utraty produkcji i zwolnień chorobowych spowodowanych AR, wykazały,



iz antybiotykooporność bakterii – w zestawieniu z podobnym zachorowaniem wywołanym przez bakterie wrażliwe – wiąże się z ponad 8 dodatkowymi dniami długoterminowego zwolnienia chorobowego. Ponadto, choroby osób w wieku od 20 do 64 lat spowodowane opornymi bakteriami przynoszą straty produkcyjne, które oszacowano na około 1,3 miliona euro rocznie. Rzeczywiste straty są jeszcze większe, ponieważ badanie nie uwzględniło zachorowalności dzieci, nastolatków i osób po 64. roku życia, która wiąże się ze stratami produkcyjnymi spowodowanymi np. zwolnieniami z pracy na rzecz opieki nad chorym dzieckiem. (Larsson, Svensson, Ternhag, 2022, s. 6-8).

## WALKA Z ANTYBIOTYKOOPORNOŚCIĄ

O konieczności działania na rzecz walki z AR mówi się od lat. I choć jej rezultaty zaczynają być widoczne, nadal jest bardzo wiele do zrobienia. Zwłaszcza w kontekście wciąż rosnącego stosowania antybiotyków, których spożycie – przy założeniu braku poważnych zmian w polityce – podwoi się do 2030 roku. W latach 2000-2015 wzrosło ono o 65% (wyrażone w zdefiniowanych dawkach dziennych). Wzrost ten napędzały głównie LMICs, w których skorelowany był on ze wzrostem produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca. (Klein i in., 2018, s. 3463) Tendencja zwiększania się konsumpcji farmaceutyków w krajach rozwijających się jest skorelowana z wieloma projektami, mającymi na celu poprawę dostępu do usług zdrowotnych w LMICs.

W dyskusji na temat aktywnego działania na rzecz walki z AR należy wyróżnić kilka przestrzeni – troskę o stan sanitarny (zwłaszcza krajów o niskim i średnim dochodzie), regulacje stosowania antybiotykoterapii w hodowli zwierząt, zwiększanie świadomości społecznej, przedstawianie etycznego wymiaru tego problemu oraz dalsze badanie mechanizmów oporności u bakterii.

Wprowadzenie w LIMCs odpowiedniej infrastruktury wodno-sanitarnej jest w stanie zmniejszyć występowanie biegunek wymagających antybiotykoterapii nawet o 60%. (Mendelson, 2022, s. 277) Kwestia kontroli obiegu wody w środowisku jest ważna również ze względu na możliwość transmisji AR przy wykorzystaniu ludzkich i zwierzęcych odchodów. Dlatego bezpieczne postępowanie z nimi, tj. ustalanie i przestrzeganie odpowiednich regulacji dotyczących oborników i ścieków z oczyszczalni, jest uzasadnione w kontekście kontroli transmisji i ewolucji AR. (Larsson, Flach, 2022, s. 261-262)

W rozwoju antybiotykooporności ważną rolę odgrywa stosowanie antybiotyków w hodowli zwierząt i produkcji mięsa, w tym antybiotykowych

stymulatorów wzrostu, których stosowanie na terenie Unii Europejskiej jest od 2006 roku zakazane. (Blanco-Picazo i in., 2022) Hodowla zwierząt odpowiada za dwie trzecie globalnego zużycia antybiotyków. Bardzo duże stosowanie antybiotyków w przemyśle zwierzęcym – często niewspółmiernie względem zapotrzebowania – wzmacnia presję selekcyjną, sprzyjającą ewolucji ARG. Powstałe w ten sposób odporne bakterie mogą przedostawać się do ludzi. Należy zatem walczyć z nieodpowiedzialnym ich użyciem, przede wszystkim w krajach rozwijających się, w których spożycie mięsa rośnie, a w których antybiotyki wciąż są stosowane jako stymulatory wzrostu i w profilaktyce przeciw infekcjom, gdy taka profilaktyka nie jest uzasadniona. Walka z antybiotykowymi czynnikami wzrostu jest trudna ze względu na bardzo duże korzyści finansowe, wynikające z ich stosowania, które odpowiadają za nawet 10% korzyści ekonomicznych. Coraz częściej zwraca się również uwagę na stosowanie antybiotyków w celu zrekompensowania niewłaściwego zarządzania zdrowiem zwierząt. (Aslam i in., 2021)

W walce z AR ważne jest poszerzanie świadomości społeczeństwa. W Chinach do 2011 roku była ona bardzo niska. Antybiotyki były dostępne bez recepty, można je było kupić przez internet. W takich realiach nadużywano samoleczenia, co przyczyniło się do znacznego rozwoju antybiotykooporności, która w Chinach jest stosunkowo wysoka. W 2012 roku wdrożono tam dekret Ministerstwa Zdrowia w celu racjonalnego stosowania antybiotykoterapii i zapobiegania AR. Skutkiem był spadek odsetka recept na antybiotyki w przychodniach z 19,4% do 9,4% i wśród pacjentów hospitalizowanych z 67,3% do 39,1% w całym państwie w latach 2010-2015. Rezultaty są już widoczne – wrażliwość *E. coli* na środki przeciwdrobnoustrojowe wydawała się ulec poprawie w 2019 roku, czyli już 7 lat po wprowadzeniu stosowniejszej regulacji prawnej. (Tan i in., 2022, s. 460) W świetle tak dużego wpływu stosowania antybiotyków w medycynie na oporność bakterii na nie należy zwracać uwagę również na etyczny wymiar decyzji o ich stosowaniu. Nieodpowiedzialne ich użytkowanie wiąże się bowiem z rozwojem wśród bakterii tolerancji na leki, która już teraz jest jedną z głównych przyczyn zgonów na świecie. (Thompson, 2022)

## PODSUMOWANIE

W 2008 roku Światowa Organizacja Zdrowia, Światowa Organizacja Zdrowia Zwierząt i Organizacja Narodów Zjednoczonych ds. Wyżywienia i Rolnictwa opracowały trójstronne porozumienie ściślejszej współpracy



w celu zajęcia się ludźmi, zwierzętami i ekosystemem. (Evans, Leighton, 2014, s. 417) Wiele wydarzeń z zakresu zdrowia publicznego ostatnich dekad, np. przeniesienie chorób, takich jak AIDS, ze zwierząt na człowieka, udowadnia zasadność współpracy naukowców w tych trzech dziedzinach. Koncepcja *One Health* zwraca uwagę na niezaprzeczalne przenikanie się przestrzeni zdrowia ludzi ze zdrowiem zwierząt i stanem środowiska. Uznanie tych wzajemnych powiązań jest niezbędne, by zająć się zdrowiem publicznym ludzi. Rezygnacja z któregoś z tych trzech elementów skutkuje niemożnością pełnego i profesjonalnego zajęcia się pozostałymi. Widać to wyraźnie w kontekście problemu zanieczyszczenia środowiska, które bardzo wpływa na jakość i długość życia ludzi, czy chorób pasożytniczych, których wektorami nierzadko są zwierzęta.

Zasadność uznania koncepcji *One Health* jest szczególnie istotna w kwestii antybiotykooporności, co WHO we współpracy ze Światową Organizacją Zdrowia Zwierząt i Organizacją Narodów Zjednoczonych ds. Wyżywienia i Rolnictwa potwierdziły w 2014 roku, podkreślając, że strategia *One Health* jest niezbędna do rozwiązania problemu AR. (Aslam i in., 2021)

Przenikanie się zdrowia ludzi i zwierząt oraz stanu środowiska jest widoczne w antybiotykooporności na każdym etapie jej powstawania i transmisji. Zwierzęta mogą być miejscem powstania ARG lub bioreaktorami, w których zachodzi poziomy transfer genów oporności między bakteriami, przenoszą odporne bakterie na dalekie odległości oraz biorą udział w transmisji AR przez kontakt bezpośredni z innymi osobnikami. Środowisko ma swój udział w rozpowszechnianiu antybiotykooporności, np. przez zbiorniki wodne oraz poprzez bycie niszą życiową różnych organizmów, w której mogą się one spotykać i wchodzić w interakcje.

W walce z AR należy nieustannie brać pod uwagę wszystkie te trzy przestrzenie. Nie jest możliwa skuteczna aktywność w zakresie poprawy stanu sanitarnego, regulacji stosowania antybiotykoterapii w hodowli zwierząt, zwiększania świadomości społecznej, przedstawiania etycznej strony tego problemu czy dalszego badania mechanizmów oporności bez uszanowania wzajemnego przenikania się świata ludzi, zwierząt i środowiska i uznania ich wzajemnej współzależności.

Bez wątpienia, koncepcja *One Health* może być zatem wartościowym i skutecznym sposobem patrzenia na wiele współczesnych problemów zdrowia publicznego, a swój duży potencjał i zasadność jej stosowania są bardzo widoczne w kontekście problemu antybiotykooporności.

## BIBLIOGRAFIA

- Aslam B., Khurshid M., Arshad M. I., Muzammil S., Rasool M., i in.  
2021 *Antibiotic Resistance: One Health One World Outlook*, *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 11.
- Blanco-Picazo P., Gómez-Gómez C., Morales-Cortes S., Muniesa M. i in.  
2022 *Antibiotic resistance in the viral fraction of dairy products and a nut-based milk*, *International Journal of Food Microbiology*, 367.
- Böhm R., Holtmann-Klenner C., Korn L., Santana A. P., Betsch C.  
2022 *Behavioral determinants of antibiotic resistance: The role of social information*, *Applied Psychology: Health and Well-Being*, 14 (3).
- Dancer S. J.  
2014 *Controlling Hospital-Acquired Infection: Focus on the Role of the Environment and New Technologies for Decontamination*, *Clinical Microbiology Reviews*, 27 (4).
- Evans B. R., Leighton F. A.  
2014 *A history of One Health*, *Revue scientifique et technique. Office international des épizooties*, 33 (2).
- Goszcz A., Grodzińska L.  
2007 *Leki stosowane w zakażeniach bakteryjnych, grzybiczych, wirusowych i pasożytniczych. Antybiotyki*, [w:] Rajtar-Cynke G. (red.), *Farmakologia. Podręcznik dla studentów i absolwentów wydziałów pielęgniarstwa i nauk o zdrowiu akademii medycznych*, Wydawnictwo Czelej, Lublin.
- Klein E. Y., Van Boeckel T. P., Martinez E. M., Pant S., Gandra S. i in.  
2018 *Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015*, *PNAS*, 115 (15).
- Konstytucja Światowej Organizacji Zdrowia, 1946
- Laborda P., Sanz-García F., Ochoa-Sánchez L. E., Gil-Gil T. i in.  
2022 *Wildlife and Antibiotic Resistance*, *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 12.

- Larsson D. G. J., Flach C.-F.  
2022 *Antibiotic resistance in the environment*, Nature Reviews Microbiology, 20.
- Larsson S., Svensson M., Ternhag A.  
2022 *Production loss and sick leave caused by antibiotic resistance: a register-based cohort study*, BMC Public Health, 22:527.
- Lee S., Peixin W., Liu T., Yang A., Boughton R. K., Pepin K. M. i in.  
2022 *Transmission of antibiotic resistance at the wildlife-livestock interface*, Communications Biology, 5.
- Mendelson M.  
2022 *BSAC Vanguard Series: Inequality and antibiotic resistance*, Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 77 (2).
- Moniz K., Walker V. K., Shah V.  
2022 *Antibiotic resistance in mucosal bacteria from high Arctic migratory salmonids*, Environmental Microbiology Reports, 14 (3).
- Ojkic N., Serbanescu D., Banerjee S.  
2022 *Antibiotic Resistance via Bacterial Cell Shape-Shifting*, mBio, 13 (3).
- Tan J., Wang Y., Gong X., Li J., Zhong W., Shan L., Lei X., Zhang Q. i in.  
2022 *Antibiotic resistance in neonates in China 2012–2019: A multicenter study*, Journal of Microbiology, Immunology and Infection, 55 (3).
- Thompson T.  
2022 *The staggering death toll of drug-resistant bacteria*, <https://www.nature.com/articles/d41586-022-00228-x> [06.09.2022].

## PRESENTATION OF THE ONE HEALTH CONCEPT ON AN EXAMPLE OF ANTIBIOTIC RESISTANCE

**Abstract:** The aim of the study is to introduce the concept of One Health to the Polish reader using the example of antibiotic resistance. This approach requires recognition of the interdependence and interpenetration of human, animal and environmental health. It points out that the abandonment of one of these realities makes it impossible to deal comprehensively with the others. Antibiotic resistance is one of the most important problems of the modern world. Their appearance requires a selection pressure, which nowadays often results from the use of antibiotics in medicine. However, transmission is not

necessarily associated with this pressure, which is why it is very easy when animals, the environment and people are involved. Antibiotic resistance is a cause of specific health and social problems and requires an interdisciplinary approach along the lines of One Health, such as improving hygiene (particularly in developing countries), responsible animal husbandry and raising public awareness. The topic was chosen because of the great importance of the One Health concept in the modern world, where the interrelationships between humans, living beings and the environment are being rediscovered.

**Keywords:** One Health, Antibiotic Resistance, Antibiotics, Bacteria



# ZABURZENIE OBSESYJNO-KOMPULSYJNE - POWSZECHNE ZABURZENIE PSYCHICZNE O WIELOCZYNNIKOWYM PODŁOŻU

**Streszczenie:** Zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne jest powszechnym zaburzeniem psychicznym, które charakteryzuje się występowaniem obsesji oraz, w odpowiedzi na nie, kompulsywnych zachowań. Powodują one znaczny stres i utrudniają codzienne życie osób dotkniętych OCD. Objawy zaburzenia wykazują pewne różnice w zależności od płci i wieku. Przyjmuje się, że w jego patogenezie udział mogą mieć czynniki genetyczne, środowiskowe, immunologiczne lub zaburzenia związane z niektórymi neuroprzekaźnikami, takimi jak serotonina, dopamina czy glutaminian. Z OCD często współwystępują inne dolegliwości psychiatryczne, takie jak zaburzenia ze spektrum autyzmu, zaburzenia lękowe i depresyjne, zespół Tourette'a, schizofrenia, ADHD i jądłowstręt psychiczny. Standardowe leczenie obejmuje przyjmowanie leków z grupy SSRI lub klomipraminy, a także psychoterapii poznawczo-behawioralnej z zastosowaniem metody ekspozycji na bodziec i powstrzymaniem reakcji (CBT-ERP). Celem artykułu jest przegląd oraz podsumowanie dostępnych badań naukowych dotyczących epidemiologii, etiopatogenezy, zaburzeń współistniejących oraz leczenia OCD.

**Słowa kluczowe:** OCD, etiopatogeneza, współchorobowość, leczenie

## WPROWADZENIE

Zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne (OCD) to powszechne, heterogeniczne zaburzenie psychiczne. Objawia się ono obsesjami i kompulsjami powodującymi znaczny stres i utrudniającymi normalne funkcjonowanie. Szacuje się, że częstość występowania OCD w ciągu życia wynosi od 1 do

---

<sup>1</sup> Kolegium Nauk Medycznych, Uniwersytet Rzeszowski

3% u dorosłych. Obsesje są natrętnymi, nawracającymi i uporczywymi myślami, zaś kompulsje to powstające w odpowiedzi na obsesje, powtarzające się zachowania lub czynności umysłowe. Do ich wykonania osoba cierpiąca na OCD czuje się zmuszona. Obsesje najczęściej, bo aż u 50% pacjentów, dotyczą czystości. Z kolei najczęstszymi zachowaniami kompulsywnymi są porządkowanie, które występuje aż u 60% osób, a także rytuały mycia pojawiające się u 50% pacjentów z OCD. Obraz kliniczny osób z zaburzeniem obsesyjno-kompulsyjnym różni się w zależności od rodzaju wykonywanych rytuałów, obecności lub braku tików, charakteru obsesji, etiologii, podłoża genetycznego oraz reakcji na farmakoterapię. Zapoczątkowanie objawów OCD ma miejsce najczęściej w późnym dzieciństwie, we wczesnym okresie dojrzewania lub ponownie na etapie wczesnej dorosłości. Szacuje się, że aż połowa wszystkich przypadków OCD u dorosłych może mieć początek w dzieciństwie lub w okresie dojrzewania (Eichstedt i Arnold 2001; Bokor i Anderson 2014; Endres et al. 2022). OCD o początku w okresie młodzieńczym (w wieku 18 lat lub wcześniej) charakteryzuje się pewnymi odmiennymi cechami klinicznymi, wzorcami chorób współistniejących, przebiegiem i występowaniem w rodzinie w porównaniu do zaburzenia, którego początek miał miejsce w dorosłości. Wykazano, że w tym przypadku u badanych osób częściej występowały tiki i zaburzenia rozwojowe, a ponadto ryzyko występowania rodzinnego było znacznie wyższe. U dzieci z OCD zaobserwowano wyższy wskaźnik lęku separacyjnego i Zespołu Tourette'a w ciągu całego życia niż u nastolatków i dorosłych. Zarówno dzieci jak i nastolatki mieli bardziej agresywne/katastroficzne obsesje oraz objawy zachowania polegającego na gromadzeniu niż dorośli. Nastolatki z kolei mieli wyższy wskaźnik obsesji seksualnych i religijnych niż dzieci. U dorosłych wyższy był wskaźnik używania substancji i zaburzeń odżywiania, które były rzadkie u dzieci i młodzieży. Niektóre badania dostarczyły wniosków, że mężczyźni zgłaszali wcześniejszy wiek zachorowania niż kobiety, choć inne badania nie potwierdziły tej zależności (Mancebo et al. 2009). Celem niniejszego artykułu jest przegląd oraz podsumowanie dostępnych badań naukowych dotyczących charakterystyki zaburzenia obsesyjno-kompulsyjnego.

