

Mikrobiota jelitowa i markery związane z integralnością bariery jelitowej u pacjentów z jadłowstrętem psychicznym: przegląd systematyczny

Gut microbiota and intestinal barrier-related markers in patients with anorexia nervosa: Systematic review

Joanna Rog¹, Karolina Skonieczna-Żydecka², Dariusz Juchnowicz³,
Olga Padała¹, Igor Łoniewski², Barbara Budzyńska⁴,
Hanna Karakula-Juchnowicz¹

¹ Uniwersytet Medyczny w Lublinie, 1 Klinika Psychiatrii, Psychoterapii i Wczesnej Interwencji

² Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, Zakład Żywienia Człowieka i Metabolomiki

³ Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Zakład Pielęgniarstwa Psychiatrycznego

⁴ Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Samodzielna Pracownia Badań Behavioralnych

Summary

The aim of this systematic review was to determine: (1) differences between patients with AN and healthy controls (HC) in terms of gut microbiota community and intestinal barrier-related markers; (2) relationship between the intestinal ecosystem and health-related factors in AN individuals. We conducted a systematic literature search (PubMed, Embase, Clinical-Trials registry) until 30 September 2020 for studies reporting gut microbiome and intestinal barrier-related markers in patients with AN. Six studies on intestinal microbiota were eligible for this review, including three papers also describing intestinal barrier markers. Among five studies analyzing microbiota diversity, four of them found differences between AN patients and healthy controls (HC). The studies confirm alterations of the markers of the intestinal barrier integrity in patients with anorexia. The systematic review confirms changes in the gut ecosystem of patients with eating disorder, without a clear consensus of microbiota patterns in AN. Damage of intestinal barrier integrity is poorly documented in AN patients and needs more attention in further studies.

Słowa kluczowe: mikrobiom jelitowy, oś mózgowo-jelitowa, anoreksja

Key words: gut microbiome, gut-brain axis, anorexia nervosa

Wstęp

Anorexia nervosa (AN) według ICD-11 to zaburzenie odżywiania się (*Eating Disorder* – ED) charakteryzujące się nieprawidłowym (zbyt niskim) wskaźnikiem masy ciała (BMI), obawą przed wzrostem masy ciała, brakiem motywacji do zmian lub ambiwalencją na tym polu oraz dążeniem do samokontroli. Pacjenci z AN skupiają się na wzorcach zachowań zapobiegających powrotowi do prawidłowej masy ciała (ilościowe i jakościowe restrykcje żywieniowe, regularna i nadmierna aktywność fizyczna, używanie środków przeczyszczających) [1]. AN prowadzi do poważnych konsekwencji zdrowotnych, a ryzyko śmiertelności w tej populacji jest większe o 10% w porównaniu z osobami zdrowymi [2]. Proponowanym punktem uchwytu w terapii ED jest mikrobiota jelitowa. W ostatnim czasie obserwuje się wzrost zainteresowania wzajemnymi powiązaniem między ekosystemem jelit a mózgiem, określanymi mianem osi mózgowo-jelitowej [3, 4].

Przewód pokarmowy produkuje liczne neuroaktywne peptydy, zarówno oreksygenne (stymulujące apetyt), jak i anoreksygenne (hamujące apetyt). Równowaga między tymi typami białek odgrywa istotną rolę w regulacji przyjmowania pokarmu, a centrum nadzorującym te procesy jest podwzgórze [5]. Mikroorganizmy produkują liczne substancje wpływające na metabolizm gospodarza przez ich interakcję z warstwą śluzówki jelit. Najlepiej przebadanymi cząsteczkami są krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (*Short-chain Fatty Acids* – SCFAs), jednak cytokiny, neurohormony i hormony związane ze stresem (serotonina, dopamina, noradrenalina, kortyzol, adrenokortykotropina) również mogą być syntetyzowane przez mikrobiotę jelitową [6]. W świetle koncepcji mimikry molekularnej antygeny (np. homolog białka kazeinolitycznej peptydazy B – białko ClpB) produkowane przez mikrobiotę wykazują zdolność do reakcji krzyżowej z hormonem stymulującym melanocyty alfa (α -MSH). Produkcja tych przeciwciał wpływa na zmniejszenie spożycia żywności, spadek masy ciała i wzrost nasilenia lęku [4].

Zmiany składu mikrobioty jelitowej wpływają na funkcję bariery jelitowej, prowadząc do zaburzenia integralności i nadmiernej przepuszczalności. Przewlekłe restrykcje żywieniowe i głodzenie zwiększają uszkodzenie śluzówki jelit i przy jednoczesnej nadmiernej liczebności bakterii degradujących mucynę uruchamiają kaskadę immunologiczno-zapalną [3]. Dlatego modyfikacja składu mikrobioty jelitowej może się okazać obiecującym elementem terapii AN. Dotychczas nie dokonano kompleksowej analizy określającej dysfunkcję bariery jelitowej i wzorzec ekosystemu jelitowego u pacjentów z ED.

W celu oceny: (1) różnic między pacjentami z AN i osobami zdrowymi (HC), w zakresie składu mikrobioty jelitowej i stężeń markerów integralności bariery jelitowej, (2) związku między ekosystemem przewodu pokarmowego a zmiennymi dotyczącymi stanu zdrowia chorych na AN dokonaliśmy przeglądu systematycznego dostępnych publikacji z tego zakresu.

Materialy i metody

Strategia wyszukiwania i kryteria włączenia

Dwóch autorów (JR i OP) niezależnie od siebie przeszukało bazy danych: PubMed, Embase i ClinicalTrials w zakresie czasowym od momentu ich utworzenia do 30.09.2020 roku, poszukując oryginalnych prac dotyczących mikrobioty jelitowej i bariery jelitowej u pacjentów z AN. Zastosowano następujące frazy wyszukiwania: (1) PubMed – *Microbiota* OR *Gastrointestinal Microbiome* OR *microbiome* OR *Acetates* OR *Butyrates* OR *Butyric Acid* OR *Propionates* OR SCFA OR *Toxins, Biological* OR *Bacterial Toxins* OR *Endotoxins* OR *Lipopolysaccharides* OR *Antigens* OR LPS OR LPBP OR *lypopolysaccharide binding protein* OR FABP OR *fatty acid binding protein* OR *zonulin* OR *calprotectin* OR *faecal alpha-1-antitrypsin* OR *intestinal barrier* OR *gut barrier* AND *Anorexia nervosa*; (2) Embase – *anorexia nervosa/exp* AND *microflora/exp* OR *microbial flora* OR *microbiota* OR *microflora* OR *microbiome/exp* OR *microbiome* OR *microbiomes* OR *short chain fatty acids* OR *lipopolysaccharide/exp* OR *lipopolysaccharide* OR *lipopolysaccharide b* OR *lipopolysaccharides* OR *lps* OR *fatty acid binding protein/exp* OR *fatty acid binding protein 2/exp* OR *fabp2 protein* OR *fatty acid binding protein 2* OR *intestinal fatty acid binding protein* OR *protein fabp2* OR *zonulin/exp* OR *calprotectin* OR *gut barrier/exp* OR *intestinal barrier/exp*; (3) ClinicalTrials – *Anorexia nervosa, Microbiome*.

Po wyszukiwaniu elektronicznym nastąpiła ręczna weryfikacja publikacji. Przyjęto następujące kryteria włączenia do przeglądu:

- (1) Diagnoza jadłowstrętu psychicznego według kryteriów ICD-10 [7].
- (2) BMI mniejsze lub równe 17,5 kg/m².