## ETIOPATOGENEZA

Wiele osób cierpiących na zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne wiąże jego pojawienie się ze stresującym okresem życia lub pewnym traumatycznym wydarzeniem. Często zgłaszają one, że stres psychospołeczny jest czynnikiem,

który zaostrza występujące u nich objawy. Ponadto, przeprowadzono badania, które wykazały, że maltretowanie w dzieciństwie, a także negatywne doświadczenia w relacjach społecznych w tym okresie życia wiążą się ze zwiększonym nasileniem objawów zaburzenia obsesyjno-kompulsyjnego. Mimo to, wciąż nie jest jeszcze dokładnie poznany patofizjologiczny związek pomiędzy stresem a występowaniem OCD. Odkryto dotychczas, że stres może prowadzić do atrofii neuronów w korze czołowej, grzbietowo-przyśrodkowej części prążkowania i w hipokampie. Przeciwnie, przerost neuronów powoduje w grzbietowo-bocznej części prążkowania oraz w ciele migdałowatym. Zmiany te odzwierciedlają zaburzenia neuronalne w OCD i w związku z tym mogą przyczyniać się do braku równowagi między zachowaniem nawykowym a skierowanym na cel, co jest związane z patogenezą i symptomatologią tego zaburzenia (Walitza et al. 2008; Adams et al. 2018; Boger et al. 2020). W badaniu przeprowadzonym w 2022 r. wykazano, że w patogenezie OCD dużą rolę odgrywają zmiany genetyczne i epigenetyczne związane z układem serotonergicznym, dopaminergicznym i glutaminergicznym. Potwierdzono istotny związek pętli korowo-prążkowiowo-wzgórzowo-korowej, a także sieci czołowo-ciemiennowej i czołowo-limbicznej w patogenezie tego zaburzenia. Ustalono, że niekiedy OCD może też wykształcić się w wyniku zaburzeń organicznych, np. immunologicznych (Endres, Domschke i Schiele 2022). Istnieją dowody na to, że zarówno czynniki środowiskowe, jak i genetyczne w dużym stopniu wpływają na OCD. Wysznuło poglądy, że podatność na zaburzenie zwiększa się w wyniku interakcji wielu genów o niewielkich rozmiarach efektu z czynnikami środowiskowymi (Walitza et al. 2008). W przypadku możliwego immunologicznego podłoża OCD, istnieją dowody sugerujące, że objawy obsesyjno-kompulsyjne mogą być powiązane z PANDAS, które oznacza dziecięce autoimmunologiczne neuropsychiatryczne zaburzenia związane z infekcjami streptokokowymi. Przeprowadzono badanie kohortowe, które wykazało podwyższone ryzyko wystąpienia OCD u dzieci z dodatnimi wynikami testów paciorkowcowych. Ostatnio pojawił się termin PANS - zespół ostrych dziecięcych zaburzeń neuropsychiatrycznych. Pojęcie to poszerza zależność zaburzeń od innych patogenów i przyczyn immunologicznych. Naukowcy próbują odpowiedzieć na pytanie, czy COVID-19 może wpłynąć na pojawienie się wtórnego OCD. Przeprowadzone dotychczas badania wykazały, że wśród pacjentów z COVID-19, u których stwierdzono objawy neurologiczne o niejasnym podłożu, stwierdzono produkcję przeciwciał neuronalnych. Proces ich powstawania indukowany był infekcją, a przeciwciała skierowane były przeciwko różnym antygenom. Wystąpienie wtórnego OCD



może być związane również z autoimmunologicznym zapaleniem mózgu, stwardnieniem rozsianym, toczeniem rumieniowatym układowym, zapaleniem skórno-mięśniowym i Zespołem Sjögrena (Endres et al. 2022).

## ZABURZENIA WSPÓLISTNIEJĄCE

Współwystępowanie zaburzeń psychiatrycznych u dzieci dotkniętych OCD szacuje się na 50% pacjentów. Młodszy wiek wystąpienia objawów wskazuje na zwiększone ryzyko współistniejącego zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi, lęku separacyjnego, specyficznych fobii, agorafobii i różnych rodzajów zaburzeń lękowych (Geller i March 2012). OCD jest jedną z najczęściej współwystępujących dolegliwości u osób z wysokofunkcjonującym zaburzeniem ze spektrum autyzmu (ASD). Istnieją dowody sugerujące, że osoby z wysokofunkcjonującym ASD i dodatkowo cierpiący na OCD prezentują niższe IQ oraz mają niższe społeczne zdolności poznawcze niż pacjenci z ASD bez OCD (Lamothe et al. 2022). Przeprowadzono badanie, które wykazało, że młodzież z OCD i ASD po skorzystaniu z metod leczenia osiągnęła znaczną poprawę jakości funkcjonowania. Efekt ten był jednak mniejszy niż w przypadku osób cierpiących tylko na OCD. Z jednej strony oznacza to, że standardowa opieka kliniczna wobec pacjentów z współistniejącym OCD i ASD przynosi pozytywne rezultaty, a z drugiej istnieje potrzeba stosowania dłuższej opieki medycznej wobec tej grupy pacjentów (Martin et al. 2020). W rozpoznaniu ASD u młodzieży, sporą trudnością dla rodziców i klinicystów jest odróżnienie typowych dla zaburzenia ze spektrum autyzmu zachowań ograniczonych i powtarzających się od objawów zaburzenia obsesyjno-kompulsyjnego. Zachowania te z zewnątrz mogą wydawać się takie same, jednak zasadniczą różnicą jest to, czy z założenia mają one prowadzić do zredukowania stresu (jak w przypadku ASD), czy też same w sobie są stresujące (charakterystyczne dla OCD) (Santore et al. 2020). Zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne również często współistnieje z chorobą afektywną dwubiegunową i schizofrenią. Rozpoznanie OCD może wiązać się z większą szansą na późniejszy rozwój psychozy i choroby afektywnej dwubiegunowej, a także nasilać fenotyp schizofrenii i powodować gorsze rokowanie. W przypadku choroby afektywnej dwubiegunowej, objawy OCD pogarszają się w fazie depresyjnej, a poprawiają w epizodzie manii/ hipomanii (Sharma i Reddy 2019). Wśród badanej młodzieży z OCD, aż u 50% współwystępowały zaburzenia lękowe lub depresyjne. Ilość zaburzeń poza OCD była większa u starszej młodzieży, a ponadto prawdopodobieństwo współistnienia

zaburzeń depresyjnych było sześciokrotnie wyższe w tej grupie w porównaniu z odpowiadającymi młodszymi pacjentami (Peris et al. 2017). Zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne jest również jedną z najczęstszych dolegliwości współistniejących z jądłowstrętem psychicznym. Częstość jego występowania szacuje się na 10-20% pacjentów z anorexia nervosa. Poza podobieństwami w obrazie klinicznym, jak np. zrytualizowane zachowanie, perfekcjonizm, nietolerancja, niepewność, impulsywność oraz sztywność poznawcza, te jednostki chorobowe posiadają również wspólną podstawę genetyczną (Meule i Voderholzer 2022). W obydwu tych przypadłościach występują nawracające myśli, np. w przypadku jądłowstrętu psychicznego dotyczą one często jedzenia, wagi, obrazu ciała itp., zaś w przypadku zaburzenia obsesyjno-kompulsyjnego związane są np. z zanieczyszczeniem czy symetrią. Po nich następują działania kompensacyjne: w przypadku anorexia nervosa np. ograniczanie jedzenia, stosowanie środków przeczyszczających, natomiast u osób z OCD - mycie rąk, sprawdzanie itd. Mechanizmy te mają na celu zniwelowanie negatywnych skutków. Uważa się, że podobna symptomatologia może wynikać ze wspólnych deficytów funkcjonowania wykonawczego w tych jednostkach chorobowych (Thomas et al. 2022). W badaniu oceniającym częstość występowania zaburzeń tikowych i obsesyjno-kompulsyjnych wśród uczniów w Chinach w wieku 6-16 lat wykazano, że najczęściej współistniejącą jednostką chorobową przy Zespole Tourette'a jest OCD, występujący aż u 40,73% badanych osób z tą przypadłością (Yan et al. 2022). Zbadano, że OCD występujące razem z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) u pacjentów pediatrycznych charakteryzował szereg czynników predykcyjnych rozróżniających je z przypadkami osób z wyłącznym OCD. Zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne w połączeniu z ADHD występowało częściej u mężczyzn, miało wyższy odsetek problemów z zachowaniem, zaburzeń tikowych oraz trudności w uczeniu. Ponadto, efekty leczenia były gorsze ze względu na słabą reakcję na leczenie pierwszego rzutu, wyższą oporność na leczenie oraz dłuższy czas trwania objawów i leczenia niż w przypadku osób z samym OCD. Nasilenie objawów w grupie ADHD i OCD było mniejsze, ale bardziej stabilne, co może sugerować kontynuację dolegliwości w dorosłości (Efe et al. 2022).

## LECZENIE

Obecnie standardowe leczenie farmakologiczne w OCD obejmuje selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) oraz klomipraminę.

Okolo połowa pacjentów jednak nie reaguje wystarczająco na doustne środki przeciwdepresyjne. Leczenie drugiej linii obejmuje augmentację atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi. Do innych metod leczenia zaliczamy serotonergiczne leki przeciwdepresyjne podawane dożylnie oraz włączenie lub zmiana formy terapii na psychoterapię poznawczo-behawioralną (Kellner 2010). Psychoterapia poznawczo-behawioralna z zastosowaniem metody ekspozycji na bodziec i powstrzymaniem reakcji (CBT-ERP), obok terapii rodzinnej i psychoedukacji powinna stanowić pierwsze podejście do leczenia OCD. Podczas psychoedukacji zwraca się szczególną uwagę na przedstawienie pacjentowi kryteriów diagnostycznych OCD, wytłumaczenie poznawczo-behawioralnego modelu rozwoju oraz utrzymywania objawów OCD, a także wyjaśnienie zasadności wdrożenia terapii CBT-ERP. ERP jest terapią behawioralną, która polega na ekspozowaniu pacjentów na bodźce, które wywołują u niego obsesje, a następnie zachęcaniu ich, przy pomocy różnorodnych technik, do powstrzymania się od wykonywania kompulsji. Według wyników metaanalizy, ERP okazała się być nawet nieco bardziej skuteczna niż terapia poznawcza, jednak w praktyce zaleca się połączenie technik psychoterapii poznawczej i behawioralnej w leczeniu pacjentów z OCD. Terapia poznawczo-behawioralna w połączeniu z leczeniem farmakologicznym przyniosła lepsze rezultaty niż włączenie jej lub leków osobno. Zgromadzone dane sugerują, że terapia poznawczo-behawioralna powoduje zmiany na poziomie neurobiologicznym u pacjentów z zaburzeniami lękowymi - odnotowano spadek aktywności w obrębie kory oczodołowo-czołowej oraz jądra ogoniastego. Podobny efekt w odniesieniu do jądra ogoniastego zaobserwowano przy skutecznym leczeniu OCD fluoksetyną (Sassano-Higgins, Sapp i Van Noppen 2015). Wiele badań potwierdza wpływ hipotetycznego modelu reakcji rodziny na objawy OCD, który waha się od nadmiernie przystosowującego do nadmiernie antagonistycznego. Istnieją dowody wskazujące, że reakcje z obydwu skrajności są związane z gorszą reakcją zarówno na ekspozycję i zapobieganie odpowiedzi (ERP), jak i na farmakoterapię. Z jednej strony, nadmiernie antagonistyczna rodzina, która odmawia przyzwolenia lub zaangażowania w objawy OCD w zachowaniu pacjenta, może nie tylko powodować narastający stres i w konsekwencji objawy zaburzenia, ale też wpływa na większe ukrywanie się z wykonywanymi rytuałami oraz na mniejszą skłonność do szukania pomocy przez pacjenta. Nadmiernie pobłażliwa, a wręcz skora do angażowania się w objawy pacjenta rodzina, może natomiast przyczyniać się do nasilania kompulsji i unikania lęku, w ten sposób wzmacniając schematy związane z utrwalaniem objawów OCD. Wstępne badania sugerują, że włączenie członków rodziny

do przebiegu leczenia OCD, np. poprzez uwzględnienie ich jako trenerów lub współterapeutów w ERP, może umożliwić uzyskanie lepszych wyników terapii OCD (Renshaw, Steketee i Chambless 2005).

## PODSUMOWANIE

Zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne to częste zaburzenie, które występuje w ciągu życia u 1-3% dorosłych osób. Charakteryzuje się występowaniem obsesji, czyli natrętnych, męczących i powracających myśli, a także następujących po nich zachowań kompulsyjnych, do których osoba z OCD czuje się zmuszona. Postać zaburzenia obsesyjno-kompulsyjnego o początku w dzieciństwie różni się od tej, której pierwsze objawy opisano w dorosłości. Częstość występowania zaburzenia u innych członków rodziny, tików i zaburzeń rozwojowych była wyższa w przypadku młodzieńczego OCD. W patogenie zaburzenia mogą odgrywać rolę czynniki genetyczne i środowiskowe, a także zmiany związane z układem serotonergicznym, dopaminergicznym i glutaminergicznym. Ponadto, istnieją dowody świadczące o związku OCD z czynnikami immunologicznymi. U 50% dzieci z OCD współwystępują inne zaburzenia psychiatryczne. Jedną z najczęściej współwystępujących dolegliwości u osób z wysokofunkcjonującym zaburzeniem ze spektrum autyzmu jest OCD. Z zewnątrz powtarzalne, ograniczone czynności pacjentów z ASD mające na celu redukcję stresu mogą przypominać zachowania kompulsywne występujące w ASD, co może stanowić problem w rozpoznaniu dla rodziców i klinicystów. Współwystępowanie zaburzeń lękowych lub depresyjnych wśród badanej grupy młodzieży z OCD wynosiło aż 50%. Wśród pediatrycznych pacjentów z OCD częściej występował również Zespół Tourette'a i ADHD. U osób cierpiących na zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne bardziej powszechne są również jądłowstręt psychiczny i schizofrenia. Do standardowych metod leczenia OCD należą leki z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) oraz klomipramina, a także psychoterapia poznawczo-behawioralna z zastosowaniem metody ekspozycji na bodziec i powstrzymaniem reakcji (CBT-ERP). Zaobserwowano, że wpływ na nasilenie objawów u pacjentów z OCD ma również rodzina. Zarówno postawa nadmiernie przeciwstawna, jak i pobłażliwa mogą negatywnie wpływać na pacjenta. Wstępne wyniki badań sugerują możliwość uzyskania lepszych efektów leczenia OCD dzięki włączeniu członków rodziny do terapii, np. umożliwiając im pełnienie roli trenerów lub współterapeutów w ERP. Dogłębniejsze poznanie wpływu rodziny na utrzymanie bądź regresję objawów OCD może

przyczynić się do opracowania nowych skutecznych metod leczenia tego zaburzenia. W związku z tym, stanowi ono obiecujący kierunek badań w tym zakresie.

## BIBLIOGRAFIA

- Adams T., Kelmendi B., Brake C.  
2018 *The Role of Stress in the Pathogenesis and Maintenance of Obsessive-Compulsive Disorder*. *Chronic Stress*, 2.
- Boger S., Ehring T., Schwarzkopf W., Werner G.  
2020 *Potential mediators of the association between childhood maltreatment and obsessive-compulsive disorder in adulthood*. *Journal of Obsessive-Compulsive and Related Disorders*, 27.
- Bokor G., Anderson P.  
2014 *Obsessive-Compulsive Disorder*. *Journal of Pharmacy Practice*, 27.
- Efe A., Kaba D., Canlı M., Temeltürk R.  
2022 *Impact of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Comorbidity on Phenomenology and Treatment Outcomes of Pediatric Obsessive-Compulsive Disorder*. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 32.
- Eichstedt J., Arnold S.  
2001 *Childhood-onset obsessive-compulsive disorder: A tic-related subtype of ocd?*, *Clinical Psychology Review*, 21.
- Endres D., Pollak T., Bechter K., Denzel D., Pitsch K., Nickel K. i in.  
2022 *Immunological causes of obsessive-compulsive disorder: is it time for the concept of an "autoimmune OCD" subtype?* *Translational Psychiatry*, 12.
- Endres D., Domschke K., Schiele M.  
2022 *Neurobiology of obsessive-compulsive disorder*. *Der Nervenarzt*, 93.
- Geller D., March J.  
2012 *Practice Parameter for the Assessment and Treatment of Children and Adolescents With Obsessive-Compulsive Disorder*. *FOCUS*, 10.

Kellner M.

2010 *Drug treatment of obsessive-compulsive disorder*. Dialogues in Clinical Neuroscience, 12.

Lamothe H., Godin O., Stengel C., Benmansour S., Burckard S. i in.

2022 *Clinical characteristics of adults suffering from high-functioning autism and comorbid obsessive-compulsive disorder*, Psychiatry Research, 311.

Mancebo M., Garcia A., Pinto A., Freeman J., Przeworski A., Stout R. i in.

2008 *Juvenile-Onset OCD: Clinical Features in Children, Adolescents and Adults*. Acta Psychiatrica Scandinavica, 118.

Martin A., Jassi A., Cullen A., Broadbent M., Downs J., Krebs G.

2020 *Co-occurring obsessive-compulsive disorder and autism spectrum disorder in young people: prevalence, clinical characteristics and outcomes*. European Child & Adolescent Psychiatry, 29.

Meule A., Voderholzer U.

2022 *Changes in obsessive-compulsive symptoms during inpatient treatment of anorexia nervosa*. Journal of Eating Disorders, 10.

Peris T., Rozenman M., Bergman R., Chang S., O'Neill J., Piacentini J.

2017 *Developmental and clinical predictors of comorbidity for youth with obsessive compulsive disorder*. Journal of Psychiatric Research, 93.

Renshaw K., Steketee G., Chambless D.