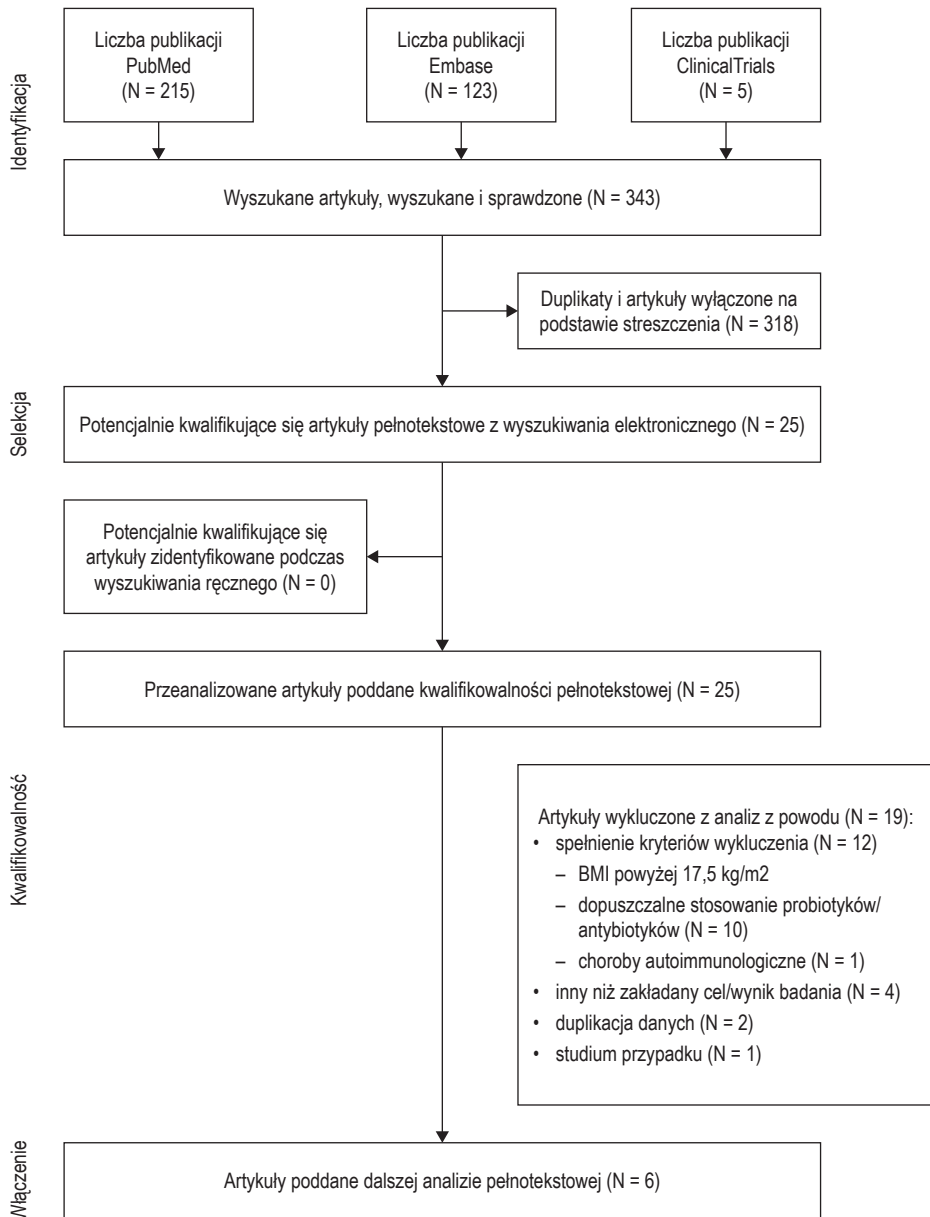
Jako kryteria wykluczenia przyjęto:

- (1) Obecność któregokolwiek z następujących zaburzeń lub chorób: choroby zapalne jelit, choroby autoimmunologiczne, zaburzenia psychotyczne, choroba afektywna dwubiegunowa, zaburzenia ze spektrum autyzmu, zaburzenia hiperkinetyczne, niedobory odporności, cukrzyca, celiakia, kacheksja nowotworowa.
- (2) Przyjmowanie antybiotyków w okresie 2 miesięcy poprzedzających przeprowadzenie badań.
- (3) Stosowanie probiotyków w okresie 3 miesięcy poprzedzających przeprowadzenie badań.

Pozyskanie danych

Ocena dokonywana była niezależnie przez co najmniej dwóch autorów (KSŻ, JR, OP). Jeden autor (HKJ) był zaangażowany jako sędzia w razie pojawienia się rozbieżności w ocenie. Zastosowano standardowy arkusz wyszukiwania danych opisany we wcześniejszych badaniach [8, 9]. Każdy artykuł był analizowany pod względem projektu badania (rodzaj badania, jego miejsce i cel, wyniki, związek badanych zmiennych

z czynnikami klinicznymi, metody, wnioski) i populacji badanej (liczba uczestników, charakterystyka). Ze względu na różnorodność parametrów związanych z mikrobiotą uwzględnianych w poszczególnych analizowanych pracach nie byliśmy w stanie



Rysunek. Procedury selekcji publikacji kwalifikowanych do przeglądu

przeprowadzić metaanalizy. Podjęliśmy zatem próbę scharakteryzowania wzajemnych relacji zaburzeń mikrobioty jelitowej i bariery jelitowej z klinicznymi cechami AN.

Do oceny ryzyka błędów systematycznych (ROB) zastosowano wytyczne STROBE, z wyjątkiem punktu 16 (nie dotyczył żadnego z badań) [10]. Gdy liczba uzyskanych punktów była mniejsza niż 16 (50% maksymalnego wyniku STROBE), jakość arbitralnie określano jako niską. Wynik do 19 punktów (60%) oznaczał, że publikacja miała średnią jakość, a wynik do lub powyżej 23 punktów (75%) uznaliśmy za wyznacznik prac wysokiej oraz bardzo wysokiej jakości.

Wyniki

Dane opisowe

Po wstępnym przeszukaniu baz otrzymano 343 rekordy (rys.), przy czym 318 z nich zostało wykluczonych jako duplikaty na podstawie tytułu i/lub streszczenia. Recenzji pełnotekstowej poddano 25 prac – 19 z nich zostało odrzuconych, ponieważ: spełniały kryteria wykluczenia ($n = 12$), cel badania i/lub wyniki były inne niż te, które stanowiły przedmiot zainteresowania autorów niniejszego badania ($n = 4$), nie spełniały następujących kryteriów włączenia: wartości BMI inne niż przez nas określone ($n = 3$), istniało prawdopodobieństwo stosowania probiotyków/antybiotyków w okresie krótszym od założonego ($n = 10$), obejmowały osoby z zaburzeniem autoimmunologicznym ($n = 1$). Dodatkowo jedna z prac była opisem przypadku, a w dwóch innych powielono wyniki.

Charakterystyka badań

Uczestnicy

Ostatecznie kryteria włączenia spełniło 6 prac (4 badania kliniczno-kontrolne, jedno przekrojowe i jedno badanie, którego rodzaj nie został jasno określony), z udziałem 295 uczestników: 105 z AN i 190 zdrowych osób (HC) [11–16]. Trzy badania pochodziły z Europy (dwa z Francji i jedno z Włoch), dwa z Japonii i jedno z USA (tab. 1). Analizę mikrobiomu jelitowego przeprowadzono u 99 uczestników z AN i 184 z grupy HC (łącznie 283 osoby). Pacjenci hospitalizowani zostali uwzględnieni w trzech, a pacjenci hospitalizowani i ambulatoryjni w dwóch publikacjach.

Wielkość próby badanej była stosunkowo niewielka: od 3 do 33 osób w grupie AN i od 10 do 91 w HC. Średnie BMI wynosiło od $11,7 \pm 1,5$ kg/m² do $14,1 \pm 1$ kg/m² w grupach z AN oraz od $20,5 \pm 2,1$ kg/m² do 22 ± 3 kg/m² u HC. W dwóch publikacjach nie podano BMI osób badanych [13, 14].

Tabela 1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego

Opis badania	Charakterystyka badań			Liczebność grup		Charakterystyka próby			
	Typ badania	MO	Cel badania	ROB	N włączonych ANIHC	N analizowanych ANIHC	Wiek (średnia ± SD) (ANI/HC)	Mężczyźni (n) (ANI/HC)	Mężczyźni (%) (ANI/HC)
1. Hanachi i wsp., 2019 Francja	kliniczno-kontrolne	PA	ocena związku między mikrobiotą a czynnościowymi zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi oraz klinicznymi i biologicznymi parametrami AN	23	33/22	33/22	32±12/36±10	0/1	0/4,5
2. Hata i wsp., 2019 Japonia	kliniczno-kontrolne	PH, PA	ocena wpływu przeszczepeu mikrobioty jelitowej na przyrost masy ciała i cechy behawioralne	18	10/10	4/4	23±3,4/25,3±0,8	0/0	0/0
3. Morita i wsp., 2015 Japonia	przekrojowe	PH, PA	ocena związku między mikrobiomem jelitowym a typem AN	17	25*/21	25*/21	30±10,2/31,5±7,4	0/0	0/0
4. Santarpia i wsp., 2014 Włochy	kliniczno-kontrolne	ND	ocena związku między mikrobiotą jelitową i nieprawidłową masą ciała	4	18/16	18/16	22±4/38±14	3/6	16,67/37,5
5. Caroll i wsp., 2018 USA	ND	PH	ocena związku między mikrobiotą jelitową i fenotypem AN oraz nastrojem	7	16 (10)/91	16 (10)/91	ND	ND	ND
6. Million i wsp., 2018 Francja	kliniczno-kontrolne	ND	ocena związku między mikrobiotą jelitową a różnymi rodzajami niedożywienia	8	3/30	3/30	ND	ND	ND

ND – nie określono, MO – miejsce dokonania oceny, PA – pacjenci ambulatoryjni, PH – pacjenci hospitalizowani

Mikrobiota i parametry związane z barierą jelitową w AN

W dwóch pracach włączono osoby płci męskiej: w pierwszej – z 22 osobami w grupie AN i 33 w grupie HC – był jeden mężczyzna w grupie HC (4,5%) [12], w drugiej – z 18 osobami z grupy AN i 16 z grupy HC – było 3 mężczyzn w grupie AN (16,67%) i 6 w grupie HC (37,5%) [15]. Do innego badania zakwalifikowano 10 pacjentów z AN i 10 osób zdrowych, jednak analizę stolca przeprowadzono wyłącznie u 4 uczestników z każdej z grup [11]. W jednym z badań porównano mikrobiotę pacjentów z typem restrykcyjnym ($n = 14$) i bulimicznym ($n = 11$) anoreksji, a w sumie włączono 25 pacjentów z AN i 21 osób z grupy HC [12]. W innej pracy, obejmującej 16 pacjentów z AN i 91 zdrowych osób, oceniano zmiany w mikrobiocie jelitowej przed poprawą ($n = 16$) i po poprawie ($n = 10$) stanu odżywienia [14].

Parametry związane z barierą jelitową określono tylko w 3 publikacjach. Badanie z udziałem 22 pacjentów z AN i 33 zdrowych osób jako marker integralności bariery jelitowej oceniało stężenie cytruliny we krwi [16]. Pozostałe prace (z 16 pacjentami z AN i 91 HC oraz 18 AN i 16 HC) analizowały zawartość SCFAs (zaangażowanych w odżywianie nabłonka jelitowego [17]) w stolcu [14, 15].

W jednym badaniu analizowano również zmiany w trawieniu w AN [16], w kolejnych: nasilenie objawów depresji [14], różne rodzaje niedożywienia (AN $n = 3$, marasmus $n = 17$, kwashiorkor $n = 20$) wraz z potencjałem oksydoredukcyjnym jelit [13]. W badaniu z udziałem 18 pacjentów z AN i 16 zdrowych osób włączono również grupę osób z nadmierną masą ciała ($n = 16$) [15].

Tabela 2. Mikrobiota i parametry związane z barierą jelitową w AN

Opis badania	Wyniki związane z mikrobiotą	Wyniki związane z markerami bariery jelitowej	Związek ze zmiennymi klinicznymi	Metoda	Wnioski
1. Hanachi i wsp., 2019	M: alpha-różnorodność (Chao1 index ale nie Shannon index); Eubacterium, Roseburia, Anaerostipes i Peptostreptococaceae; W: Turicibacter, Anaerotruncus, Salmonella i Klebsiella	Cytrulina (mmol/L): 35±14	<p>Związek ze zmiennymi klinicznymi</p> <ul style="list-style-type: none"> - Odwrotna zależność między FIDS i obfitością nieznanego rodzaju z rodziny Peptostreptococaceae ($r = -0,581$); - Pozytywna zależność między FIDS i liczebnością Dialister ($r = 0,392$), Robinsoniella ($r = 0,444$) i Enterococcus ($r = 0,488$); - Odwrotna zależność między BMI i Verrucomicrobiaceae ($r = -0,307$) oraz Ruminococaceae ($r = -0,456$); - Pozytywny związek między BMI i Clostridiales ($r = 0,340$), Turicibacteraceae ($r = 0,390$) oraz Eubacteriaceae ($r = 0,407$); - Odwrotna zależność między wartością transaminaz oraz Desulfovibrionaceae ($r = -0,403$); - Pozytywny związek między stężeniem transaminaz i Flavobacteriaceae ($r = 0,365$), Coriobacteriaceae ($r = 0,379$) oraz Turicibacteraceae ($r = 0,373$); - Odwrotna zależność między stężeniem cytruliny we krwi oraz Flavobacteriaceae ($r = -0,379$); - Pozytywna zależność między stężeniem cytruliny we krwi i Streptococaceae ($r = 0,432$) oraz Lachnospiraceae ($r = 0,444$) 	16s rRNA NGS (region V3 i V4)	Zmiany składu mikrobioty jelitowej w anoreksji wiążą się z nasileniem objawów ze strony przewodu pokarmowego i zaburzeniami metabolicznymi

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

2.	Hata i wsp., 2019	<p>Ludzie</p> <p>M: phylum Bacteroidetes, genus <i>B. fragilis</i> groups; FMT</p> <p>– Mikrobiota jelitowa myszy biorców AN (G_{an}) i HC (G_{hc}) bez różnic w różnorodności (Chao i Shannon index);</p> <p>M: Bacteroidetes (G_{an}), W: Firmicutes, Fusobacteria, Cyanobacteria (G_{an})</p>	<p>ND</p>	<p>G_{an}</p> <p>– Znaczący spadek przyrostu masy ciała i mniejsze spożycie pokarmu;</p> <p>– Współczynnik wydajności pokarmowej (przyrost masy ciała/spożycie pokarmu) korelował ze względną obfitością <i>Odoribacter</i> i <i>Sutterella</i>;</p> <p>– Zmiana cech behawioralnych (nasilenie lęku) i zachowania kompulsywne wiązały się z liczebnością Bacteroidetes i Firmicutes, suplementacja probiotyczna zmniejszyła zachowania kompulsywne;</p> <p>– Zmniejszenie wartości 5-HT w pniu mózgu</p>	<p>16s rRNA NGS (region V3 i V4)</p>	<p>Zmiany składu mikrobioty jelitowej indukowane AN są związane z utrudnionym przyrostem masy ciała i problemami psychicznymi</p>
3.	Morita i wsp., 2015	<p>AN (cała grupa)</p> <p>M: całkowita liczebność bakterii, obligatoryjnych anaerobów (<i>Clostridium coccoides</i>, <i>Clostridium leptum</i> i <i>Bacteroides fragilis</i>, <i>Streptococcus</i>), <i>Lactobacillus plantarum</i>; ANR i ANBP</p> <p>M: <i>Clostridium coccoides</i>, <i>Bacteroides fragilis</i>; ANBP</p> <p>W: <i>Clostridium difficile</i></p>	<p>AN (wiączając ANR)</p> <p>M: poziom kwasu octowego i propionowego</p>	<p>ND</p>	<p>16S/23S rRNA – celowana ilościowa RT PCR</p>	<p>Zmiany mikrobioty jelitowej są typowe dla AN</p>