2005 *Involving Family Members in the Treatment of OCD*. Cognitive Behaviour Therapy, 34.

Santore L., Gerber A., Gioia A., Bianchi R., Talledo F., Peris T., Lerner M.

2020 *Felt but not seen: Observed restricted repetitive behaviors are associated with self-report-but not parent-report-obsessive-compulsive disorder symptoms in youth with autism spectrum disorder*. Autism., 24.

Sassano-Higgins S., Sapp F., Van Noppen B.

2015 *Cognitive-Behavioral Therapy for Obsessive-Compulsive Disorder*. Focus, 13.

Sharma L., Reddy Y.

2019 *Obsessive-compulsive disorder comorbid with schizophrenia and bipolar disorder*. Indian Journal of Psychiatry, 61.

- Thomas K., Birch R., Jones C., Vanderwert R.  
2022 *Neural Correlates of Executive Functioning in Anorexia Nervosa and Obsessive-Compulsive Disorder*. *Frontiers in Human Neuroscience*, 16.
- Walitza S., Renner T., Wewetzer C., Warnke A.  
2008 *Genetic findings in obsessive-compulsive disorder in childhood and adolescence and in adulthood*. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*, 36.
- Yan J., Deng H., Wang Y., Wang X., Fan T., Li S., Wen F., Yu L. i in.  
2022 *The Prevalence and Comorbidity of Tic Disorders and Obsessive-Compulsive disorder in Chinese School Students Aged 6-16: A National Survey*. *Brain Sciences*, 12.

## OBSESSIVE-COMPULSIVE DISORDER – A COMMON MENTAL DISORDER WITH A MULTIFACTORIAL BACKGROUND

**Abstract:** Obsessive-compulsive disorder is a common mental disorder characterized by the presence of obsessions and, in response, compulsive behavior. They cause considerable stress and make everyday life difficult for people affected by OCD. Symptoms of the disorder show some differences depending on gender and age. It is assumed that its pathogenesis may be associated with genetic, environmental or immunological factors, as well as disturbance related to certain neurotransmitters, such as serotonin, dopamine and glutamate. OCD is often associated with other psychiatric conditions, such as autism spectrum disorder, anxiety and depression disorder, Tourette's syndrome, schizophrenia, ADHD and anorexia nervosa. Standard treatment includes taking SSRIs or clomipramine, as well as cognitive behavioral therapy with exposure and response prevention (CBT-ERP). The aim of this article is to review and summarize the available research studies on epidemiology, etiopathogenesis, comorbidities and the treatment of OCD.

**Key words:** OCD, etiopathogenesis, comorbidities, treatment

## DYSBIOZA MIKROBIOTY JELITOWEJ W NIESWOISTYCH ZAPALENIACH JELIT

**Streszczenie:** Choroby wchodzące w skład nieswoistych zapaleń jelit są przewlekłymi, złożonymi chorobami, które wynikają z zaburzonej interakcji pomiędzy zmienioną mikrobiotą jelitową, a gospodarzem. Zmiana składu mikrobioty wynika z wpływu czynników środowiskowych, genetyki oraz odpowiedzi immunologicznej. Dzięki postępowi w sekwencjonowaniu materiału genetycznego komensali jelitowych powiązано zmiany w mikrobiocie jelitowej z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit. Co więcej poza mikrobiotą bakteryjną rozszerzono spektrum badań na wiryoty oraz robaki pasożytnicze. Nieswoiste choroby zapalne jelit dzielą się na chorobę Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego oraz postać mieszaną. Pacjenci dotknięci tymi chorobami doświadczają przykrych objawów ze strony układu pokarmowego m.in. bólów brzucha, krwawych stolców i nudności. Artykuł skupi się na wyjaśnieniu oraz podsumowaniu związku pomiędzy dysbiozą jelitową, a patogenezą nieswoistych zapaleń jelit oraz możliwych opcji terapeutycznych.

**Słowa kluczowe:** nieswoiste zapalenie jelit, mikrobiota, komensalizm, cytokiny

Celem przeglądu literatury było zebranie dostępnej wiedzy i podsumowanie informacji na temat złożoności interakcji pomiędzy mikrobiotą jelitową, a chorobami autoimmunologicznymi, szczególnie nieswoistymi zapaleniami jelit. Ze względu na wzrastającą zapadalność na nieswoiste zapalenia jelit istnieje potrzeba aktualizacji oraz propagowania wiedzy na ten temat, gdyż zaniedbania na tym polu stwarzają realne niebezpieczeństwo przeoczenia, błędnej diagnozy bądź zbagatelizowania problemu.

---

<sup>1</sup> Studenckie Koło Naukowe Przy Katedrze i Zakładzie Zdrowia Publicznego UM w Lublinie



## **Materiał i metody**

Przeprowadzono szczegółowy przegląd literatury anglojęzycznej w dniu 27.08.2022 r., aby zidentyfikować wszystkie artykuły poruszające temat interakcji mikrobioty jelitowej z patogenezą nieswoistych zapaleń jelit. Wyszukiwanie online w bazach danych PubMed oraz Google Scholar obejmowały frazy: „inflammatory bowel disease”, „gut microbiota”, „diet”, „Crohn disease”, „ulcerative colitis”, „cytokines”. Aby wyszukać dodatkowe artykuły o optymalnej tematyce prześlędzono również bibliografię artykułów z których korzystano. Nie stosowano żadnych ograniczeń dotyczących daty publikacji.

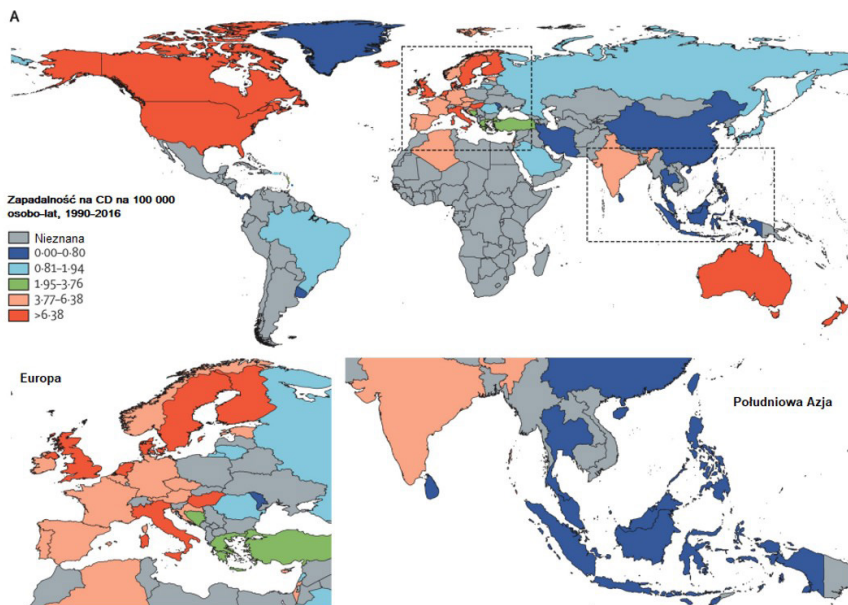
## **1.WPROWADZENIE**

Do chorób zapalnych jelit (IBD) zalicza się przede wszystkim chorobę Leśniowskiego-Crohna (CD) i wrzodziejące zapalenie jelita grubego (UC) oraz postać mieszaną. Nieswoiste zapalenie jelit (IBD) charakteryzują się przewlekłym stanem zapalnym przewodu pokarmowego, który wyróżnia się zaburzoną strukturą błony śluzowej, zmienionym składem jakościowym oraz ilościowym mikrobioty jelitowej oraz objawami ogólnymi (Khan i in. 2019).

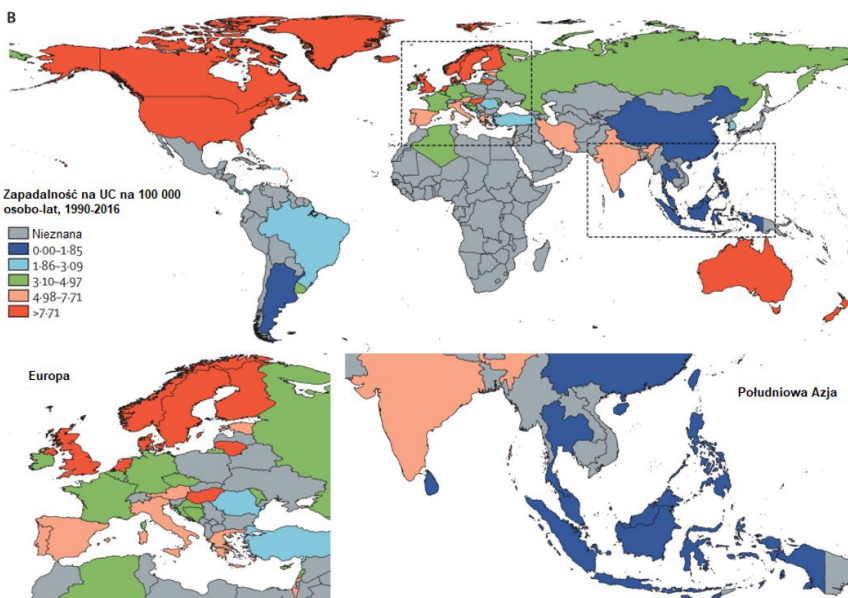
### **Epidemiologia**

W ostatnich dekadach IBD stało się globalnym wyzwaniem dla opieki zdrowotnej oraz zdrowia publicznego, szczególnie w krajach rozwiniętych (Kaplan 2015). Częstość występowania nadal rośnie na całym świecie, osiągając tylko w niektórych krajach rozwiniętych fazę plateau (Benchimol i in. 2014). Najwyższe wskaźniki zachorowalności na IBD zaobserwowano w krajach o wysokim wskaźniku HDI, czyli Nowa Zelandia, Australia, kraje Ameryki Północnej oraz Europy (rys.1, rys.2) (Ng i in. 2017). W ostatnich latach IBD sukcesywnie pojawia się z coraz większą częstotliwością również w krajach Ameryki Południowej oraz Azji. Estymowana roczna zachorowalność CD i UC w Chinach wzrosła kolejno do 1,4 oraz 11,6 przypadków na 100 000 osób (Quyang i in. 2006, Thia i in. 2008, Victoria i in. 2009).

Rysunek 1. Zapadalność na CD na 100 000 osobo-lat w latach 1990-2016



Rysunek 2. Zapadalność na UC na 100 000 osobo-lat w latach 1990-2016



## Etiopatogeneza

Istnieje wiele przypuszczeń co do możliwej etiologii IBD. W ostatnich latach najpopularniejszą hipotezą stało się twierdzenie, że IBD wynikają z nadmiernej odpowiedzi immunologicznej, wywołanej przez czynniki środowiskowe w postaci dysbiozy jelitowej u pacjenta z podatnością genetyczną (Khan i in. 2019). Dla przykładu pacjenci z mutacją w genie NOD2 mają zwiększone prawdopodobieństwo zachorowania na IBD poprzez produkcję cytokin prozapalnych. Jednakże to czynniki środowiskowe pełnią nadrzędną rolę w rozwijaniu się IBD. Udowodniono, że zwiększone spożycie białka zwierzęcego, białka mleka, ale co szokujące wielonienasyconych kwasów tłuszczowych może zwiększać ryzyko wystąpienia IBD (Shoda i in. 1996).

## Symptomatologia

Pomimo wielu podobieństw, bliźniaczej etiopatogenezy UC oraz CD różnią się lokalizacją i charakterem zmian zapalnych. CD może dotyczyć każdej części przewodu pokarmowego i jest tzw. zmianą skaczącą, jednakże najczęściej lokalizuje się w dystalnej części jelita krętego, natomiast UC charakteryzuje się zapaleniem zlokalizowanym w jelicie grubym. CD dotyczy całej grubości jelita, natomiast UC ograniczone jest do nabłonka wyściełającego jelito (Fakhoury i in. 2014).

**Tabela. 1** Porównanie kluczowych cech w chorobie Leśniowskiego Crohna (CD) i wrzodzącym zapaleniu jelit (UC)

Lokalizacja	CD	UC
Górne partie przewodu pokarmowego	Sporadycznie	Nigdy
Dystalna część jelita krętego	Bardzo często	Nigdy
Okrężnica	Często	Zawsze
Odbytnica	Sporadycznie	Nigdy
Objawy i cechy charakterystyczne	Ból w dolnym prawym kwadrancie brzucha, wyczuwalny guz brzucha, pełnościenny obrzęk ściany jelita	Ból w dolnym lewym kwadrancie brzucha, biegunka, utrata wagi, krwawienie z odbytu

Objawy zwykle różnią się w zależności od rodzaju IBD. Porównanie głównych elementów różnicujących obydwie składowe IBD zostały omówione w Tabeli 1. Jednym z częstszych powikłań CD jest niedrożność

układu pokarmowego spowodowana obrzękiem ściany jelita. Pacjenci chorujący na CD mają tendencję do silniejszych bólów brzucha w porównaniu do pacjentów cierpiących na UC. Ból w przypadku CD zlokalizowany jest w prawym dolnym kwadrancie najczęściej, jednakże zależy to w głównej mierze od lokalizacji CD. Pacjenci chorujący na UC odczuwają ból w lewym dolnym kwadrancie i częściej niż pacjentom z CD doskwierają im biegunki, co skutkuje utratą masy ciała oraz krew w badaniu per rectum (Canavan i in. 2006, Jess i in. 2005).

## 2. WPŁYW DIETY NA MIKROBIOTĘ JELITOWĄ U PACJENTÓW Z IBD

Dieta jako czynnik środowiskowy wpływa w sposób niebagatelny na mikrobiotę jelitową (Albenberg i Wu 2014). Udowodniono, że długoterminowa zmiana diety wpływa na skład i funkcję mikrobioty jelitowej (Muegge i in. 2011). Wykazano, że mieszkańcy spożywający dietę nieprzetworzoną z terenów wiejskich charakteryzowali się w sposób istotny bardziej zróżnicowaną mikrobiotą jelitową w porównaniu do osobników spożywających „dietę zachodnią” (Carillo-Larco i in. 2016, Obregon-Tito i in. 2015). Zwesterizowana dieta zwiększa prawdopodobieństwo zakażenia enteroinwazyjnym szczepem *E. coli* (Agus i in. 2016). Wykazano korelacje pomiędzy zwiększonym spożyciem piwa, miodu, produktów zwierzęcych, a zapadalnością na CD. Następnie zwiększona zapadalność na UC była skorelowana ze zwiększonym spożyciem produktów kawowych oraz ananasów (Shivashankar i in. 2017). Dowiedziono na modelach zwierzęcych, że dieta uboga błonnikowa wiązała się ze zubożeniem bioróżnorodności mikrobioty jelitowej, a zubożenie mikrobioty postępowało w kolejnych pokoleniach (Agus i in. 2016). Ponadto dieta ubogobłonnikowa zaostrza przebieg IBD poprzez zmniejszenie produkcji przeciwzapalnego śluzu (Desai i in. 2016). Ważny prognostycznie jest również stosunek gatunkowy *Prevotella* do *Bacteroides*; określone rodzaje diety powodują zmianę tego stosunku, np. zwiększone spożycie aminokwasów, produktów mlecznych, cholesterolu powoduje wzrost ilości *Bacteroides*, podczas gdy zwiększone spożycie węglowodanów wzmacnia wzrost ilości *Prevotella* (Zuo i Ng 2018). Dowiedziono również, że dieta ma wpływ na inne składniki mikrobioty jelitowej. Konsekwencją diety o wysokiej zawartości węglowodanów jest zwiększona ilość *Candida* w mikrobiocie jelitowej (Hoffmann i in. 2013). Interesujące jest to, że zmienione nawyki żywieniowe wpływały również na mikrobiotę wirusową, ale nie w taki sam sposób

w każdym kompartmentcie przewodu pokarmowego. Zmiany w większym stopniu dotyczyły wirobioty w błonie śluzowej niż w świetle. Podsumowując, dieta ma wpływ na mikrobiotę i wirobiotę jelit. Jednak wciąż brakuje danych, zwłaszcza dotyczących związków między dietą, mikrobioty, wirobioty i IBD.

### 3. BAKTERYJNA MIKROBIOTA U PACJENTÓW Z IBD

W najnowszych badaniach w dostępnej literaturze podkreśla się istotny udział mikrobioty jelitowej w patogenezie IBD. Flora jelitowa jest układem dynamicznym i zróżnicowanym. W skład mikrobioty jelitowej wchodzi bakterie, wirusy oraz grzyby, gdzie zasadniczą część stanowią bakterie (Khan i in. 2019). Dzięki nowoczesnym zdobyczom nauk molekularnych z dużą dozą prawdopodobieństwa określono, że mikrobiom bakteryjny jelit składa się z około 1000 gatunków bakterii (Ley i in. 2006). Kształtuje się ona w pełni ok. 9-12 miesiąca życia wraz z wprowadzaniem bardziej zróżnicowanej bazy pokarmów i utrzymuje się na względnie stałym poziomie i stałym składzie przez całe życie, aż do późnej starości (Wu i in. 2011). Mikrobiota jelitowa wchodząc w relacje symbiotyczną z ludzkim organizmem, w której gospodarz zapewnia wraz z przyjmowanym pokarmem bogate w składniki odżywcze siedlisko dla mikrobioty, podczas gdy flora jelitowa wspomaga gospodarza. W warunkach fizjologicznych mikrobiota jelitowa produkuje krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe, syntetyzuje niektóre witaminy, wspomaga zachowanie integralności błony śluzowej jelita (Khan i in. 2019). Mikrobiota jelitowa w dodatku kształtuje układ odpornościowy gospodarza oraz przez swoją obecność zasiedlając możliwą niszę odbiera możliwość rozwoju patogenom szkodliwym dla gospodarza (O'Hara i Shanahan 2006). Powyżej 90% gatunków bakterii zamieszkujących niszę jelitową u zdrowego człowieka należy do czterech głównych filotypów: Actinobacteria, Bacteroidetes, Firmicutes i Proteobacteria (Khan i in. 2019). Istnieje jednak znaczna międzyosobnicza różnica w różnorodności mikrobiomu w obrębie tych głównych filotypów. Dodatkowo stwierdzono, że niektóre gatunki symbiotycznej mikrobioty jelitowej mają wyjątkowy wpływ na układ odpornościowy gospodarza i są uważane za fundamentalne dla homeostazy immunologicznej (Koboziev i in. 2014, Arpaia i in. 2013). Prawidłowy skład mikrobioty jelitowej jest krytyczny dla utrzymania kruchej równowagi limf Th17 i Treg, które charakteryzują się produkcją kolejno cytokin prozapalnych i przeciwzapalnych (Gaboriau-Routhiau i in. 2009, Ivanov i in. 2009, Lee i Mazmanian 2014).