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

4.	Santarpia i wsp., 2014	Brak różnic w składzie mikroflory jelitowej	M: SCFAs	ND	PCR w czasie rzeczywistym/ techniki kulturowe	SCFAs mogą być alternatywnym źródłem energii w AN
5.	Caroli i wsp., 2018	M: różnorodność mikroflory, także po rehabilitacji żywieniowej	ND	Nasilenie lęku i depresji w AN przed poprawą stanu odżywienia jest związane z kompozycją i różnorodnością mikroflory jelit	sekwencjonowanie genów 16S rRNA	Zmiany mikrofloty typowe dla AN są związane z zaburzeniami nastroju
6.	Million i wsp., 2018	M: Lactobacillus plantarum w porównaniu z osobami szczupłymi; Lactobacillus reuteri w porównaniu z osobami z nadmierną masą ciała; Bifidobacterium animalis w porównaniu z osobami z nadmierną masą ciała; W: E. coli w porównaniu z wszystkimi badanymi	ND	– Dodatni związek między BMI i Methanobrevibacter smithii ($r = 0,20$) oraz Lactobacillus reuteri ($r = 0,44$); – W modelu regresji tendencja do większej liczebności M. smithii przy niższym BMI ($R = 0,43$; 95% CI: 0,90–0,05; $p = 0,08$)	amplifikacja 16S rRNA (V3-V4)	Status redoks i kontrola stresu oksydacyjnego mogą być głównymi determinantami mikrofloty zwierzęcej, w szczególności ludzkiej

M – mniej, W – więcej, ^ – badanie miało na celu poszukiwanie nowych gatunków bakterii związanych z fenotypem AN, FIDs – czynnościowe zaburzenia jelit, AN – Anorexia Nervosa, HC – grupa kontrolna, Gan – zwierzęta germ free z kałem przeszezepionym od pacjentów z AN, Ghc – zwierzęta germ free z kałem przeszezepionym od osób zdrowych, ANR – restrykcyjny typ AN, ANBP – bulimiczny typ AN, ND – nie określono, NA – nie dotyczy, NGS – sekwencjonowanie nowej generacji, SCFAs – krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe

Ocena ryzyka błędu systematycznego

Analiza ogólnego ryzyka błędu systematycznego (ROB) była ograniczona ze względu na niepełne informacje zawarte w recenzowanych pracach. Żadna z publikacji nie wskazała rodzaju badania w swoim streszczeniu lub tytule. Dwa badania nie uwzględniły wystarczających informacji na temat kryteriów doboru uczestników [13, 14]. W dwóch artykułach nie podano, według jakich kryteriów diagnostycznych rozpoznawano AN [14, 15]. W żadnej z prac nie wskazano, w jaki sposób określono wymaganą liczbę populacji w próbie. Dwa badania opisały zastosowane metody statystyczne niewystarczająco dokładnie [14, 15]. Tylko dwie publikacje wskazywały na ograniczenia przeprowadzonego eksperymentu [12, 16]. Jakość włączonych badań została oceniona na niską ($n = 3$) [13–15] lub umiarkowaną ($n = 2$) [11, 12]. Tylko jedno badanie było wysokiej jakości według STROBE [10].

Ocena mikrobioty jelitowej

Metody analityczne użyte do określenia składu mikroorganizmów jelitowych różniły się w poszczególnych pracach. Mikrobiotę stolca metodą sekwencjonowania 16S rRNA oceniano w 4 badaniach [11, 13, 14, 16], w jednej publikacji zastosowano metodę reakcji łańcuchowej polimerazy w czasie rzeczywistym (PCR), nie podając informacji o sekwencjonowaniu [15]. W innym badaniu wykorzystano technologię RT – qPCR ukierunkowaną na 16S lub 23S rRNA [12]. W trzech pracach do analizy zastosowano regiony V3–V4 [11, 13, 16] (w jednym z nich reakcja PCR była specyficzna dla *M. smithii*). Zastosowanie różnych metod wpłynęło na brak porównywalności badań i uniemożliwiło przeprowadzenie metaanalizy.

Analiza taksonomiczna składu mikrobioty jelitowej

We wszystkich analizowanych artykułach oceniano mikrobiotę w próbkach kału. W jednym badaniu określono skład mikrobioty myszy gnotobiotycznych odtworzonej z materiału pobranego od pacjentów z AN [11], podczas gdy reszta oceniała materiał pochodzący od ludzi. Liczebności gromad bakteryjnych w materiale określono w 5 badaniach. Trzy z nich stosowały metodę sekwencjonowania 16s rRNA, w tym jedno z nich wykorzystywało technikę ilościowego PCR RT-RT ukierunkowanego na 16S/23S rRNA [12], a jedno zastosowało technikę opartą na PCR w czasie rzeczywistym [15].

Informacje dotyczące różnorodności bakterii zawarto w 4 badaniach (jedno z nich dotyczyło modelu zwierzęcego) [11, 12, 14, 16]. W jednej pracy różnice w zgrupowaniach mikrobioty oceniano za pomocą analizy składowych głównych (PCA) [12]. Hanachi i wsp. [16] w celu określenia alfa-różnorodności oszacowali indeksy Chao i Shannona.

W badaniu na zwierzętach zbadano zarówno różnorodność alfa, jak i beta (indeks Shannona, Chao 1, UniFrac lub trójwymiarowy PCA) [11]. W ostatnim badaniu oceniającym różnorodność ekosystemu jelitowego nie podano informacji na temat zastosowanej metody [12]. Cztery badania z udziałem ludzi wykazały rozbieżności

w różnorodności mikrobioty między grupami AN i HC [12–14, 16]. Hata i wsp. [11] nie stwierdzili odmiennych różnorodności mikrobioty myszy z przeszczepioną mikrobiotą od pacjentów z AN i od osób HC. Carroll i wsp. [14] odkryli, że pacjenci z AN charakteryzowali się odmiennym zróżnicowaniem mikrobioty w porównaniu z osobami zdrowymi, niezależnie od sposobu żywienia.

Wyłącznie Santarpia i wsp. [15] nie stwierdzili różnic w składzie mikrobioty jelitowej grupy z AN w porównaniu z HC. Hanachi i wsp. [16] odnotowali niższą liczbę *Eubacterium*, *Roseburia*, *Anaerostipes* i *Peptostreptococcaceae* oraz wyższą liczbę *Turicibacter*, *Anaerotruncus*, *Salmonella* i *Klebsiella* u osób cierpiących na AN w porównaniu z grupą kontrolną. W badaniu Haty i wsp. [11] zarówno pacjenci z AN, jak i myszy z przeszczepionym kałem charakteryzowały się mniejszą obfitością *Bacteroides* w porównaniu z osobami z HC lub myszami z mikrobiotą przeszczepioną od zdrowych osób. U pacjentów z AN stwierdzono również mniejszą liczebność gatunku *B. fragilis* w porównaniu z osobami zdrowymi, podczas gdy myszy anorektyczne miały mniejszą obfitość *Firmicutes*, *Fusobacteria*, *Cyanobacteria* w porównaniu z myszami o prawidłowej masie ciała [11]. Morita i wsp. [12] ustalili, że grupa AN ma odmienny skład ekosystemu jelitowego w porównaniu z osobami zdrowymi (mniejsza liczebność bakterii ogółem, beztlenowców obligatoryjnych: *Clostridium coccoides*, *Clostridium leptum* i *Bacteroides fragilis*, *Streptococcus*, *Lactobacillus plantarum*) niezależnie od typu zaburzenia. Jednakże wyłącznie osoby z typem bulimicznym AN miały wyższy poziom *Clostridium difficile* w porównaniu z grupą HC [12]. Badanie przeprowadzone przez Milliona i Raoulta [13] wykazało, że pacjenci z AN posiadali większą liczebność *E. coli* zarówno w porównaniu z osobami z prawidłowym BMI, jak i z nadmierną masą ciała. Badani z niedowagą wykazywali inny skład mikrobioty w porównaniu z osobami z prawidłowym BMI, jak i tymi, których BMI było zbyt wysokie, tj. mniejszą liczebność: *Lactobacillus plantarum* w porównaniu z osobami szczupłymi, *Lactobacillus reuteri* w porównaniu z osobami z nadwagą i otyłością oraz *Bifidobacterium animalis* w porównaniu z osobami z nadwagą [13].

Zależności między zmiennymi klinicznymi a składem mikrobioty

Transaminazy

Związek między wartościami transaminaz we krwi a składem mikrobioty jelitowej został omówiony w jednej pracy [16]. Hipertransaminazemia, zdefiniowana jako ponad dwukrotny wzrost aminotransferazy alaninowej (AST) i/lub aminotransferazy asparaginianowej (ALT), była ujemnie skorelowana z liczebnością *Desulfovibrionaceae* ($r = -0,403$; $p = 0,022$) i dodatnio z *Flavobacteriaceae* ($r = 0,365$; $p = 0,04$), *Coriobacteriaceae* ($r = 0,379$; $p = 0,032$) oraz *Turicibacteraceae* ($r = 0,373$; $p = 0,035$) [16].

Skala Francis

Skalę Francis (kwestionariusz skonstruowany do samooceny ilościowego nasilenia czynnościowych zaburzeń jelitowych i ich wpływu na jakość życia) i jej związek z profilem mikrobioty omawiało jedno badanie [16]. Pacjenci z czynnościowymi zaburzeniami jelit mieli mniejszą liczebność nieznanego rodzaju bakterii należącego do rodziny *Peptostreptococcaceae* ($r = -0,581$; $p = 0,002$) i zwiększoną liczebność

Dialister ($r = 0,392$; $p = 0,047$), *Robinsoniella* ($r = 0,444$; $p = 0,023$) oraz *Enterococcus* ($r = 0,488$; $p = 0,011$) [16].

BMI

Zależność między BMI a składem mikrobioty została opisana w dwóch pracach [13, 16]. Większe niedożywienie (wyrażone przez niższe BMI) było ujemnie skorelowane z liczebnością *Verrucomicrobiaceae* ($r = -0,307$; $p = 0,025$) i *Ruminococcaceae* ($r = -0,456$; $p = 0,001$) oraz dodatnio związane z rzędem *Clostridiales* ($r = 0,340$; $p = 0,013$), *Turicibacteraceae* ($r = 0,390$; $p = 0,004$) i rodziny *Eubacteriaceae* ($r = 0,407$; $p = 0,002$) [16]. Autorzy jednej z prac zaobserwowali dodatnią zależność między wartością BMI oraz liczebnością *Methanobrevibacter smithii* ($r = 0,20$) i *Lactobacillus reuteri* ($r = 0,44$). W modelu regresji zaobserwowano tendencję do większej liczebności *M. smithii* przy niższym BMI ($R = 0,43$; 95% CI: 0,90–0,05; $p = 0,08$) [13].

Wydajność pokarmowa

Wartość wydajności pokarmowej żywności (interpretowanej jako zdolność źródeł pokarmowych do przyczyniania się do wzrostu masy ciała) oceniano w badaniu przeprowadzonym na myszach gnotobiotycznych. W porównaniu z myszami gHC (myszy gnotobiotyczne reprezentujące mikrobiom HC) myszy gAN (myszy gnotobiotyczne reprezentujące mikrobiom AN) wykazały mniejszą wydajność pokarmową. Wartość ta nie była istotnie związana z żadnym typem bakterii, jednak istotnie korelowała ze względną liczebnością *Odoribacter* i *Sutterella* [16].

Zmiany zachowania

Zmiany w zachowaniu scharakteryzowano wyłącznie w pracy na modelu zwierzęcym. Ocenę przeprowadzono w 7. i 10. tygodniu życia myszy. Analiza uogólnionego liniowego modelu mieszanego nie wykazała istotnych różnic w aktywności motorycznej (całkowitej odległości pokonanej w ciągu 20 minut) między grupami gAN i gHC. Myszy gAN w wieku 7 tygodni spędzały znacznie więcej czasu w peryferyjnych częściach klatek, a w wieku 10 tygodni zakopywały więcej kulek niż myszy gHC w tym samym wieku (wskaźnik zachowań kompulsyjnych). Przeszczepienie mikrobioty pochodzącej od pacjentów z AN zmieniło cechy behawioralne myszy biorców w porównaniu z osobnikami posiadającymi mikrobiotę osób zdrowych. Kompulsyjne zachowanie samic myszy gnotobiotycznych w wieku 7 i 10 tygodni było związane ze względną liczebnością bakterii *Bacteroidetes* i *Firmicutes*. Autorzy oceniali także, czy podanie *B. vulgatus* (gatunek dominujący w grupie *B. fragilis* u dorosłych ludzi) może odwrócić nieprawidłowości behawioralne u myszy gAN. Zarówno krótko-, jak i długotrwałe leczenie probiotykami zmniejszyło kompulsyjne zachowania zwierząt [16].

Poziom 5-HT

W badaniu modelowym oceniano poziom 5-hydroksytryptaminy (5-HT) w mózgu i wartość ta była niższa w pniu mózgu myszy gAN niż myszy gHC, co sugeruje zmniejszoną aktywność układu serotonergicznego. Poziomy 5-HT w pniu mózgu myszy gAN i gHC wykazywały ujemny związek z liczbą zakopanych przez zwierzę kulek w 7. i 10. tygodniu życia ($r = 20,377$; $p = 0,023$). Nie było istotnych różnic w poziomach kwasu 5-hydroksyindolooctowego między myszami gAN i gHC w żadnym z badanych obszarów mózgu [16].

Markery związane z barierą jelitową

Markery związane z barierą jelitową opisano w trzech pracach [12, 15, 16]. W artykule Hanachi i wsp. [16] podgrupy pacjentów z AN z wartością cytruliny < 30 mmol/l prezentowały profil mikrobioty zbliżony do profilu grupy HC. Stwierdzono zależność między wartością cytruliny we krwi a liczebnością *Flavobacteriaceae* ($r = -0,379$; $p = 0,036$) oraz liczebnościami *Streptococcaceae* ($r = 0,432$; $p = 0,015$) i *Lachnospiraceae* ($r = 0,444$; $p = 0,023$) [16].

Poziom kwasu propionowego w badanym materiale był niższy w grupie AN ($9,3 \pm 4,8$) niż u osób zdrowych ($15,2 \pm 5,9$). Także stężenia kwasu octowego były niższe w grupie AN ($30,7 \pm 13,2$) niż u osób zdrowych ($58,6 \pm 27,0$), jednak wyłącznie wśród pacjentów z restrykcyjnym typem AN [12]. Niższe wartości SCFAs w kale obserwowano w AN (masłowy $p < 0,001$, propionowy $p = 0,001$ i octowy $p = 0,026$) w porównaniu z osobami otyłymi [15].