Udowodniono, że w IBD występuje spadek różnorodności biologicznej flory jelitowej. Różnica w bioróżnorodności flory bakteryjnej występuje również u jednego pacjenta w zależności od miejsca pobrania próbki. W miejscu zmienionym zapalnie występuje mniejsza różnorodność gatunkowa bakterii w porównaniu z miejscami niezmienionymi zapalnie (Zuo i Ng 2018). W jednym wielośrodkowym badaniu klinicznym na dużej próbie pacjentów z CD zaobserwowano wzrost liczby bakterii z rodzin Enterobacteriaceae, Fusobacteriaceae, Pasteurellaceae, Veillonellaceae oraz spadek liczby bakterii z rodzin Bacteroidales, Clostridiales oraz Erysipelotrichales. Zmiany te w sposób istotny korelowały ze stanem pacjenta. Być może profilowanie mikrobiomu bakteryjnego błony śluzowej jelit będzie wykorzystywane w rozpoznawaniu CD we wczesnym stadium choroby (Zuo i Ng 2018). Wyniki niektórych artykułów sugerowały, że zmieniona mikrobiota jelitowa jest kluczowa do zmiany natężenia stanu zapalnego. To spostrzeżenie zostało poparte przez łagodzącą rolę prebiotyków, probiotyków i antybiotyków, które przyniosły korzyści pewnej grupie pacjentów z IBD (Khan i in. 2019). Te informacje doprowadziły do powstania nowej dziedziny badań zajmującej się "modulacją mikrobioty jelitowej pacjentów z IBD". Wykorzystuje ona możliwości terapeutyczne ukierunkowane na modyfikacje mikrobioty, takie jak prebiotyki, probiotyki i synbiotyki, w leczeniu IBD (Damaskos i Kolios 2008). Mimo poczynienia znacznych postępów w zrozumieniu wiodącej roli mikrobioty jelitowej w zapaleniu jelit i patogenezie IBD, to szczegółowe wyjaśnienie, w jaki sposób bakterie przyczyniają się do patogenezы chorób zapalnych jelit, pozostaje w dużej mierze tajemnicą. Ważne jest więc wyjaśnienie, w jaki sposób te symbiotyczne organizmy biorą udział w patogenezie IBD, a zbadanie i ujawnienie ich bezpośredniego lub pośredniego udziału w IBD pozostaje wciąż wyzwaniem (Khan i in. 2019).

#### 4. MYKOBIOTA U PACJENTÓW Z IBD

Skład i ilość grzybów różni się w zależności od lokalizacji w ludzkim ciele. W układzie moczowo-płciowym oraz układzie pokarmowym największą część grzybów stanowią grzyby z rodzaju *Candida* (Underhill i Iliev 2014).

Z mikrobioty jelitowej grzyby stanowią jedynie niewielką składową, bo mniej niż 0,1% wszystkich komensali jelitowych, jednakże wyniki mogą być niedoszacowane (Qin i in. 2010). W przeciwieństwie do mikrobioty bakteryjnej, mikrobiota grzybów jest mniej stabilna i bardziej podatna na wpływy środowiskowe. U ludzi długotrwałe stosowanie antybiotyków może sprzyjać

rozrostowi grzybów i infekcji. Udokumentowano, że grzyby z grup Ascomycota, Basidiomycota oraz *C. albicans* są w istotny sposób podwyższony u pacjentów z IBD. U zdrowych osobników dominują natomiast *Saccharomyces*, *Candida* oraz *Cladosporium*. W odróżnieniu do pacjentów z CD, mikrobiota grzybów pacjentów z UC wyróżniała się stosunkowo zmniejszoną różnorodnością grzybów (Zuo i Ng 2018). Istnieją również dowody na wpływ cząsteczek pochodzących ze ściany komórkowej grzybów na odpowiedź immunologiczną. Składniki ściany komórkowej grzybów takich jak  $\beta$ -glukany, mangany, chityna aktywują kaskadę z wykorzystaniem układu dopełniacza oraz receptorów zmiataczy. Aktywacja tych cząsteczek prowadzi do powstania aktywacji kaskad immunologicznych angażujących cząsteczki takie jak CARD9, IL-17, IL-22, ITAM, NFAT i NF- $\kappa$ B (Sartor i Wu 2017). Skutkuje to więc zaostreniem IBD w wyniku infiltracji grzybów przez zaburzoną barierę śluzówkową (Brun i in. 2007).

## 5. MIKROBIOTA WIRUSOWA U PACJENTÓW Z IBD

Rozwój technologii sekwencjonowania materiału genetycznego o wysokiej efektywności pomógł zrozumieć znaczenie mikrobioty wirusowej. Zostały skrzętnie przebadane nie tylko wirusy komórek człowieka, ale i bakteriofagi. Wirobiota jelitowa składa się głównie z dwóch grup bakteriofagów: dsDNA Caudovirales oraz ssDNA Microviridae, które infekują komórki bakteryjne w sposób latentny (Zuo i Ng 2018). Podobnie jak mikrobiota jelitowa, mikrobiota wirusowa wykazuje dużą stabilność w czasie u jednego osobnika, jednakże różni się znacznie osobniczo (Minot i in. 2013).

Uważa się, że bakteriofagi odgrywają rolę w patogenezie IBD, choć ich funkcja w rozwoju choroby pozostaje niejednoznaczna (Norman i in. 2015). Materiały tkankowe pacjentów z CD wykazywały się mniejszą różnorodnością mikrobioty wirusowej. Więcej bakteriofagów z rzędu Caudovirales w tkankach i popłuczynach jelitowych znajdowały się w materiałach dzieci z CD w porównaniu do kontroli bez zapalenia (Wagner i in. 2013). Sugeruje się, że zachodnia dieta predysponuje do zwiększenia ilości wirionów Caudovirales (Kim i in. 2016).

Bakteriofagi przechodząc w cykl lityczny wywierają presję środowiskową na skład bakterii jelitowych. Uważa się, że są głównymi czynnikami wpływającymi na różnorodność bakterii mikrobioty jelitowej (Brüssow i in. 2004). Z racji na swój „niedoskonały” charakter cyklu rozmnażania bakteriofagi w sposób wertykalny mają zdolność przenoszenia elementów genomu



bakteryjnego, który może być odpowiedzialny za np. patogenezę chorób bądź oporność na antybiotyki (Reyes i in. 2013).

## 6. ROBAKI PASOŻYTNICZE (HELMINTY) U PACJENTÓW Z IBD

Helminy jest to przestarzałe określenie w zoologii na robaki pasożytnicze. Niektóre z nich mogą zasiedlać przewód pokarmowy. Wzrastająca świadomość oraz poprawa warunków życia w krajach rozwiniętych spowodowała zakłócenie cykli życiowych wiele gatunków helmintów (Elliott i Weinstock 2012).

Zgodnie z hipotezą higieniczną, która sugeruje, że brak kontaktu na wczesnym etapie życia z symbiotycznymi mikroorganizmami oraz robakami pasożytniczymi zwiększa prawdopodobieństwo zachorowania na choroby o podłożu immunologicznym w późniejszym wieku. Z tego powodu robaki pasożytnicze pełnią ważną funkcję w tworzeniu mikrobiomu jelitowego. Choroby o podłożu immunologicznym, takie jak IBD są nadreprezentowane w krajach o wysokim wskaźniku HDI, dlatego wzrastająca częstość występowania IBD wydaje się korelować ze zmniejszoną częstością kolonizacji robaków pasożytniczych u gospodarza (Weinstock i Elliott 2009).

Jedno z badań przeprowadzonych na rdzennych mieszkańcach Malezji dowiodło, że osoby z obecnymi pasożytami układu pokarmowego miały większą różnorodność mikrobioty bakteryjnej, aniżeli osoby bez obecności pasożytniczych robaków (Lee i in. 2014). Obecność robaków pasożytniczych w świetle przewodu pokarmowego powoduje wzrosty wydzielania wody oraz śluzu, które pełnią funkcję środków przeciwzapalnych u gospodarza. W badaniach klinicznych wykazano skuteczne ograniczenie zapalenia poprzez zakażenie włosogłówką świńską (Zuo i Ng 2018).

## 7. ALTERNATYWA DLA KONWENCJONALNEGO LECZENIA

### **Przeszczep mikrobioty jelitowej (fmt)**

Przeszczep mikrobioty jelitowej (FMT) zyskał duży rozgłos jako innowacyjna metoda leczenia IBD. Początkowo metoda stosowana w leczeniu nawracających infekcji *Clostridium difficile* zawdzięcza swoją skuteczność przywróceniu homeostazy mikrobiomu jelitowego u pacjentów z dysbiozą jelitową (Zuo i Ng 2018). Różnorodność mikrobioty bakteryjnej po FMT wzrasta o ok. 30-50% (Li i in. 2016). W dostępnej literaturze potwierdzono



skuteczność leczenia FMT u ok. 40% pacjentów poddanych obserwacji. Analizują osobno pacjentów z UC oraz z CD, większe prawdopodobieństwo remisji występuje podczas terapii FMT u pacjentów z CD (61%) w porównaniu z UC (22%) (Colman i Rubin 2014). W innym wielośrodkowym badaniu z podwójnie ślepą próbą na dużej próbie udowodniono, że remisje u pacjentów z UC względem podgrupy z placebo, uzyskano ponad trzykrotnie częściej (Paramsothy i in. 2017). Niestety, nie wszystkie badania wykazały afirmatywne wyniki, w których FMT zdołał stan pacjenta z IBD. Dla przykładu w randomizowanym badaniu na pacjentach z UC zaobserwowano, że nie stwierdzono istotnych różnic u pacjentów-biorców, u których zastosowano FMT (Rossen i in. 2015).

## Synbiotyki

Synbiotyki są połączeniem pre- oraz probiotyków. W połączeniu są postrzegane jako obiecująca możliwość leczenia IBD. Do najpowszechniej stosowanych preparatów symbiotycznych należą Bifidobacteria i fruktooligosacharydy (FOS), Bifidobacteria i lactobacilli z FOS lub inuliną lub Lactobacillus GG i inulina (Khan i in. 2019). Jakkolwiek synbiotyki skutkują lepszym efektem zdrowotnym niż pro- lub prebiotyki z osobna, trudność społeczności badawczej przynosi wyciągnięcie ostatecznych konkluzji w sprawie synbiotyków. Prawdopodobnie spowodowane jest to dużą zmiennością jakościową oraz ilościową składowych preparatów. Jednakże wykorzystanie synbiotyków w IBD jest nowym obszarem badań w celu wykazania ich wpływu na patogenne mechanizmy zapalenia jelit (Damaskos i Kolios 2008).

## PODSUMOWANIE

Choroby wchodzące w skład IBD są przewlekłymi, złożonymi chorobami, które wynikają z zaburzonej interakcji pomiędzy zmienioną mikrobiotą jelitową, a gospodarzem. Zmiana składu mikrobioty wynika z wpływu czynników środowiskowych, genetyki oraz odpowiedzi immunologicznej. IBD jest schorzeniem dotykającym wszystkie kraje na świecie co stanowi prawdziwe wyzwanie w sektorze ochrony zdrowia. Konwencjonalne leczenie obciążone jest dużą paletą działań niepożądanych, a skuteczność opcji terapeutycznych zostawia wiele do życzenia. Wśród potencjalnych czynników środowiskowych mających wpływ na patogenezę IBD mikrobiota jelitowa została uznana za nowy czynnik. Różne badania sugerują, że zmiana składu mikrobioty

jelitowej tzw. dysbioza jest zasadniczym czynnikiem sprawczym związanym z IBD. Niestety, specyficzny skład i biomarkery metaboliczne mikrobiomu jelitowego, które podejrzewa się o udział w patogenezie IBD, pozostają niejasne. Jednakże oczywista rola mikrobioty jelitowej w fizjologii gospodarza została wykazana poprzez związek pomiędzy dysfunkcją mikrobioty jelitowej a zaburzeniami metabolicznymi gospodarza. Stąd też przyjmuje się, że przywrócenie homeostazy w obrębie mikrobioty jelitowej może być skuteczną opcją terapeutyczną. Zbytą skąpa ilość badań oraz zaprzeczające sobie dane wymagają weryfikacji na modelach zwierzęcych i badań klinicznych w celu lepszego poznania terminu dysbiozy w IBD jako czynnika sprawczego i interakcji między komensalem, a gospodarzem.

## BIBLIOGRAGIA

- Agus A., Denizot J., Thevenot J., Martinez-Medina M., Massier S. i in.  
2016 *Western diet induces a shift in microbiota composition enhancing susceptibility to Adherent-Invasive, E. coli infection and intestinal inflammation.* Sci. Rep. 6.
- Albenberg, L. G., & Wu, G. D.  
2014 *Diet and the Intestinal Microbiome: Associations, Functions, and Implications for Health and Disease.* Gastroenterology, 146(6).
- Arpaia N., Campbell C., Fan X., Dikiy S., van der Veeken J., Liu H. i in.  
2013 *Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation.* Nature, 504.
- Benchimol E.I., Manuel D.G., Guttman A., Nguyen G.C. i in.  
2014 *Changing Age Demographics of Inflammatory Bowel Disease in Ontario, Canada.* Inflammatory Bowel Diseases, 20(10).
- Brun, P., Castagliuolo, I., Leo, V. D., Buda, A., Pinzani, M. i in.  
2007 *Increased intestinal permeability in obese mice: new evidence in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis.* American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology, 292(2).
- Brussow H., Canchaya C., & Hardt W.D.  
2004 *Phages and the Evolution of Bacterial Pathogens: from Genomic Rearrangements to Lysogenic Conversion.* Microbiology and Molecular Biology Reviews, 68(3).

- Canavan C., Abrams K.R., Mayberry, J.  
2006 *Meta-analysis: colorectal and small bowel cancer risk in patients with Crohn's disease*. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 23(8).
- Carrillo-Larco R.M., Bernabé-Ortiz A., Pillay T.D., Gilman R.H. i in.  
2015 *Obesity risk in rural, urban and rural-to-urban migrants: prospective results of the PERU MIGRANT study*. *International Journal of Obesity*, 40(1), 181–185.
- Colman R.J., Rubin D.T.  
2014 *Fecal microbiota transplantation as therapy for inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis*. *Journal of Crohn's and Colitis*, 8(12).
- Damaskos D., Kolios G.  
2008 *Probiotics and prebiotics in inflammatory bowel disease: microflora "on the scope."* *British Journal of Clinical Pharmacology*, 65(4).
- Desai M.S., Seekatz A.M., Koropatkin N.M., Kamada N., Hickey C.A. i in.  
2016 *A Dietary Fiber-Deprived Gut Microbiota Degrades the Colonic Mucus Barrier and Enhances Pathogen Susceptibility*. *Cell*, 167(5).
- Elliott D.E., Weinstock J.V.  
2012 *Helminth-host immunological interactions: prevention and control of immune-mediated diseases*. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1247(1).
- Fakhoury M., Al-Salami H., Negrulj R., Mooranian A.  
2014 *Inflammatory bowel disease: clinical aspects and treatments*. *Journal of Inflammation Research*, 113.
- Gaboriau-Routhiau V., Rakotobe S., Lécuyer E., Mulder I., Lan A. i in.  
2009 *The Key Role of Segmented Filamentous Bacteria in the Coordinated Maturation of Gut Helper T Cell Responses*. *Immunity*, 31(4).
- Hoffmann C., Dollive S., Grunberg S., Chen J., Li H., Wu G.D. i in.  
2013 *Archaea and Fungi of the Human Gut Microbiome: Correlations with Diet and Bacterial Residents*. *PLoS ONE*, 8(6).
- Ivanov I.I., Atarashi K., Manel N., Brodie E.L., Shima T., Karaoz, U. i in.  
2009 *Induction of Intestinal Th17 Cells by Segmented Filamentous Bacteria*. *Cell*, 139(3).