Dyskusja

Celem niniejszego przeglądu systematycznego było określenie zmian w mikrobiocie jelitowej i poziomach markerów bariery jelitowej związanych z jadłowstrętem psychicznym. Według naszej wiedzy jest to pierwszy przegląd systematyczny oceniający zarówno zmiany mikrobioty, jak i parametry bariery jelitowej w tej grupie pacjentów. W swojej metaanalizie Di Lodovico i wsp. [18] uwzględnili większą liczbę badań dotyczących ekosystemu jelitowego w AN. Niektóre oceniane w tej pracy artykuły spełniały nasze kryteria wyłączenia z badania (przyjmowanie antybiotyków i/lub probiotyków), stąd nie mogły zostać uwzględnione w niniejszym przeglądzie. Należy podkreślić, że zgodnie z wynikami badań po leczeniu przeciwbakteryjnym mikrośrodowisko jelit powraca do składu zbliżonego do wyjściowego po upływie około 1,5 miesiąca [19]. Włączenie do analiz populacji obejmującej osoby otrzymujące antybiotyki i/lub probiotyki w krótkim okresie przed przystąpieniem do badania może zakłócać wyniki. Według Di Lodovico i wsp. [18] niejednorodność cech klinicznych i metodologicznych utrudnia uogólnianie wyników. Niestety liczba publikacji dotyczących pacjentów z zaburzeniami odżywiania jest niewielka, zwłaszcza tych, które oceniają integralność bariery jelitowej. Do tego liczebność poddawanych ocenie grup jest niesatysfakcjonująca i nie pozwala na przeprowadzenie rzetelnych obliczeń i prawidłowego wnioskowania.

Podczas rehabilitacji żywieniowej pacjentów z ED obserwuje się dużą zmienność przyrostu masy ciała [20]. Mechanizmy wpływające na zmienność odpowiedzi pacjentów pozostają niejasne. Przyczyną mogą być różnice w składzie ekosystemu jelit, które skutkują niezadowolającą odpowiedzią na terapię żywieniową u pacjentów.

Większość z włączonych przez nas do analizy badań potwierdza zmiany w składzie mikrobioty u pacjentów z zaburzeniami odżywiania się [12–15]. Jednakże wyniki przeprowadzonego przez nas przeglądu systematycznego nie dają podstaw do wnioskowania o istnieniu charakterystycznego dla AN wzoru mikrobioty jelitowej. Na kształtowanie mikrośrodowiska jelit wpływają liczne czynniki. Trudności w inter-

pretacji danych wynikają z różnic metodologicznych: pobrania materiału, ekstrakcji bakteryjnego DNA, badanej populacji, a także kryteriów doboru grupy kontrolnej. Skład mikrobioty jelit jest ściśle związany z pochodzeniem osób i regionem ich zamieszkania, co skutecznie uniemożliwia porównania [21]. Niemniej wszystkie badania uwzględnione w analizie wskazują na odmienność mikrobioty między osobami zdrowymi a pacjentami cierpiącymi na anoreksję. Wyłącznie w badaniu modelowym nie dowiedziono różnic między myszami-biorcami mikrobioty grup AN i HC, ale zwierzęta z mikrobiotą przeszczepioną od pacjentów z zaburzeniami odżywiania wykazywały zmniejszone spożycie pokarmu. Obserwowane restrykcje pokarmowe wskazują na udział mikrobioty w regulacji apetytu, co zostało potwierdzone zarówno u zwierząt, jak i u ludzi [11]. Warto podkreślić, że rezultaty badań modelowych należy interpretować z ostrożnością ze względu na kontrolowane warunki ich prowadzenia i różnice międzygatunkowe. W dwóch pracach liczba *Lactobacillus plantarum* była mniejsza u pacjentów z AN [12, 13], a liczebność *Lactobacillus reuteri* korelowała z BMI [13]. W badaniu modelowym odkryto, że liczebność *Lactobacillus* wiąże się z wyższym stężeniem leptyny oraz niższym stężeniem greliny [22]. Morita i wsp. [12] zaobserwowali mniejszą liczbę niektórych grup *Clostridia* i *Bacteroides fragilis* w typie restrykcyjnym i bulimicznym AN. Z kolei takie zmiany mikrobioty w modelu zwierzęcym były związane z niższym poziomem leptyny oraz wyższym poziomem greliny [12]. Osoby z AN charakteryzowały się niższą liczebnością *Bifidobacterium animalis* w porównaniu z osobami z nadmierną masą ciała [13], co w modelu zwierzęcym wykazuje współzależność z niższym poziomem greliny i wyższym leptyny [22].

W badaniu Carolla i wsp. [14] pacjenci cierpiący na AN charakteryzowali się odmienną różnorodnością mikrobioty jelitowej w porównaniu z HC, także w okresie po leczeniu żywieniowym. Należy podkreślić, że sama terapia żywieniowa jest niewystarczającą metodą leczenia jadłowstrętu psychicznego [23].

We włączonych do przeglądu pracach większa liczebność bakterii z rodziny *Enterobacteriaceae* (*Salmonella*, *Klebsiella*) [16] i *E. coli* [13] została zidentyfikowana u osób z ED w porównaniu z osobami zdrowymi [13]. Rodzina *Enterobacteriaceae* produkuje kazeinolityczną peptydazę B (ClpB). Białko to jest mimetykiem anoreksogennego hormonu stymulującego alfa-melanocyty (α -MSH). U szczurów pochodzący z *E. coli* ClpB stymuluje wydzielanie anoreksogennego neuropeptydu PYY z błony śluzowej jelita w sposób zależny od dawki [24]. W badaniu modelowym aktywacja immunologiczna wywołana restrykcjami żywieniowymi skutkowała zmianami poziomu przeciwciał α -MSH w klasach IgG i IgM we krwi. Kompleksy immunologiczne z α -MSH prowadzą do aktywacji immunologicznej receptora melanokortyny typu 4, którego farmakologiczna stymulacja skutkuje zmniejszeniem spożycia pokarmu i utratą masy ciała [25].

Nieprawidłowy skład mikrobioty jelitowej, określanej mianem dysbiozy, może być nie tylko wynikiem niedożywienia, ale także ważnym czynnikiem mającym udział w etiologii AN [26]. Aby wyjaśnić znaczenie osi jelitowo-mózgowej w AN, konieczne jest zastosowanie nowoczesnych technik, kładących nacisk na metabolomikę jako najlepsze narzędzie do określania fenotypu osób z AN. Z biologicznego punktu widzenia jadłowstręt psychiczny należy rozpatrywać jako wzajemne oddziaływanie

między ekosystemem jelitowym, aktywacją immunologiczną i regulowanymi przez neuropeptydy zachowaniami żywieniowymi.

Jedną z bardziej interesujących koncepcji sugeruje immunologiczne pochodzenie AN: wytwarzane są autoprzeciwciała przeciwko neuropeptydom, neuroprzebieżnikom i neuronom podwzgórza regulującym przyjmowanie pokarmu, co prowadzi do ograniczenia spożywanego pożywienia. Błona śluzowa jelita odgrywa kluczową rolę w autoimmunizacji w AN, umożliwiając transport metabolitów drobnoustrojów do krążenia obwodowego. *E. coli* wykazuje zdolność do zaburzenia produkcji mucyny i białkowych połączeń ścisłych, co osłabia integralność bariery jelitowej [27].

W celu poprawy skuteczności leczenia AN konieczne jest ustalenie, czy dysbioza jelitowa obserwowana u pacjentów jest przyczyną, skutkiem czy czynnikiem podtrzymującym ograniczenia w zakresie przyjmowania pokarmu. Powszechnie wiadomo, że ekosystem jelitowy uczestniczy w regulacji struktury bariery jelitowej [3, 28]. Interakcje, jakie zachodzą między mikrobiomem a błoną śluzową jelit w jądłowstręciu psychicznym, od niedawna znajdują się w polu zainteresowań i poszukiwań różnych badaczy. Zwiększona przepuszczalność ściany bariery jelitowej jest związana ze stanem zapalnym i może być wywołana głodem. Znaleźliśmy tylko trzy badania oceniające integralność bariery jelitowej u pacjentów z AN. Zmiany funkcji enterocytów i niższe poziomy SCFAs w porównaniu z osobami zdrowymi sugerują zaburzoną przepuszczalność ściany jelit [29, 30].

SCFAs odgrywają kluczową rolę w utrzymaniu prawidłowego stanu przewodu pokarmowego i w homeostazie immunologicznej. Zmiany w zakresie ich stężeń są związane z objawami depresyjnymi i żołądkowo-jelitowymi, często współistniejącymi z zaburzeniami odżywiania się [31]. Suplementacja maślanu i propionianu, których niższe stężenia obserwowano u pacjentów z AN [32], poprawia integralność bariery jelitowej [33].

Nadmierna przepuszczalność ściany jelita grubego może być jedną z przyczyn uszkodzenia wątroby [6]. Dwa badania zawarte w naszym przeglądzie potwierdziły związek między zmianami czynnościowymi wątroby a mikrobiotą jelitową w AN. Według badań Jésusa i wsp. [34] u około 30% pacjentów z anoreksją dochodzi do uszkodzenia wątroby w wyniku hipertransaminazemii. Aby potwierdzić te ustalenia, potrzebne są dalsze badania oceniające interakcje między osiami jelito–mikrobiota–mózg oraz mikrobiom–wątroba w ED.

Modyfikacja mikrobiomu jelitowego pozostaje obiecującym celem terapeutycznym w leczeniu jądłowstrętu psychicznego. Zmiana składu ekosystemu jelitowego może pomóc w bardziej efektywnym wykorzystaniu wartości odżywczych przyjmowanych pokarmów, poprawić integralność bariery jelitowej i regulować apetyt. Przywrócenie składu mikrobioty przed chorobą mogłoby zmniejszyć nasilenie stanu zapalnego i objawów żołądkowo-jelitowych. Problemy żołądkowe podczas rekonwalescencji mogą mieć wpływ na terapię, szczególnie w początkowej jej fazie [35]. Zmiany składu ekosystemu jelitowego mogą się dodatkowo przyczyniać do zmniejszenia objawów depresji i/lub lęku u tych pacjentów.

Następnym krokiem w zakresie badań nad znaczeniem mikrobiomu jelitowego w AN powinno być określenie, które szczepy bakterii mają największy potencjał tera-

peutyczny w zakresie normalizacji masy ciała u tych pacjentów. Terapia żywieniowa powinna się koncentrować na odbudowie błony śluzowej jelit, stymulacji i utrzymaniu eubiozy wraz z poprawą stanu odżywienia [3].

Zgodnie z naszą wiedzą jest to pierwszy przegląd systematyczny potwierdzający zmiany zarówno w mikrośrodkowisku jelit, jak i poziomach markerów związanych z barierą jelitową u pacjentów z AN w porównaniu z osobami zdrowymi. Zmiany w składzie mikrobioty i barierze jelitowej w AN można interpretować jako skutki narzuconego sobie ograniczenia spożycia pokarmu i utraty masy ciała. Nie ma wystarczających dowodów na udział mikrobioty w procesach patofizjologicznych, które powodują zaburzenia odżywiania się. Niemniej jednak badania mechanistyczne potwierdzają udział mikrośrodkowiska jelit w zmniejszaniu apetytu, utracie masy ciała i objawach zaburzeń nastroju, które często towarzyszą AN.

Ograniczenia badania

Należy zwrócić uwagę na pewne ograniczenia przeprowadzonego przez nas przeglądu systematycznego. Po pierwsze, do końcowej analizy włączono małą liczbę badań, charakteryzujących się niewielką liczebnością grup. Rygorystyczne kryteria kwalifikujące uniemożliwiły ocenę wielu, także najbardziej aktualnych, badań. Naszym zdaniem jednak konieczne było przyjęcie tak konserwatywnych wyznaczników, ponieważ bardziej liberalne podejście do ewaluacji mogłoby zmniejszyć rzetelność wnioskowania. Po drugie, ocena ryzyka błędu systematycznego wskazuje na niską jakość większości prac. Niejednorodność metod analizy mikrobioty uniemożliwia sformułowanie ostatecznych wniosków. Bardziej szczegółowa ocena ekosystemu jelitowego pozwoliłaby na określenie większej ilości zmian niż te uzyskane w artykułach wybranych do naszego przeglądu. Różnice w badanych populacjach, szczególnie pochodzenie etniczne i wiek, mogą silnie wpływać na skład mikrobioty. Żadna z prac nie zawierała oceny sposobu żywienia osób włączonych do badań.

Podsumowanie

1. Przeprowadzony przez nas przegląd systematyczny potwierdza różnice w zakresie składu ekosystemu jelit pacjentów z AN w porównaniu z osobami zdrowymi.
2. Związek przyczynowo-skutkowy między zmianami mikrobiomu jelitowego pacjentów z anoreksją a objawami zaburzeń odżywiania się pozostaje niejasny.
3. Dotychczas nie udało się ustalić, które z taksonów mikroorganizmów są najbardziej charakterystyczne dla zaburzeń odżywiania się.
4. Potwierdzono zaburzenia w zakresie integralności bariery jelitowej u pacjentów z jadłowstrętem psychicznym, przejawiające się zmianami stężeń krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych w kale i zmianami czynności enterocytów.
5. Zaburzenia integralności bariery jelitowej i rola mikrobioty nie są precyzyjnie określone u pacjentów z AN i wymagają dalszych dobrze zaprojektowanych badań.