- Jess T., Gamborg M., Matzen P., Munkholm P., Sorensen T.I.A.  
2005 *Increased Risk of Intestinal Cancer in Crohn's Disease: A Meta-Analysis of Population-Based Cohort Studies*. The American Journal of Gastroenterology, 100(12).
- Kaplan G.G.  
2015 *The global burden of IBD: from 2015 to 2025*. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 12(12).
- Khan I., Ullah N., Zha L., Bai Y., Khan A., Zhao T., Zhang, C.  
2019 *Alteration of Gut Microbiota in Inflammatory Bowel Disease (IBD): Cause or Consequence? IBD Treatment Targeting the Gut Microbiome*. Pathogens, 8(3).
- Kim M.S., Bae JW.  
2016 *Spatial disturbances in altered mucosal and luminal gut viromes of diet-induced obese mice*. Environmental Microbiology, 18(5).
- Koboziev I., Reinoso Webb C., Furr K.L., Grisham M.B.  
2014 *Role of the enteric microbiota in intestinal homeostasis and inflammation*. Free Radical Biology and Medicine, 68.
- Lee S.C., Tang M.S., Lim Y.A.L., Choy S.H., Kurtz Z.D., Cox L.M., Loke P.  
2014 *Helminth Colonization Is Associated with Increased Diversity of the Gut Microbiota*. PLoS Neglected Tropical Diseases, 8(5).
- Lee Y.K., Mazmanian S.K.  
2014 *Microbial Learning Lessons: SFB Educate the Immune System*. Immunity, 40(4).
- Ley R.E., Peterson D.A., Gordon J.I.  
2006 *Ecological and Evolutionary Forces Shaping Microbial Diversity in the Human Intestine*. Cell, 124(4).
- Li S.S., Zhu A., Benes V., Costea P.I., Hercog R., Hildebrand F., Bork P.  
2016 *Durable coexistence of donor and recipient strains after fecal microbiota transplantation*. Science, 352(6285).
- Minot S., Bryson A., Chehoud C., Wu G.D., Lewis J.D., Bushman F.D.  
2013 *Rapid evolution of the human gut virome*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 110(30).

- Muegge B.D., Kuczynski J., Knights D., Clemente J.C., Gonzalez A. i in.  
2011 *Diet Drives Convergence in Gut Microbiome Functions Across Mammalian Phylogeny and Within Humans*. Science, 332(6032).
- Ng S.C., Shi, H. Y., Hamidi N., Underwood F.E., Tang W. i in.  
2017 *Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies*. The Lancet, 390(10114).
- Norman J.M., Handley S.A., Baldrige M.T., Droit L., Liu C.Y. i in.  
2015 *Disease-Specific Alterations in the Enteric Virome in Inflammatory Bowel Disease*. Cell, 160(3).
- O'Hara A.M., Shanahan F.  
2006 *The gut flora as a forgotten organ*. EMBO Reports, 7(7).
- Obregon-Tito A.J., Tito R.Y., Metcalf J., Sankaranarayanan K. i in.  
2015 *Subsistence strategies in traditional societies distinguish gut microbiomes*. Nature Communications, 6(1).
- Ouyang Q., Tandon R., Goh K.L., Pan G.Z., Fock K.M., Fiocchi C. i in.  
2006 *Management consensus of inflammatory bowel disease for the Asia/Pacific region*. Journal of Gastroenterology and Hepatology, 21(12).
- Paramsothy S., Kamm M.A., Kaakoush N.O., Walsh A.J. i in.  
2017 *Multidonor intensive faecal microbiota transplantation for active ulcerative colitis: a randomised placebo-controlled trial*. The Lancet, 389(10075).
- Qin J., Li, R., Raes J., Arumugam M., Burgdorf K. S., Levenez, F.  
2010 *A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing*. Nature, 464(7285), 59–65.
- Reyes A., Wu M., McNulty N.P., Rohwer F.L., Gordon J.I.  
2013 *Gnotobiotic mouse model of phage-bacterial host dynamics in the human gut*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 110(50).
- Rossen N.G., Fuentes S., van der Spek M.J., Tijssen J.G. i in.  
2015 *Findings From a Randomized Controlled Trial of Fecal Transplantation for Patients With Ulcerative Colitis*. Gastroenterology, 149(1).
- Round J.L., Mazmanian S.K.  
2009 *The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease*. Nature Reviews Immunology, 9(5).

- Sartor R.B., Wu G.D.  
2017 *Roles for Intestinal Bacteria, Viruses, and Fungi in Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases and Therapeutic Approaches*. Gastroenterology, 152(2).
- Shivashankar R., Beauvais J.C., Lewis J.D.  
2017 *The Relationship of Regional Diets with Global Incidence Rates of Inflammatory Bowel Disease*. Gastroenterology, 152(5).
- Shoda R., Matsueda K., Yamato S., Umeda, N.  
1996 *Epidemiologic analysis of Crohn disease in Japan: increased dietary intake of n-6 polyunsaturated fatty acids and animal protein relates to the increased incidence of Crohn disease in Japan*. The American Journal of Clinical Nutrition, 63(5).
- Thia K.T., Loftus Jr E.V., Sandborn W.J., Yang, S.K.  
2008 *An Update on the Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease in Asia*. The American Journal of Gastroenterology, 103(12).
- Underhill D.M., Iliev I.D.  
2014 *The mycobiota: interactions between commensal fungi and the host immune system*. Nature Reviews Immunology, 14(6).
- Victoria C.R., Sassak L.Y., Nunes H.R. de C.  
2009 *Incidence and prevalence rates of inflammatory bowel diseases, in mid-western of São Paulo State, Brazil*. Arquivos de Gastroenterologia, 46(1).
- Wagner J., Maksimovic J., Farries G., Sim W.H., Bishop R.F. i in.  
2013 *Bacteriophages in Gut Samples From Pediatric Crohn's Disease Patients*. Inflammatory Bowel Diseases, 19(8).
- Weinstock J.V., Elliott, D. E.  
2009 *Helminths and the IBD hygiene hypothesis*. Inflammatory Bowel Diseases, 15(1).
- Wu G.D., Chen J., Hoffmann C., Bittinger K., Chen Y.Y. i in.  
2011 *Linking Long-Term Dietary Patterns with Gut Microbial Enterotypes*. Science, 334(6052).
- Zuo T., Ng S.C.  
2018 *The Gut Microbiota in the Pathogenesis and Therapeutics of Inflammatory Bowel Disease*. Frontiers in Microbiology, 9.

## INTESTIN MICROBIOTIS DISBIOSIS IN NON-SPECIFIC GUT INFLAMMATION

**Abstract:** The diseases that make up inflammatory bowel disease are chronic, complex diseases that result from a disrupted interaction between the altered gut microbiota and the host. Altered microbiota composition results from the influence of environmental factors, genetics and the immune response. Thanks to advances in sequencing the genetic material of gut commensals, changes in the gut microbiota have been linked to inflammatory bowel diseases. In addition to the bacterial microbiota, the spectrum of research has been expanded to include virobiota and helminths. Inflammatory bowel diseases are divided into Crohn's disease, ulcerative colitis and mixed form. Patients affected by these diseases experience unpleasant gastrointestinal symptoms including abdominal pain, bloody stools and nausea. The article will focus on explaining and summarizing the relationship between intestinal dysbiosis and the pathogenesis of inflammatory bowel disease, as well as possible therapeutic options.

**Key words:** *inflammatory bowel disease, microbiota, commensalism, cytokines*

## WPŁYW DIETY KETOGENNEJ NA GLIKEMIE I WARTOŚCI CIAŁ KETONOWYCH W MOCZU

**Streszczenie:** Od lat prowadzone są badania w zakresie wpływu różnych diet na wartości glikemii. Równocześnie następuje znaczący wzrost ilości badań nad dietą ketogenną. Połączenie tych dwóch faktów prowadzi do coraz częstszego stawiania zasadnych pytań nad wpływem diety ketogennej na wartości glikemii. Staje się to jednocześnie coraz częstszym obiektem badań, w tym niniejszego studium przypadku. Celem pracy było zbadanie wpływu 13 tygodniowej diety ketogennej na wartości glukozy we krwi i ciał ketonowych w moczu u zdrowego 23 letniego mężczyzny. Metodą pracy była analiza studium przypadku 23 letniego mężczyzny poddanego diecie ketogennej, która została uprzednio do tego celu przygotowana. Wykazano wpływ diety ketogennej na utrzymanie stężenia glukozy w granicach norm, średnio w środkowym zakresie referencyjnym. Zaobserwowano także pulsacyjne utrzymywanie się wzrostu ilości ciał ketonowych w moczu przez cały czas trwania interwencji żywieniowej. Wyniki te pozwalają wnioskować, iż dieta ketogenna wpływa na utrzymanie względnie stałych wartości glikemii przy jednoczesnym różnym poziomie ciał ketonowych, bez widocznych potencjalnych niebezpieczeństw jej stosowania w opisanym zakresie. Prezentowane wyniki stanowią jedynie wąski zakres prowadzonej obserwacji i oceny wielu parametrów monitorujących stan zdrowia.

**Słowa kluczowe:** dieta ketogenna, glikemia, ketony, zdrowie

---

<sup>1</sup> Koło naukowe dietetyków, Wydział Nauk Medycznych i Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Przyrodniczo – Humanistyczny w Siedlcach

<sup>2</sup> Wydział Nauk Medycznych i Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Przyrodniczo – Humanistyczny w Siedlcach



## WPROWADZENIE

Odpowiednio dobrana dieta jest jednym z kluczowych czynników warunkujących stan zdrowia każdego człowieka. Fakt ten nabiera szczególnego znaczenia w XXI wieku, czyli w czasie znaczącego wzrostu częstości występowania chorób cywilizacyjnych oraz wszelkiego rodzaju zaburzeń, w tym nieprawidłowej glikemii. Bezpośredni wpływ sposobu żywienia na wartości glikemii sprawia, iż jest on głównym czynnikiem ją warunkującym. Od lat szukany jest uniwersalny model żywienia, który mógłby być polecany szczególnie osobom mającym problem z wartościami glikemii, w tym z insulinoopornością. Na podstawie dotychczasowych danych można stwierdzić, iż dieta ketogenna jest jednym z głównych modeli żywieniowych, które mogą sprawdzić się przy tego typu problemach. Związek diety ketogennej z wartościami glikemii jest badany od lat i stanowi jeden z głównych obszarów badań nad tą dietą. Wpływa ona zdecydowanie korzystnie na stężenie glukozy, chociaż często przytacza się również jej możliwy wpływ na hipoglikemię, a więc stężenie glukozy poniżej ustalonych norm (70-99mg/dL). Działanie to wynika ze zmiany preferencji organizmu w stosunku do źródła wykorzystywanej energii z glukozy na ciała ketonowe. Jednocześnie zatem następuje wzrost ilości ciał ketonowych w organizmie, a co za tym idzie – wzrost ilości ich wydalania wraz z moczem. Niskowęglowodanowy charakter diety ketogennej sprawia, iż przyjrzenie się jej potencjalnemu wpływowi na stężenie glukozy w surowicy krwi jest niezwykle obiecujące. Ma to tym bardziej znaczenie, jeśli wartości glukozy są skorelowane z wartościami ciał ketonowych (Yuan i in. 2020; Choi i in. 2020; Ahmad i in. 2022).

## DIETA KETOGENNA

Dieta ketogenna to model żywienia, który prowadzi do zwiększonej produkcji ciał ketonowych w organizmie. Następuje wówczas zmiana „paliwa” z którego organizm czerpie energię, czyli z glukozy na ciała ketonowe. W praktyce polega na ograniczeniu spożycia węglowodanów najczęściej poniżej 50g dziennie, przy czym zwiększenie udziału energii z tłuszczu do 70-80%, a białko w zależności od potrzeb, chociaż nie mniej niż 1-1,2g na kilogram masy ciała dziennie. Taki rozkład makroskładników automatycznie warunkuje wysokotłuszczowy i niskowęglowodanowy charakter diety. Powinna jednak bazować na produktach nieprzetworzonych. Najczęściej są to m.in.: jaja, tłuste i chude ryby, tłuste i chude mięsa, owoce morza, oleje roślinne (oliwa

z oliwek, olej z awokado, olej kokosowy), masło, awokado, orzechy, nasiona, zielone warzywa liściaste i inne nieskrobiowe warzywa (Wilson i Lowery, 2017; Pondel i in. 2020).

## WARTOŚCI GLIKEMII I CIAŁ KETONOWYCH

Prawidłowy poziom glikemii, a więc stężenie glukozy w surowicy krwi na czczo powinno wynosić 70-99mg/dL. Powyżej 126mg/dL może świadczyć już o rozwinięciu cukrzycy, zaś wartości 100-125mg/dL to wartości podwyższone, które utrzymujące się przewlekłe mogą świadczyć o np. insulinooporności lub rozwijającej się cukrzycy. Do 2 godzin po spożyciu posiłku wartości glukozy nie powinny być wyższe niż 140mg/dL, czyli tak jak po 2h doustnego testu tolerancji glukozy. Wartość ta powyżej 200mg/dL może świadczyć o cukrzycy (Czupryniak, 2022).

W stanie ketozy odżywczej (w wyniku diety ketogennej) zwiększa się ilość ciał ketonowych w organizmie. Za stan ketozy odżywczej uznaje się minimalną wartość 0,5mmol/l ciał ketonowych w surowicy krwi w postaci stężenia beta-hydroksymaślanu (BHB), zaś w moczu mierzy się acetoocetan, a w wydychanym powietrzu – aceton. Wszystkie z tych związków zalicza się do ciał ketonowych. Stosując standardową dietę bazującą na węglowodanach ciała ketonowe w moczu nie powinny występować. Przy diecie ketogennej następuje wzrost ilości ciał ketonowych w organizmie, a za tym idzie wzrost ich wydalania w moczu. W warunkach domowych można je zmierzyć specjalnymi paskami Keto-Diastix, które wykazują ciała ketonowe, jeśli są na poziomie minimum 0,5mmol/l (Urbain i Bertz 2016; Wilson i Lowery, 2017).

## CEL I ZAKRES PRACY

Celem pracy było zbadanie wpływu 13 tygodniowej diety ketogennej na codzienne wartości glukozy i ciał ketonowych w moczu u zdrowego, trenującego siłowo 23 letniego mężczyzny. Zakres pracy obejmował: przegląd literatury, skomponowanie jadłospisu, codzienne badanie stężenia glukozy w surowicy krwi oraz ciał ketonowych w moczu, ocenę zmian i wyciągnięcie wniosków z badań.

## MATERIAŁ I METODY

Badaniu podlegał 23 letni zdrowy, trenujący siłowo (4-5x w tygodniu) mężczyzna o umiarkowanej aktywności fizycznej. Mężczyzna przed, jak również w trakcie badania nie przyjmował żadnych leków, jedynie suplementację witaminą D3 i K2 (przed jak i w trakcie). Na początku 2022 roku zostało wprowadzone działanie w postaci zastosowania diety ketogennej przez 13 tygodni.

Skomponowano 2 rodzaje jadłospisu. Oba dostarczały ok. 2450kcal. Pierwszy zastosowano przez pierwsze 4 tygodnie (inny rozkład makroskładników, którego charakter miał ułatwić szybsze wprowadzenie w stan ketozy odżywczej i możliwe ograniczenie objawów keto grypy). Rozkład makroskładników to:

- tłuszcze: 220g;
- węglowodany: 20g;
- białko: 100g;
- błonnik: 17-22g.

Drugą wersję jadłospisu zastosowano od 5 tygodnia do 13 tygodnia. Rozkład makroskładników to:

- tłuszcze: 196g;
- węglowodany: 33-37g;
- białko: 136g;
- błonnik: 20-26g.

Jadłospis podzielono na 3 posiłki, przy czym pierwszy o godzinie 13:00, drugi o 17:00 (który był jedynie źródłem 40g tłuszczu – głównie kawa z olejem MCT) oraz trzeci o godzinie 21:00.

Pomiary glikozy zostały wykonywane codziennie na czczo o godzinie 12:00 oraz co trzeci dzień (z wyjątkiem pierwszego tygodnia) również o godzinie 24:00. W ciągu pierwszego tygodnia pomiary glikozy o 24:00 zostały wykonywane codziennie. Do pomiarów użyto glukometru Optium Xido Neo Abbott oraz pasków Optium Xido.

Pomiary ciał ketonowych w moczu wykonywano codziennie na czczo po przebudzeniu się. Do pomiarów użyto testów paskowych Keto-Diastix

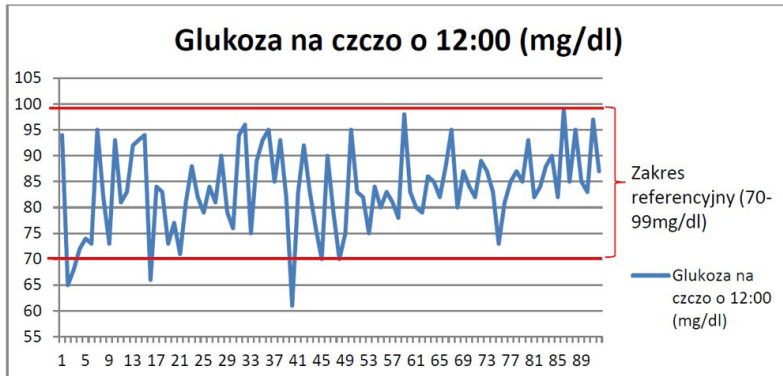
Wykresy zostały przygotowane przy użyciu programu Microsoft Office Excel 2007.

## WYNIKI

**Wartości glukozy mierzonej codziennie na czczo o godzinie 12:00 (mg/dL)**

Stężenie glukozy na przestrzeni 13 tygodni diety ketogennej utrzymywało się w znacznej większości w granicach norm referencyjnych. Zbyt niskie (poniżej norm) stężenie wykazano w dniu 2, 3, 18 i 42. Żadnego dnia wartości te jednak nie osiągnęły poziomu większego niż górny zakres normy (99mg/dL). Jednego dnia (88 dzień) wartość ta osiągnęła poziom 99mg/dL i było to najwyższe odnotowane stężenie glukozy. Najniższe zaś odnotowano w dniu 42 i wynosiło 61mg/dL. Średnia z wszystkich dokonanych pomiarów glukozy na czczo wyniosła 83,5 mg/dL. Rozkład wartości glukozy na czczo w ciągu 13 tygodni zobrazowany jest na wykresie 1.

**Wykres 1.** Wartości glukozy mierzonej codziennie na czczo o godzinie 12:00 (mg/dL) w ciągu 13 tygodni diety ketogennej (opracowanie własne)



Szczegółowe wartości glukozy każdego dnia na czczo obrazuje tabela 1. Średnie wartości w pierwszym miesiącu wyniosły 80,9 mg/dL, w drugim miesiącu 83mg/dL a w trzecim miesiącu 86,3mg/dL. Średnie wartości w pierwszym miesiącu znacznie zaniżył szczególnie pierwszy tydzień, w którym najczęściej wartości glukozy wynosiły w dolnej bądź poniżej dolnej granicy normy co dało średnią równą 77,3mg/dL.