Piśmiennictwo

1. *ICD-11 – Mortality and Morbidity Statistics*. <https://icd.who.int/browse11/l-m/en> (dostęp: 21.03.2021).
2. *The mortality rate from anorexia nervosa*. PubMed. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16134111/> (dostęp: 21.03.2021).
3. Roubalová R, Procházková P, Papežová H, Smitka K, Bilej M, Tlaskalová-Hogenová H. *Anorexia nervosa: Gut microbiota-immune-brain interactions*. Clin. Nutr. 2020; 39(3): 676–684.
4. Karakuła-Juchnowicz H, Pankowicz H, Juchnowicz D, Valverde Piedra JL, Małecka-Massalska T. *Intestinal microbiota – A key to understanding the pathophysiology of anorexia nervosa?* Psychiatr. Pol. 2017; 51(5): 859–870.
5. Smitka K, Papežová H, Vondra K, Hill M, Hainer V, Nedvidkova J. *The role of “mixed” orexigenic and anorexigenic signals and autoantibodies reacting with appetite-regulating neuropeptides and peptides of the adipose tissue-gut-brain axis: Relevance to food intake and nutritional status in patients with anorexia nervosa and bulimia nervosa*. Int. J. Endocrinol. 2013; 2013: 483145.
6. *Microbial endocrinology: The interplay between the microbiota and the endocrine system*. FEMS Microbiology Reviews. Oxford Academic. <https://academic.oup.com/femsre/article/39/4/509/2467625> (dostęp: 21.03.2021).
7. World Health Organization. *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines*. Geneva: World Health Organization; 1992.
8. Skonieczna-Żydecka K, Łoniewski I, Misera A, Stachowska E, Maciejewska D, Marlicz W i wsp. *Second-generation antipsychotics and metabolism alterations: A systematic review of the role of the gut microbiome*. Psychopharmacology 2019; 236(5): 1491–1512.
9. Skonieczna-Żydecka K, Kaczmarczyk M, Łoniewski I, Lara LF, Koulaouzidis A, Misera A i wsp. *A systematic review, meta-analysis, and meta-regression evaluating the efficacy and mechanisms of action of probiotics and synbiotics in the prevention of surgical site infections and surgery-related complications*. J. Clin. Med. 2018; 7(12): 556.
10. Elm von E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. *The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: Guidelines for reporting observational studies*. Int. J. Surg. 2014; 12(12): 1495–1499.
11. Hata T, Miyata N, Takakura S, Yoshihara K, Asano Y, Kimura-Todani T i wsp. *The gut microbiome derived from anorexia nervosa patients impairs weight gain and behavioral performance in female mice*. Endocrinology 2019; 160(10): 2441–2452.
12. Morita C, Tsuji H, Hata T, Gondo M, Takakura S, Kawai K i wsp. *Gut dysbiosis in patients with anorexia nervosa*. PLoS ONE 2015; 10(12): e0145274.
13. Million M, Raoult D. *Linking gut redox to human microbiome*. Hum. Microbiome J. 2018; 10(7122): 27–32.
14. Carroll I, Kleiman S, Huh EY, Bulik-Sullivan E, Glenny E, Thomas S i wsp. *213. A dysbiotic intestinal microbiota harbored within patients with anorexia nervosa is associated with elevated anxiety and depression*. Biol. Psychiatry 2018; 83(9): S85–S86.
15. Santarpia L, Iervolino C, Del Piano C, Torre I, Contaldo F, Pisanis F. *PP209-SUN: Evaluation of gut microbiota and fecal short chain fatty acids in obese and anorexic patients*. Clin. Nutr. 2014; 33: S98.
16. Hanachi M, Manichanh C, Schoenenberger A, Pascal V, Levenez F, Cournède N i wsp. *Altered host-gut microbes symbiosis in severely malnourished anorexia nervosa (AN) patients under-*

- going enteral nutrition: An explicative factor of functional intestinal disorders? *Clin. Nutr.* 2019; 38(5): 2304–2310.
17. Martin-Gallausiaux C, Marinelli L, Blottière HM, Larraufie P, Lapaque N. *SCFA: Mechanisms and functional importance in the gut.* *Proc. Nutr. Soc.* 2021; 80(1): 37–49.
 18. Di Lodovico L, Mondot S, Doré J, Mack I, Hanachi M, Gorwood P. *Anorexia nervosa and gut microbiota: A systematic review and quantitative synthesis of pooled microbiological data.* *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2021; 106: 110114.
 19. Palleja A, Mikkelsen KH, Forslund SK, Kashani A, Allin KH, Nielsen T i wsp. *Recovery of gut microbiota of healthy adults following antibiotic exposure.* *Nat. Microbiol.* 2018; 3(11): 1255–1265.
 20. Kleiman SC, Watson HJ, Bulik-Sullivan EC, Huh EY, Tarantino LM, Bulik CM i wsp. *The intestinal microbiota in acute anorexia nervosa and during renourishment: Relationship to depression, anxiety, and eating disorder psychopathology.* *Psychosom. Med.* 2015; 77(9): 969–981.
 21. Sandhu KV, Sherwin E, Schellekens H, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF. *Feeding the microbiota-gut-brain axis: Diet, microbiome, and neuropsychiatry.* *Transl. Res.* 2017; 179: 223–244.
 22. Queipo-Ortuño MI, Seoane LM, Murri M, Pardo M, Gomez-Zumaquero JM, Cardona F i wsp. *Gut microbiota composition in male rat models under different nutritional status and physical activity and its association with serum leptin and ghrelin levels.* *PLoS One* 2013; 8(5): e65465.
 23. *The gut microbiome in anorexia nervosa: Relevance for nutritional rehabilitation.* PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30612189/> (dostęp: 21.03.2021).
 24. Dominique M, Breton J, Guérin C, Bole-Feysot C, Lambert G, Déchelotte P i wsp. *Effects of macronutrients on the in vitro production of ClpB, a bacterial mimetic protein of α -MSH and its possible role in satiety signaling.* *Nutrients* 2019; 11(9): 2115.
 25. Fetissov SO, Hökfelt T. *On the origin of eating disorders: Altered signaling between gut microbiota, adaptive immunity and the brain melanocortin system regulating feeding behavior.* *Curr. Opin. Pharmacol.* 2019; 48: 82–91.
 26. Lam YY, Maguire S, Palacios T, Caterson ID. *Are the gut bacteria telling us to eat or not to eat? Reviewing the role of gut microbiota in the etiology, disease progression and treatment of eating disorders.* *Nutrients* 2017; 9(6): 602.
 27. Haderer M, Gschwendtner H, Kunst C, Gülow K, Müller-Schilling M. *E. coli bacteria trigger mucin reduction to promote a destabilized epithelial barrier in SBP.* *Z. Gastroenterol.* 2020; 58(01): e35.
 28. Jang SE, Lim SM, Jeong JJ, Jang HM, Lee HJ, Han MJ i wsp. *Gastrointestinal inflammation by gut microbiota disturbance induces memory impairment in mice.* *Mucosal. Immunol.* 2018; 11(2): 369–379.
 29. Feng Y, Wang Y, Wang P, Huang Y, Wang F. *Short-chain fatty acids manifest stimulative and protective effects on intestinal barrier function through the inhibition of NLRP3 inflammasome and autophagy.* *Cell Physiol. Biochem.* 2018; 49(1): 190–205.
 30. Meissner S, Hagen F, Deiner C, Günzel D, Greco G, Shen Z i wsp. *Key role of short-chain fatty acids in epithelial barrier failure during ruminal acidosis.* *J. Dairy Sci.* 2017; 100(8): 6662–6675.
 31. Müller B, Rasmusson AJ, Just D, Jayarathna S, Moazzami A, Novicic ZK i wsp. *Fecal short-chain fatty acid ratios are related to both depressive and gastrointestinal symptoms in young adults.* *Psychosom. Med.* 2021; 83(7): 693–699.
 32. Berends T, Boonstra N, van Elburg A. *Relapse in anorexia nervosa: A systematic review and meta-analysis.* *Curr. Opin. Psychiatry* 2018; 31(6): 445–455.

33. Frontiers. *Short Chain Fatty Acids (SCFAs)-Mediated Gut Epithelial and Immune Regulation and Its Relevance for Inflammatory Bowel Diseases*. Immunology. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2019.00277/full> (dostęp: 24.03.2021).
34. Jésus P, Ouelaa W, François M, Riachy L, Guérin C, Aziz M i wsp. *Alteration of intestinal barrier function during activity-based anorexia in mice*. Clin. Nutr. 2014; 33(6): 1046–1053.
35. Achamrah N, Déchelotte P, Coëffier M. *New therapeutic approaches to target gut-brain axis dysfunction during anorexia nervosa*. Clin. Nutr. Exp. 2019; 28: 33–41.

Adres: Joanna Rog
1 Klinika Psychiatrii, Psychoterapii i Wczesnej Interwencji
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
20-439 Lublin, ul. Głuska 1
e-mail: joannarog@umlub.pl

Otrzymano: 30.03.2021
Zrecenzowano: 15.05.2021
Otrzymano po poprawie: 7.06.2021
Przyjęto do druku: 8.07.2021