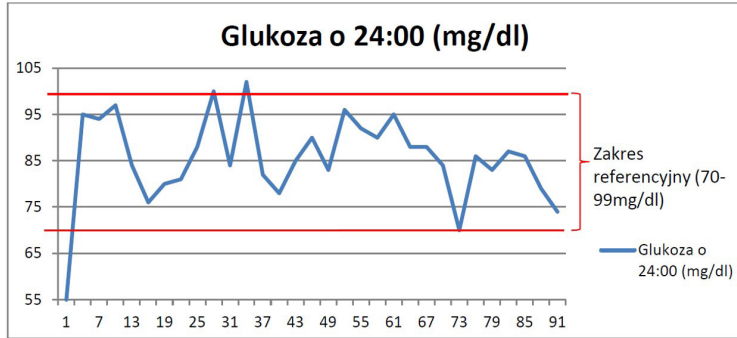
**Tabela 1.** Szczegółowe wartości glukozy mierzonej codziennie na czczo o godzinie 12:00 (mg/dL) w ciągu 13 tygodni diety ketogennej (opracowanie własne)

Dzień	Glukoza (mg/dl)	Dzień	Glukoza (mg/dl)	Dzień	Glukoza (mg/dl)
1	94	32	96	63	86
2	65	33	75	64	85
3	68	34	89	65	82
4	72	35	93	66	88
5	74	36	95	67	95
6	73	37	85	68	80
7	95	38	93	69	87
8	82	39	82	70	84
9	73	40	61	71	83
10	93	41	83	72	89
11	81	42	92	73	87
12	83	43	83	74	83
13	92	44	76	75	73
14	93	45	70	76	81
15	94	46	90	77	85
16	66	47	79	78	87
17	84	48	70	79	85
18	83	49	75	80	93
19	73	50	95	81	82
20	77	51	83	82	84
21	71	52	82	83	88
22	81	53	75	84	90
23	88	54	84	85	82
24	82	55	80	86	99
25	79	56	83	87	85
26	84	57	81	88	95
27	81	58	78	89	85
28	90	59	98	90	83
29	79	60	83	91	97
30	76	61	80	92	87
31	94	62	79		

### Wartości glukozy mierzonej co 3 dzień o godzinie 24:00 (mg/dL)

Stężenie glukozy na przestrzeni 13 tygodni diety ketogennej utrzymywało się w znacznej większości (poza trzema dniami) w granicach norm referencyjnych. Zbyt niskie (poniżej norm) stężenie glukozy odnotowano w pierwszym dniu i wyniosło jedynie 55mg/dL. Było to jednocześnie najniższe odnotowane stężenie glukozy w ciągu 13 tygodni. W 30 i 36 dniu odnotowano nieco podwyższone wartości stężenia glukozy (powyżej górnej granicy normy). W 30 dniu było to 100mg/dL a w 36 dniu 102mg/dL i była to wartość najwyższa odnotowana w ciągu 13 tygodni. Średnia z wszystkich pomiarów wyniosła 85,5mg/dL, tym samym była o 2mg/dL wyższa w porównaniu do średniej wartości glukozy na czczo o 12:00. Rozkład wartości glukozy o 24:00 w ciągu 13 tygodni zobrazowany jest na wykresie 2.

**Wykres 2.** Wartości glukozy mierzonej co 3 dzień o godzinie 24:00 (mg/dL) w ciągu 13 tygodni diety ketogennej (opracowanie własne)



Szczegółowe wartości glukozy o godzinie 24:00 obrazuje tabela 2. Średnie wartości w pierwszym miesiącu wyniosły 85mg/dL, w drugim miesiącu 89,3mg/dL, zaś w trzecim już tylko 82,5mg/dL. To wartości biorące pod uwagę średnie wartości glukozy mierzonej co 3 dzień na przestrzeni całej interwencji żywieniowej. Średnia zaś z codziennych pomiarów dokonywanych o 24:00 przez pierwszy tydzień to 83,6mg/dL.

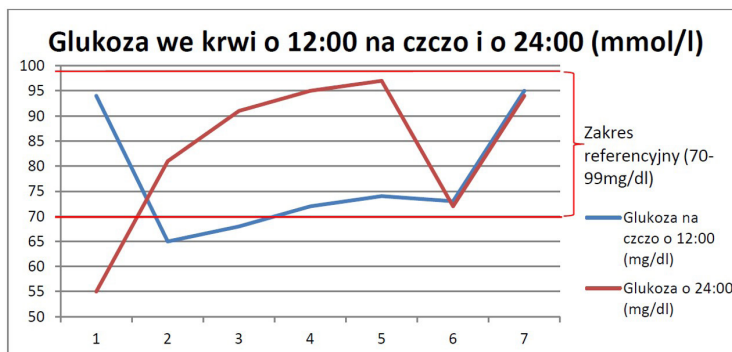
**Tabela 2.** Szczegółowe wartości glukozy mierzonej codziennie przez pierwszy tydzień, a później co 3 dzień o godzinie 24:00 (mg/dL) w ciągu 13 tygodni diety ketogennej (opracowanie własne)

Dzień	Glukoza (mg/dl)	Dzień	Glukoza (mg/dl)
1	55	43	85
2	81	46	90
3	91	49	83
4	95	52	96
5	97	55	92
6	72	58	90
7	94	61	95
10	97	64	88
13	84	67	88
16	76	70	84
19	80	73	70
22	81	76	86
25	88	79	83
28	100	82	87
31	84	85	86
34	102	88	79
37	82	91	74
40	78		

### Zestawienie wartości glukozy o 12:00 i o 24:00 w ciągu pierwszego tygodnia (mg/dL)

Pierwszy tydzień diety ketogennej wykazał największe zmiany w wartościach glikemii. Pierwszego dnia wartości glukozy znacznie zmalały z 94mg/dL o 12:00 do 55mg/dL (czyli 15mg/dL poniżej dolnej normy) o 24:00. Jednocześnie była to największa odnotowana zmiana wartości glukozy w tak krótkim czasie. Drugiego dnia na czczo glukoza nieco podniosła się względem wartości z 24:00 dnia pierwszego, jednak wciąż była poniżej wartości referencyjnych i wyniosła 65mg/dL. Drugiego dnia o 24:00 wartości glukozy wróciły do norm i wyniosły 81mg/dL. Trzeciego dnia na czczo glukoza była znów nieco poniżej normy, ale niewiele (bo 68mg/dL). Od tego momentu w ciągu pierwszego tygodnia wartości glukozy wahały się jedynie w obrębie zakresu referencyjnego. Zestawienie wartości glukozy w ciągu pierwszego tygodnia o 12:00 i 24:00 przedstawione jest na wykresie 3.

**Wykres 3.** Wartości glukozy mierzonej codziennie o 12:00 i coddziennie o 24:00 (mg/dL) w ciągu pierwszego tygodnia diety ketogennej (opracowanie własne)



### Wartości ciał ketonowych w moczu mierzone codziennie (mmol/l)

W ciągu 13 tygodni wartości ciał ketonowych w moczu osiągały różne wartości. Pierwszego dnia nie wykazano ciał ketonowych, zaś już drugiego odnotowano ich wartość na poziomie 1,5-4. Najczęstsze a zarazem najniższe wartości ciał ketonowych wynosiły 0,5mmol/l. Najwyższe zaś odnotowane wartości wynosiły 4-8mmol/l i zostały zmierzone w dniu 19 i 40.

W ciągu pierwszego miesiąca ilość ciał ketonowych była znacznie wyższa w porównaniu do 2 i 3 miesiąca. Na przestrzeni 13 tygodni jednak ciała



ketonowe nie wzrastały ani nie spadały liniowo, tylko ich wartości były różne. Z uwagi jednak na brak dokładności tego typu pasków można bazować jedynie na przybliżonych wartościach ciał ketonowych. Testy paskowe pozwalają na dokładność jedynie na poziomie kolejno: 0,5mmol/l, 1,5mmol/l, 4mmol/l, 8mmol/l oraz 16mmol/l. Jeśli paski wykazywały kolor odpowiadający wartościom pomiędzy – wówczas również wpisane w tabelę 3 wartości mają niejednokrotnie charakter przedziałowy tj. 0,5-1,5mmol/l, 1,5-4mmol/l, 4-8mmol/l.

**Tabela 3.** Wartości ciał ketonowych w moczu (mmol/l) mierzone codziennie na czczo w ciągu 13 tygodni diety ketogennej (opracowanie własne)

Dzień	Ciała ketonowe (mmol/l)	Dzień	Ciała ketonowe (mmol/l)	Dzień	Ciała ketonowe (mmol/l)
1	0	32	1,5	63	0,5-1,5
2	1,5-4	33	0,5	64	0,5-1,5
3	1,5-4	34	1,5	65	0,5
4	1,5-4	35	1,5	66	0,5
5	1,5-4	36	0,5	67	0,5
6	1,5-4	37	0,5	68	0,5-1,5
7	1,5-4	38	0,5-1,5	69	0,5
8	4	39	0,5-1,5	70	0,5
9	1,5-4	40	4-8	71	0,5
10	1,5	41	1,5-4	72	0,5
11	1,5-4	42	1,5-4	73	1,5
12	4	43	0,5-1,5	74	1,5
13	4	44	1,5-4	75	0,5
14	1,5-4	45	0,5	76	1,5
15	1,5	46	0,5	77	1,5-4
16	1,5-4	47	0,5-1,5	78	1,5
17	4	48	0,5	79	1,5
18	4	49	0,5	80	1,5
19	4-8	50	0,5	81	0,5
20	1,5-4	51	0,5-1,5	82	0,5
21	1,5	52	1,5	83	0,5
22	1,5	53	1,5	84	0,5
23	4	54	0,5	85	0,5-1,5
24	4	55	0,5	86	1,5
25	1,5-4	56	0,5	87	1,5
26	1,5-4	57	0,5	88	0,5
27	1,5-4	58	0,5	89	0,5
28	4	59	0,5-1,5	90	1,5
29	4	60	0,5-1,5	91	0,5
30	4	61	0,5	92	1,5
31	1,5-4	62	0,5-1,5		



## DYSKUSJA

W przeprowadzonym badaniu w ciągu 13 tygodni diety ketogennej wykazano, iż średnie wartości glukozy były w środkowym przedziale normy. Dla glukozy mierzonej o 12:00 na czczo było to 83,5mg/dL, zaś o 24:00 85,5mg/dL. To wartości zdecydowanie prawidłowe. Zaobserwowano jednak ciekawą zależność, iż dzieląc cały okres interwencji na 3 miesiące, wykazano iż na czczo średnie wartości w drugim miesiącu (83mg/dL) były wyższe niż w pierwszym (80,9mg/dL), a w trzecim wyższe niż w drugim (86,3mg/dL). Wynika to najprawdopodobniej z częstych niskich wartości glukozy w pierwszym okresie diety ketogennej, w którym organizm nie umie jeszcze korzystać w pełni z ciał ketonowych, zaś dostarczanie glukozy jest ściśle ograniczone. Nieco inaczej wygląda to w przypadku glukozy mierzonej o 24:00, gdyż w 2 miesiącu (89,3mg/dL) wartości glukozy były wyższe niż w pierwszym (85mg/dL), natomiast już w trzecim miesiącu (82,5mg) średnie wartości glukozy były niższe niż zarówno w pierwszym jak i drugim miesiącu. Średnia jednakże z codziennych pomiarów glukozy w ciągu pierwszego tygodnia o 24:00 to 83,6mg/dL. Wszystkie wymienione wartości są zdecydowanie prawidłowe biorąc pod uwagę zarówno stężenia na czczo, jak również przed snem o 24:00. Stężenia te z reguły mogą być znacznie wyższe wieczorem niż na czczo, zaś wykazano, iż w przypadku diety ketogennej – niewiele różnią się, co jest niewątpliwie korzystną cechą, tym bardziej że obie wartości mieszczą się w środku zakresu referencyjnego (70-99mg/dL). Korzyści w poprawie glikemii w pierwszym tygodniu może potwierdzać badanie z 2018 roku, w którym wykazano, iż już 4 dniowa dieta niskowęglowodanowa i wysokotłuszczowa skutecznie obniżyła średnie stężenie glukozy u osób nawet z cukrzycą typu 2 z 8,4mmol/l do 7,6mmol/l i dała lepsze rezultaty niż niskoglikemiczna dieta niskotłuszczowa (zmiana z 8,3mmol/l do 8,1mmol/l) (Myette-Côté i in. 2018). W kontekście szerszego wpływu na wartości glikemii metaanaliza randomizowanych badań kontrolowanych wykazała, że dieta ketogenna może być skuteczną interwencją dietetyczną w kontekście m.in. poprawy glikemii (Zhou i in. 2022). Potwierdza to m.in. badanie z 2016 roku na 89 uczestnikach z cukrzycą w ciągu podobnego okresu czasu, bo 4 miesiące, w którym w ketogennej diecie bardzo niskokalorycznej obniżono średnie stężenie glukozy z 136,9mg/dL do 108,9mg/dL, zaś w grupie niskokalorycznej ale standardowej diety ze 140,5mg/dL do 123,3mg/dL. W grupie niskokalorycznej diety standardowej obniżono stężenie hemoglobiny glikowanej z 6,8% do 6,4%, a w niskokalorycznej diecie ketogennej z 6,9% do 6,0% (Goday i in. 2016).

Inne badanie, trwające podobnie do badania własnego, bo 3 miesiące wykazało u osób dorosłych z nadmierną masą ciała, iż dieta ketogeniczna nawet bez ograniczeń kalorycznych sprawdziła się lepiej w poprawie średniego stężenia glukozy w postaci hemoglobiny glikowanej, w porównaniu do diety o ograniczonej kaloryczności sporządzonej zgodnie z zaleceniami Amerykańskiego Stowarzyszenia Diabetologicznego. U osób stosujących dietę ketogeniczną wartości %HbA1c zmniejszyły się o 0,6%, a w drugiej grupie nie zaobserwowano zmian. Dodatkowo 44% osób mogło odstawić 1 lub więcej leków na cukrzycę w grupie ketogenicznej, a w drugiej grupie jedynie 11% (Saslow i in. 2014). Zaobserwowane w badaniu własnym prawidłowe wartości stężenia glukozy o 24:00 niemal równe tym mierzonym na czczo mogą wynikać z charakteru diety ketogenicznej. Wykazano bowiem, iż wartości glukozy jak i insuliny po posiłku niskowęglowodanowym i wysokotłuszczowym pozostają bez większych zmian w stosunku do wartości sprzed spożycia tego posiłku, w przeciwieństwie do diety wysokowęglowodanowej, która powoduje wzrost stężenia glukozy i wyrzut insuliny (Nuttall i in. 2014). Obserwowane początkowo epizody hipoglikemii są często przytaczane w badaniach naukowych jako jedna z wad diety ketogenicznej (de Bock i in. 2018; Leow i in. 2018; Buehler i in. 2021). Należy jednak mieć na uwadze, iż w badaniu własnym występowały w niewielkiej ilości z czego głównie na początku diety, a więc w okresie adaptacji, w której jest to z reguły normą (Wilson i Lowery, 2017).

Zbadane wartości ciał ketonowych z moczu określają wartości acetoocyanu, a więc nie mówią o bezpośrednich wartościach betahydroksymaślanu w surowicy krwi, jednak stanowią stosunkowo miarodajny wskaźnik w początkowej fazie diety ketogenicznej, stanowiąc swego rodzaju odzwierciedlenie stężenia ketonów we krwi (Balasse i Fery 1989). Zgodnie z mechanizmem wraz z rozpoczęciem diety ketogenicznej ilość ciał ketonowych w organizmie wzrasta, a co za tym idzie wzrasta również ilość wydalanych ciał ketonowych w moczu. Wraz z okresem adaptacji ciała ketonowe mogą być w coraz mniejszej ilości wydalane z moczem, gdyż organizm uczy się ich korzystniej używać, aby nie było potrzeby ich wydalania. Wynika to m.in. ze wzrostu ilości transporterów kwasów monokarboksylowych (MCT) w komórkach. Tym samym wartości ciał ketonowych mogą być różne u różnych osób, gdyż ilość MCT również jest często różna u różnych osób (Newman i Verdin, 2014; Volek i in. 2014; Williams i Turos 2021). Okazuje się, iż najwyższe stężenia ketonów w moczu obserwuje się o 3:00 rano, zaś najniższe o godzinie 16:00 (Urbain i Bertz 2016). W innym badaniu wykazano, iż całkowite 24 godzinne wydalanie ketonów w moczu wzrosło dziesięciokrotnie po wprowadzeniu

diety ketogennej. Średnie wartości przed wynosiły 0.31g/dl, zaś w trakcie diety ketogennej 3.48g/dl (Hall i in. 2016). Jednak jak wykazano w badaniu własnym, wartości ciał ketonowych w moczu nie przedstawiają zależności liniowej, a raczej pulsacyjną. Co istotne, badanie wykazało, iż ketony w moczu odnotowano już w drugim dniu na czczo, co jest bez wątpienia bardzo szybkim wynikiem i może świadczyć o niezwykle szybkim rozpoczęciu produkcji i/lub adaptacji do korzystania z ciał ketonowych.

## PODSUMOWANIE I WNIOSKI

13 tygodniowa dieta ketogenna u 23 letniego zdrowego mężczyzny trenującego siłowo wpływa na stabilne utrzymanie stężenia glukozy w wartościach średnio w połowie zakresu referencyjnego (70-99mg/dL). Nie prowadzi do częstych epizodów hipoglikemii, chociaż w pierwszej fazie (pierwszy tydzień) następują stosunkowo istotne (i największe przez całe 13 tygodni) wahania stężeń glukozy. Prowadzi do wydalania ciał ketonowych już w drugim dniu interwencji żywieniowej i utrzymywania się ich przez cały okres 13 tygodni w wartościach pulsacyjnych, jednak nie mniejszych niż 0,5mmol/l. Nie stanowi ryzyka kwasicy ketonowej ani zaburzeń glikemii i w tym zakresie jest bezpieczna w stosowaniu.

## BIBLIOGRAFIA

- Ahmad Jayedi, Sheida Zeraattalab-Motlagh, Bahareh Jabbarzadeh i in.  
2022 *Dose-dependent effect of carbohydrate restriction for type 2 diabetes management: a systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials.* The American Journal of Clinical Nutrition, 116(1).
- Balasse EO, Fery F.  
1989 *Ketone body production and disposal: effects of fasting, diabetes, and exercise.* Diabetes Metab Rev, 5.
- Buehler LA, Noe D, Knapp S, Isaacs D, Pantalone KM.  
2021 *Ketogenic diets in the management of type 1 diabetes: Safe or safety concern?* Cleve Clin J Med., 88(10).

- Choi YJ, Jeon SM, Shin S.  
 2020 *Impact of a Ketogenic Diet on Metabolic Parameters in Patients with Obesity or Overweight and with or without Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.* *Nutrients*,12(7).
- Czupryniak L.  
 2022 *Current Topics in Diabetes.* Official Journal of the Diabetes Poland, 2(1).
- de Bock M, Lobley K, Anderson D, et al.  
 2018 *Endocrine and metabolic consequences due to restrictive carbohydrate diets in children with type 1 diabetes: An illustrative case series.* *Pediatr Diabetes*,19.
- Goday A, Bellido D, Sajoux I, Crujeiras AB, Burguera B. i in.  
 2016 *Short-term safety, tolerability and efficacy of a very low-calorie-ketogenic diet interventional weight loss program versus hypocaloric diet in patients with type 2 diabetes mellitus.* *Nutr Diabetes*, 6(9).
- Hall KD, Chen KY, Guo J, Lam YY, Leibel RL, Mayer LE i in.  
 2016 *Energy expenditure and body composition changes after an isocaloric ketogenic diet in overweight and obese men.* *Am J Clin Nutr*, 104(2).
- Leow ZZX, Guelfi KJ, Davis EA, Jones TW, Fournier PA.  
 2018 *The glycaemic benefits of a very-low-carbohydrate ketogenic diet in adults with Type 1 diabetes mellitus may be opposed by increased hypoglycaemia risk and dyslipidaemia.* *Diabet Med*, 8.
- Myette-Côté É, Durrer C, Neudorf H, et al.  
 2018 *The effect of a short-term low-carbohydrate, high-fat diet with or without postmeal walks on glycemic control and inflammation in type 2 diabetes: a randomized trial.* *American Journal of physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 315(6).
- Newman JC, Verdin E.  
 2014  *$\beta$ -hydroxybutyrate: much more than a metabolite.* *Diabetes Res Clin Pract.*, 106(2).
- Nuttall FQ, Almokayyad RM, Gannon MC.  
 2015 *Comparison of a carbohydrate-free diet vs. fasting on plasma glucose, insulin and glucagon in type 2 diabetes.* *Metabolism*, 64(2).

- Pondel N, Liśkiewicz A, Liśkiewicz D.  
2020 *Dieta ketogeniczna – mechanizm działania i perspektywy zastosowania w terapii: dane z badań klinicznych*. Postępy Biochemii 66 (3).
- Saslow LR, Kim S, Daubenmier JJ, Moskowitz JT, Phinney SD i in.  
2014 *A randomized pilot trial of a moderate carbohydrate diet compared to a very low carbohydrate diet in overweight or obese individuals with type 2 diabetes mellitus or prediabetes*. PLoS One, 9(4).
- Urbain P, Bertz H.  
2016 *Monitoring for compliance with a ketogenic diet: what is the best time of day to test for urinary ketosis?* Nutr Metab (Lond), 4.
- Volek JS, Noakes T, Phinney SD.  
2014 *Rethinking fat as a fuel for endurance exercise*. Eur J Sport Sci.,15(1).
- Williams MS, Turoso E.  
2021 *The Chemistry of the Ketogenic Diet: Updates and Opportunities in Organic Synthesis*. Int J Mol Sci., 22(10).
- Wilson J, Lowery R.  
2017 *The Ketogenic Bible*. Victory Belt Publishing Inc.
- Yuan X, Wang J, Yang S, Gao M, Cao L, Li X, Hong D, Tian S, Sun C.  
2020 *Effect of the ketogenic diet on glycemic control, insulin resistance, and lipid metabolism in patients with T2DM: a systematic review and meta-analysis*. Nutr Diabetes, 10(1):38.
- Zhou C, Wang M, Liang J, He G, Chen N.  
2022 *Ketogenic Diet Benefits to Weight Loss, Glycemic Control, and Lipid Profiles in Overweight Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials*. Int J Environ Res Public Health, 19(16).

## THE IMPACT OF THE KETOGENIC DIET ON GLYCEMIA AND KETONE BODY VALUES IN URINARY

**Abstract:** For years, research has been carried out on the impact of various diets on glycemic values. At the same time, there is a significant increase in the amount of research into the ketogenic diet. The combination of these two facts is leading to an increasing number of legitimate questions about the effect

of a ketogenic diet on blood glucose levels. At the same time, it is becoming a more and more frequent subject of research, including in this case study. The aim of the study was to investigate the effect of a 13-week ketogenic diet on blood glucose and urinary ketone values in a healthy 23-year-old male. The method of work was the analysis of a case study of a 23-year-old man subjected to a ketogenic diet, which had been previously prepared for this purpose. The effect of a ketogenic diet on the maintenance of glucose levels within the normal range, on average in the middle reference range, has been demonstrated. A pulsatile increase in the amount of ketone bodies in urine was also observed throughout the duration of the nutritional intervention. These results allow the conclusion that the ketogenic diet contributes to the maintenance of relatively constant blood glucose levels with a simultaneous different level of ketone bodies, without any apparent potential dangers of its use in the described range. The presented results constitute only a narrow scope of the conducted observation and evaluation of many parameters monitoring the state of health.

**Key words:** ketogenic diet, glycemia, ketones, health



## ROLA MIKROBIOTY JELITOWEJ W ENCEFALOPATII WĄTROBOWEJ U PACJENTÓW Z MARSKOŚCIĄ WĄTROBY

**Streszczenie:** Encefalopatia wątrobowa jest nierzadkim powikłaniem ze spektrum neurologii oraz psychiatrii występującym w trakcie marskości wątroby. Stanowi płynne kontinuum dysfunkcji wątroby. Rozwój encefalopatii u pacjenta z marskością wątroby wiąże się z wysoką śmiertelnością i złym rokowaniem. Flora jelitowa syntezująca neurotoksyny, a zwłaszcza amoniak, odznacza się czołowym wpływem na rozwój encefalopatii wątrobowej. Kluczowym krokiem zapobiegania rozwojowi encefalopatii wątrobowej jest zapobieganie hiperamonemii polegające na neutralizowaniu, usuwaniu oraz zmniejszeniu ilości powstającego amoniaku. Postępowanie w encefalopatii wątrobowej jest zróżnicowane i wymaga modulacji flory jelitowej oraz redukcji systemowego oraz lokalnego stanu zapalnego. W niniejszym artykule omówiono najnowsze doniesienia literaturowe na temat możliwości terapeutycznych encefalopatii wątrobowej w przebiegu marskości wątroby.

**Słowa kluczowe:** mikrobiota, cirrhosis, inflammation, dysbiosis

Celem przeglądu literatury było zestawienie wiadomości na temat skuteczności możliwych opcji terapeutycznych encefalopatii wątrobowej. W ostatnich latach dzięki kamieniom milowym w genetyce i mikrobiologii zostały utworzone nowe możliwości radzenia sobie z encefalopatią wątrobową poprzez wpływ na mikrobiotę jelitową, dlatego popularyzacja dostępnych informacji leży w żywotnym interesie grona medycznego.

---

<sup>1</sup> Studenckie Koło Naukowe Przy Katedrze i Zakładzie Zdrowia Publicznego UM w Lublinie



## **Materiał i metody**

Przeprowadzono szczegółowy przegląd literatury anglojęzycznej w dniu 17.08.2022 r., aby zidentyfikować wszystkie artykuły poruszające temat interakcji powikłania marskości wątroby w postaci encefalopatii wątrobowej oraz mikrobioty jelitowej. Wyszukiwanie online w bazach danych PubMed oraz Google Scholar obejmowały frazy: „hepatic encephalopathy” „gut microbiota”, „synbiotics”, „cirrhosis”. Aby wyszukać dodatkowe artykuły o optymalnej tematyce przesledzono również bibliografię artykułów z których korzystano. Nie stosowano żadnych ograniczeń dotyczących daty publikacji.

## **1. WPROWADZENIE**

Encefalopatia wątrobowa (HE) jest nierzadkim powikłaniem ze spektrum neurologii oraz psychiatrii występującym w trakcie marskości wątroby. Rozwój encefalopatii u pacjenta z marskością wątroby wiąże się z wysoką śmiertelnością i złym rokowaniem (Sivola 2017). HE jest jednym z istotniejszych powikłań marskości wątroby. Jest stanem potencjalnie odwracalnym lub postępującym zespołem dysfunkcji mózgu na który składają się komponenty motoryczne, neuropsychiatryczne oraz poznawcze (Toris i in. 2011).

Połączenia wrotno-systemowe obniżają ciśnienie wrotne, które jest podwyższone w przypadku marskości wątroby, jednakże skutkiem omijania metabolizmu wątrobowego jest spadek poziomu detoksykacji krwi wrotnej z toksyn jelitowych, w tym amoniaku (Won i in. 2022).

HE jest skutkiem obniżenia możliwości detoksykacji toksyn jelitowych przez wątrobę. Nagromadzenie tych toksyn, głównie amoniaku, powoduje przejście szkodliwych metabolitów przez barierę krew-mózg. Amoniak stanowiący główną składową wyżej wymienionych przechodząc do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) jest przekształcany w glutaminian w astrocytach, co skutkuje zwiększeniem osmolalności płynu zwnąkomórkowego tkanki mózgowej, a przez to obrzękiem mózgu (Wijdicks 2016, Sarwar i in. 2019). Amoniak dodatkowo hamuje generowanie pobudzających i hamujących potencjałów postsynaptycznych, wpływając negatywnie na aktywność neuroelektryczną i prowadząc do upośledzenia metabolizmu energii i aminokwasów (Won i in. 2022).

Dotychczasowe leczenie powszechne w klinice skupiało się na eliminowaniu nadmiaru amoniaku lokalnie poprzez preparaty zobojętniające zasadowy charakter tego związku, jednakże istnieje wiele obiecujących kierunków

rozwoju leczenia tego powikłania (Garcovich i in. 2012). Organizm ludzki oprócz swoich komórek eukariotycznych składa się z ogromnej ilości komensali zamieszkujących m.in. przewód pokarmowy. Stanowią mikrobiotę jelitową, przez co są nieodłącznym elementem jelit człowieka i wraz z błoną śluzową jelita tworzą ważną barierę przed patogenami (Gill i in. 2006). Wykazanie zależności pomiędzy florą jelitową, a zdrowiem człowieka było kluczowym impulsem dla rozwoju badań nad mikrobiotą (Garcovich i in. 2012).

## 2. EPIDEMIOLOGIA

HE jako powikłanie niewydolności wątroby jest schodzeniem o wielu przyczynach, z których każda ma różny stopień ciężkości. Objawy HE mogą być różne, od subtelnych objawów klinicznych do śpiączki włącznie w przypadku HE stopnia IV. Jednocześnie stosowanie wielu narzędzi klinicznych w rozpoznawaniu HE wpływa na porównywalność miar częstości występowania uzyskanych z różnych badań (Elsaid i Rustgi 2020). HE występuje u ok. 30-45% pacjentów z marskością wątroby oraz u 24-53% pacjentów z przeszłyjm wewnątrzwątrobowym zespoleciem wrotno-układowym (TIPS) (Poordad 2007). W Stanach Zjednoczonych występuje około 7-11 milionów przypadków HE, przy czym co roku około 150 000 pacjentów jest nowo diagnozowanych, a u około 20% nowo diagnozowanych pacjentów z HE współwystępuje marskość wątroby. Prawie 60% przypadków występuje w obecności przewlekłego zapalenia wątroby typu C, samego lub w połączeniu z chorobą wątroby związaną z alkoholem (Acharya i Bajaj 2018). Śmiertelność pacjentów z marskością wątroby ulega zwiększeniu przy współwystępującym powikłaniu w postaci HE, nie tylko przy zaawansowanej postaci powikłania. W jednym z prospektywnych badań pacjenci z krytyczną postacią HE przejawiali wskaźnik przeżycia na poziomie 68,6% do 82% w porównaniu do pacjentów z marskością wątroby bez HE (Elsaid i Rustgi 2020).

## 3. MIKROBIOTA JELITOWA I JEJ WPŁYW NA ZDROWIE

Skład mikrobioty jelitowej zależy m.in. od oddziaływań czynników środowiskowych. Ulega również zmianie wraz z upływającym wiekiem. W dodatku rodzaj porodu wpływa na rodzaj flory bakteryjnej u noworodka. Przede wszystkim wpływ na jakość mikrobioty ma stosowana dieta, częstotliwość stosowania antybiotyków, warunki sanitarne. Mikrobiota jelitowa noworodków charakteryzuje się względną dominacją bakterii z rodzaju Proteobacteria

i Actinobacteria; w późniejszym okresie mikrobiota staje się bardziej zróżnicowana, ze względną dominacją Firmicutes i Bacteroides, które są typowe dla mikrobioty dorosłych (Rai i in. 2015). Ostatnie badania przyniosły ciekawych wniosków jak bardzo różni się mikrobiota w zależności od kontynentu z którego pochodzi człowiek. Wyróżniono na tej podstawie trzy głównej enterotypy (Arumugam i in. 2011). Po osiągnięciu dojrzałości biologicznej mikrobiota jelitowa pozostaje w stabilnym poziomie, aż do wieku podeszłego, które prawdopodobnie wynikają ze zmian żywieniowych oraz metabolizmu pokarmowego (Mariat i in. 2009, O'Toole i Claesson 2010).

#### 4. OŚ JELITA-WĄTROBA

Określenie oś jelita-wątroba traktuje o wzajemnym wpływie pomiędzy wątrobą, a jelitem i jego mikrobiotą. Ta wzajemna relacja jest możliwa przez żyłę wrotną, która umożliwia transport krwi wraz z produktami trawienia z jelita bezpośrednio do wątroby, oraz przez wydzielania żółci do jelita. Błona śluzowa i sieć naczyń oplatających jelita stanowią funkcjonalną strukturę służącą jako miejsce dla interakcji między jelitem a wątrobą. Jest to funkcjonalna, anatomiczna struktura ograniczająca rozprzestrzenianie się mikroorganizmów i ich metabolitów, a jednocześnie umożliwiającą dostęp składników odżywczych. Utrzymywanie homeostazy jelitowej pod względem ilości oraz jakości mikroorganizmów mikrobioty jelitowej jest żywotnym priorytetem organizmu służącym dla utrzymania kruchego balansu osi jelito-wątroba (Albillos i in. 2020). Pacjenci z marskością wątroby wykazują znaczne upośledzenie bariery jelitowej równoległe do postępowania klinicznego choroby wątroby. Aktualnie stosowane leki, takie jak laktuloza, rifaksymina mogą tylko częściowo przeorientowywać skład mikrobioty jelitowej (Bajaj i Khoruts 2020). Oprócz przeszczepu flory jelitowej równie obiecujące jest stosowanie kwasu obeticholowego oraz innych agonistów FXR (receptor farnesoidowy X), które sprawdziły się w ograniczeniu stanu zapalnego w niealkoholowej stłuszczeniowej chorobie wątroby (Mandato i in. 2021).

#### 5. ENCEFALOPATIA WĄTROBOWA

Powiązanie amoniaku jako głównego sprawcę patogeny HE sięga wieku XIX. Jednakże w ciągu kolejnych dekad za sprawą rozwoju nauki wyobrażenie na temat etiopatogenezy HE uległo gruntownemu przeobrażeniu. Amoniak jest stale wytwarzany w narządach człowieka jako produkt uboczny

katabolizmu aminokwasów (Sawhney i Jan 2015). U zdrowego człowieka amoniak jest produkowany przez mikroflorę jelitową i jest przekształcany do glutaminy przez wątrobę, co zapobiega przenikaniu amoniaku do krążenia systemowego (Sawhney i Jan 2015).

W wątrobie amoniak jest przekształcany w mocznik poprzez cykl mocznikowy w hepatocytach okołowątrobowych, który następnie jest wydalany lub eliminowany przez mocz i jelito grube. Cykl mocznikowy składa się z pięciu głównych faz. Jednym z enzymów wchodzących w skład aparatu katalizującego reakcje jest syntaza glutaminowa (Won i in. 2022). Przekształca ona kwas glutaminowy i amoniak w glutaminę. Jednak w stanie marskości lub niewydolności wątroby klirens amoniaku zmniejsza się co skutkuje hiperamonemią (Won i in. 2022). Zidentyfikowano bakterie wytwarzające ureazę występujące w istotnych klinicznie ilościach w jelitach zwierząt. Ureaza jest enzymem bakteryjnym katalizującym rozkład mocznika do m.in. amoniaku (Rai i in. 2015). Nader często bakterie wytwarzające ureazę są bakteriami gram ujemnymi z rzędu *Enterobacteriaceae*. Nie wyklucza się jednak dodatkowych źródeł amoniaku w organizmie, które jak do niedawna się wydawało wcale nie muszą być marginalne tj. nerki i jelito cienkie (Romero- Gómez i in. 2009). Do substancji neurotoksycznych przypuszczalnie wpływających na HE należą również kwas  $\gamma$ -aminomasłowy (GABA), krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe, mangan, oraz fałszywe neuroprzekazniki, takie jak tyramina i oktopamina (Levitt DG i Levitt MD 2018).

## 6. ZESPÓŁ ROZROSTU BAKTERYJNEGO JELITA CIENKIEGO (SIBO), A MARSKOŚĆ WĄTROBY

U dużej części pacjentów z marskością wątroby występuje SIBO (35-61%). Za patogenezę tego zjawiska uważa się zmniejszoną motorykę przewodu pokarmowego, obniżony poziom kwasu żołądkowego oraz niedobór wydzielniczego, skomformowanego w dimery IgA oraz niedobór białka. Obecność SIBO jawnie koreluje z ciężkością przewlekłej choroby wątroby oraz HE (Rai i in. 2015).

SIBO, wraz z zaburzoną integralnością bariery jelitowej, powoduje zwiększoną translokację bakteryjną i uwalnianie endotoksyn (lipopolisacharydów, flageliny, peptydoglikanu i mikrobiologicznych kwasów nukleinowych) do krążenia. W jednym z badań wykazano, że dootrzewnowe podanie lipo polisacharydu (LPS) szczurom z marskością wątroby wywołało nasilony obrzęk cytotoksyczny oraz stan przedśpiączkowy z powodu synergistycznego

działania odpowiedzi zapalnej wywołanej endotoksemią i hiperamonemią (Gupta i in. 2010, Pande i in. 2009, Hakansson i Molin 2011).

Dowodzono, że zapalenie jest istotnym czynnikiem warunkującym obecność i nasilenie HE u pacjentów z marskością wątroby. Obserwuje się pogorszenie funkcji neuropsychologicznych po wywołaniu hiperamonemii u pacjentów z marskością wątroby, u których współtowarzyszy cięższe zapalenie lub zakażenie (Shawcross i in. 2004).

## 7. LAKTULOZA I RYFAKSYMINA

Laktuloza: Istnieje wiele artykułów potwierdzających skuteczność laktulozy w zapobieganiu powstawania HE w trakcie marskości wątroby, jednakże niewiele jest dostępnych dowodów w literaturze na temat długotrwałych efektów terapii laktulozą (Watanabe i in. 1997, Hudson i Schuchmann 2019). Do czasu 2018 roku, gdy ukazało się randomizowane, retrospektywne badanie w którym podzielono dużą grupę pacjentów z marskością wątroby na dwie grupy: badawczą oraz kontrolną. Laktuloza znacznie zmniejszyła częstość występowania HE w porównaniu z wynikami z grupy kontrolnej (11% vs 28%). Laktuloza również długookresowo w profilaktyce wtórnej zmniejszała częstość HE w porównaniu z probiotykami oraz z grupą kontrolną (26,5% vs 34,4% vs 56,9%), jednakże co warto nadmienić w porównaniu z grupą pacjentów leczonych probiotykami nie zmniejszyła śmiertelności (19% vs 17%) (Agrawal i in. 2012, Sharma i in. 2009).

Ryfaksymina z laktulozą: W większości badań dotyczących ryfaksyminy oceniano dodatkowe korzyści wynikające z profilaktyki ryfaksyminy jako uzupełnienia terapii laktulozą co skutkowało zmniejszenie ilości epizodów HE w sposób istotny (Hudson i Schuchmann 2019).

Ryfaksymina: Ze względu na niską biodostępność ogólnoustrojową, profil bezpieczeństwa ryfaksyminy wydaje się być lepszy niż antybiotyków systemowych, zwłaszcza u pacjentów z chorobami wątroby, co czyni ją odpowiednią do długotrwałego stosowania. Ponadto ryzyko oporności bakterii wydaje się być mniejsze w przypadku rifaksyminy niż antybiotyków systemowych (Debbia i in. 2008). W 2017 roku przeprowadzono badanie porównujące skuteczność ryfaksyminy w wysokiej i niskiej dawce w pierwotnej profilaktyce w zdekompensowanej marskości wątroby. Próba badawcza wynosiła 75 pacjentów. Klasa A choroby Child Pugh Turcotte występowała u 12 (16%) pacjentów, klasa B u 45 (60%), a C u 18 (24%). Badanie trwało 6 miesięcy. Konkluzje płynące z tego badania są następujące:

- gorsza w stosunku do laktulozy skuteczność zapobiegania wystąpienia pierwotnego HE (32% vs 11%)
- poprawa funkcji poznawczych u 75 % pacjentów przyjmujących ryfaksymine w porównaniu do 20 % pacjentów nieprzyjmujących jej;
- brak różnicy w efektywności zapobieganiu HE w przypadku mniejszej i większej dawki.

Mimo znacznego zmniejszenia występowania HE u pacjentów z zdekompensowaną marskością wątroby skuteczność terapii jest mniejsza w profilaktyce pierwotnej w porównaniu z laktulozą, dlatego ryfaksymina nie jest zalecaną opcją terapeutyczną (Sarwar i in. 2019, Kimer i in. 1995).

## 8. MODULACJA MIKROBIOTY JELITOWEJ W HE

Przeważająca większość terapii ukierunkowanej na HE skupia się na neutralizacji amoniaku w jelitach w momencie wystąpienia HE, dlatego logicznym jest ukierunkowanie terapii lokalnie (Bass 2007). Stosowane prebiotyki jako składniki żywności nieulegające trawieniu przez ludzki układ pokarmowy, a metabolizowane i stymulujące wzrost szczepów bakterii spodziewanie pożytecznych dla gospodarza, takich jak *Lactobacilli* czy *Bifidobacteria* tym samym zmniejszając wpływ bakterii szkodliwych, pogłębiających stan HE. Wykazały one korzyści w leczeniu HE, szczególnie w połączeniu z probiotykami tworząc razem synbiotyki (Garcovich i in 2012). Probiotyki są to niepatogenne mikroorganizmy, których wpływ w HE polega na zmniejszeniu produkcji amoniaku w jelitach poprzez hamowanie aktywności glutaminazy i translokacji bakteryjnej wraz z ich metabolitami. Zmniejszenie przepuszczalności jelit poprzez ograniczenie rozrostu patologicznej flory bakteryjnej jelit również uważana jest za przymiot probiotyków (Lin i in. 1995, Garcovich i in. 2012). Dodatkowo probiotyki fermentując składniki nieulegające trawieniu przez ludzki układ pokarmowy syntetyzują krótkołańcuchowe kwasy organiczne, które oprócz pełnienia funkcji donoru protonów, wywierają również efekt prokinetyczny (Wright i in. 2011).

W niedawno przeprowadzonym badaniu oceniano bezpieczeństwo i tolerancję probiotyku *Lactobacillus GG* strain (LGG). Poziom endotoksemii, ogólnoustrojowy stan zapalny, mikrobiom kałowy oraz metabolom surowicy i moczu analizowano na poziomie wyjściowym i po 8 tygodniach. Autorzy wykazali, że poziom endotoksemii i TNF- $\alpha$  był obniżony, a obniżenie dysbiozy było obserwowane wraz z leczeniem tylko w grupie LGG. Poprawa

dysbiozy wiązała się z korzystnymi zmianami w metabolomie takie jak: wyższy poziom produktów detoksykacji amoniaku: benzoesanu, hydroksyloaminy, niższy poziom metioniny, niższy poziom deoksycholanu oraz niższy poziom ryboflawiny i askorbinianu w moczu (Bajaj i in. 2014). Wykazano, że w okresie 6 miesięcy leczenie probiotykiem istotnie zmniejszyło ryzyko hospitalizacji z powodu HE oraz znacząco obniżyło punktację w skali MELD. Leczenie probiotykiem również wpływało na poprawę wskaźników SIRS, indolu, BNP (mózgowy peptyd natriuretyczny), reniny i aldosteronu w surowicy (Rai i in. 2015).

## 9. PRZESZCZEP FLORY JELITOWEJ

Badania naukowe dowodzą o pozytywnym wpływie przeszczepu flory jelitowej na funkcję wątroby w zdekompensowanej marskości wątroby. Domniemuje się, że obniżenie markerów stanu zapalnego jest wynikiem uszczelnienia bariery jelitowej. Przeszczep flory jelitowej prawdopodobnie osłabia translokację bakteryjną poprzez stymulację regeneracji śluzówki jelitowej (Tilg i in. 2016, Riviere i in. 2016, Madsen i in. 2021).

Ciekawym parametrem prognostycznym badającym skuteczność przeszczepu flory jelitowej w przyszłości może być badanie jakościowe i ilościowe odpowiednich gatunków komensali. Dla przykładu u pacjentów, którzy uzyskali po przeszczepie flory jelitowej drastycznie lepsze wyniki w skali MELD, zmniejszyli wodobrzusze wykazano sześciokrotny wzrost ilości komensali z rodziny *Veillonellaceae* gatunku *Megasphaera elsdenii* w porównaniu do stanu przed przeszczepem. Natomiast u pacjentów u których takiej zmiany nie zaobserwowano zbadano spadek ilości szczepów z rodziny *Veillonellaceae* (Madsen i in. 2021). Kłopotliwym może być forma podawanego przeszczepu, gdyż obecność rurki do podania roztworu dodwunastniczo, szczególnie u pacjentów z marskością wątroby u których występuje obniżona odporność może prowadzić do zakażenia. Na horyzoncie pojawiła się niedawno możliwość nieinwazyjnego przeszczepu flory jelitowej poprzez kapsułki, która nie posiada wad poprzedniczki (Bajaj i in. 2019). Większość badań traktujących o wpływie przeszczepu flory jelitowej w dostępnej literaturze dotyczyło okresów krótkoterminowych, jednakże te badania, które analizowały wpływ przeszczepu w okresie długoterminowym (powyżej 20 tygodni) również potwierdzały duże bezpieczeństwo terapii oraz poprawę funkcji neurokognitywnych pacjentów (Madsen i in. 2021).



## 10. TERAPIA BAKTERIOFAGOWA

Innowacyjnym i równie obiecującym kierunkiem rozwoju radzenia sobie z dysbiozą jelitową jest wykorzystanie bakteriofagów, które potwierdziły swoją wartość w modyfikacji bakteriobiomu jelitowego w innych chorobach przewlekłych takich jak cukrzyca typu 1 czy nieswoiste zapalenie jelit. W związku z pojawiającymi się nowymi modelami terapii bakteriofagowej u zwierząt z chorobami wątroby istnieje pole do dalszych badań w tym kierunku (Bajaj i in. 2020).

## PODSUMOWANIE

Badanie nad osią jelito-wątroba-mózg w marskości wątroby wykazały, że skład i funkcja mikrobiomu jelitowego mogą wpływać na procesy poznawcze. W szczególności brak równowagi pomiędzy korzystnymi, komensalnymi, a potencjalnie patogennymi mikroorganizmami. Taki stan jest powiązany z ogólnoustrojowym stanem zapalnym, endotoksemią i upośledzeniem funkcji poznawczych w całym spektrum HE. Terapie stosowane w leczeniu HE mogą odgrywać rolę w funkcjonalnej modulacji mikrobioty. Przyszłym kierunkiem leczenia i postępowania w marskości wątroby i HE będzie terapia celowana powiązująca interakcje pomiędzy mikrobiotą jelitową z gospodarem w oparciu o oś jelitowo-wątrobową.

## BIBLIOGRAFIA

- Acharya C, Bajaj JS.  
2018 *Current Management of Hepatic Encephalopathy*. Am J Gastroenterol, 113(11).
- Agrawal A, Sharma BC, Sharma P, Sarin SK.  
2012 *Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy in cirrhosis: an open-label, randomized controlled trial of lactulose, probiotics, and no therapy*. Am J Gastroenterol, 107.
- Albillos A, de Gottardi A, Rescigno M.  
2020 *The gut-liver axis in liver disease: Pathophysiological basis for therapy*. J Hepatol.,72(3).
- Arumugam M., Raes J., Pelletier E.  
2011 *Enterotypes of the human gut microbiome*. Nature, 473.



- Bajaj J.S., Heuman D.M., Hylemon P.B.  
2014 *Randomized clinical trial: Lactobacillus GG modulates gut microbiome, metabolome and endotoxemia in patients with cirrhosis.* Aliment Pharmacol Ther., 39.
- Bajaj JS, Khoruts A.  
2020 *Microbiota changes and Intestinal Microbiota Transplantation in Liver Diseases and Cirrhosis.* J Hepatol, 72.
- Bajaj JS, Salzman NH, Acharya C, et al.  
2019 *Fecal microbial transplant capsules are safe in hepatic encephalopathy: a phase 1, randomized, placebo-controlled trial.* Hepatology, 70(5).
- Bajaj J. S., Sikaroodi M., Shamsaddini A., Henseler Z. i in.  
2020 *Interaction of bacterial metagenome and virome in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy.* Gut, 70(6).
- Bass NM.  
2007 *Review article: the current pharmacological therapies for hepatic encephalopathy.* Aliment Pharmacol Ther, 25.
- Debbia E.A., Maioli E., Roveta S., Marchese A.  
2008 *Effects of rifaximin on bacterial virulence mechanisms at supra- and sub-inhibitory concentrations.* J Chemother., 20.
- Elsaid M.I., Rustgi V.K.  
2020 *Epidemiology of Hepatic Encephalopathy.* Clin Liver Dis., 24(2).
- Garcovich M, Zocco MA, Roccarina D, Ponziani FR, Gasbarrini A.  
2012 *Prevention and treatment of hepatic encephalopathy: focusing on gut microbiota.* World J Gastroenterol., 18(46).
- Gill SR, Pop M, Deboy RT, Eckburg PB, Turnbaugh PJ, Samuel BS. i in.  
2006 *Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome.* Science, 3.
- Gupta A., Dhiman R.K., Kumari S.  
2010 *Role of small intestinal bacterial overgrowth and delayed gastrointestinal transit time in cirrhotic patients with minimal hepatic encephalopathy.* J Hepatol., 53.
- Hakansson A., Molin G.  
2011 *Gut microbiota and inflammation.* Nutrients, 3.

- Hudson M, Schuchmann M.  
 2019 *Long-term management of hepatic encephalopathy with lactulose and/or rifaximin: a review of the evidence.* Eur J Gastroenterol Hepatol., 31(4).
- Kimer N., Krag A., Møller S., Bendtsen F., Gluud L.L.  
 2014 *Systematic review with meta-analysis: the effects of rifaximin in hepatic encephalopathy.* Alimentary pharmacology & therapeutics, 40(2), 123-132.
- Levitt D.G., Levitt M.D.  
 2018 *A model of blood-ammonia homeostasis based on a quantitative analysis of nitrogen metabolism in the multiple organs involved in the production, catabolism, and excretion of ammonia in humans.* Clin. Exp. Gastroenterol., 11.
- Lin R.S., Lee F.Y., Lee S.D., Tsai Y.T., Lin H.C., Lu R.H., Hsu W.C. i in.  
 1995 *Endotoxemia in patients with chronic liver diseases: relationship to severity of liver diseases, presence of esophageal varices, and hyperdynamic circulation.* J Hepatol., 22.
- Madsen M., Kime, N., Bendtsen F., Petersen A.M.  
 2021 *Fecal microbiota transplantation in hepatic encephalopathy: a systematic review.* Scandinavian Journal of Gastroenterology, 56(5).
- Mandato C, Delli Bovi AP, Vajro P.  
 2021 *The gut-liver axis as a target of liver disease management.* Hepatobiliary Surg Nutr., 10(1).
- Mariat D., Firmesse O., Levenez F.  
 2009 *The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age.* BMC Microbiol., 9.
- O'Toole P.W., Claesson M.J.  
 2010 *Gut microbiota: changes throughout the lifespan from infancy to elderly.* Int Dairy, 20.
- Pande C., Kumar A., Sarin S.K.  
 2009 *Small-intestinal bacterial overgrowth in cirrhosis is related to the severity of liver disease.* Aliment Pharmacol Ther., 29.

Poordad FF.

2007 *Review article: the burden of hepatic encephalopathy.* Aliment Pharmacol Ther.

Rai R., Saraswat V.A., Dhiman R.K.

2015 Gut microbiota: its role in hepatic encephalopathy. J Clin Exp Hepatol., 5.

Riviere A., Selak M., Lantin D.,

2016 *Bifidobacteria and butyrateproducing colon bacteria: importance and strategies for their stimulation in the human gut.* Front Microbiol., 7.

Romero-Gómez M., Jover M., Galán J.J., Ruiz A.

2009 *Gut ammonia production and its modulation.* Metab Brain Dis., 24(14).

## THE ROLE OF THE INTESTINAL MICROBIOTE IN HEPATIC ENCEPHALOPATHY IN PATIENTS WITH LIVER MARSHINESS

**Abstract:** Hepatic encephalopathy is a not uncommon complication from the spectrum of neurology and psychiatry occurring during cirrhosis. It represents a fluid continuum of liver dysfunction. The development of encephalopathy in a patient with hepatic cirrhosis is associated with high mortality and a poor prognosis. Intestinal flora that synthesize neurotoxins, especially ammonia, are characterized by a leading influence on the development of hepatic encephalopathy. A key step in preventing the development of hepatic encephalopathy is to prevent hyperammonemia by neutralizing, removing and reducing the amount of ammonia formed. The management of hepatic encephalopathy is varied and requires modulation of the intestinal flora and reduction of systemic and local inflammation. This article discusses recent literature on the therapeutic options for hepatic encephalopathy in cirrhosis.

**Key words:** microbiota, cirrhosis, inflammation, dysbiosis

ISBN 978-83-67527-16-3