

## **Mikrobiota jelitowa – klucz do zrozumienia patofizjologii jadłowstrętu psychicznego?**

### **Intestinal microbiota – a key to understanding the pathophysiology of anorexia nervosa?**

Hanna Karakuła-Juchnowicz<sup>1,2</sup>, Hanna Pankowicz<sup>1</sup>,  
Dariusz Juchnowicz<sup>3</sup>, Jose Luis Valverde Piedra<sup>4</sup>,  
Teresa Małecka-Massalska<sup>5</sup>

<sup>1</sup> I Klinika Psychiatrii, Psychoterapii i Wczesnej Interwencji  
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

<sup>2</sup> Zakład Neuropsychiatrii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

<sup>3</sup> Zakład Pielęgniarstwa Psychiatrycznego Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

<sup>4</sup> Zakład Toksykologii i Ochrony Środowiska, Katedra Nauk Przedklinicznych,  
Wydział Medycyny Weterynaryjnej Uniwersytetu Przyrodniczego w Lublinie

<sup>5</sup> Katedra i Zakład Fizjologii Człowieka Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

#### **Summary**

Anorexia nervosa (AN) is a psychiatric disorder related to very serious consequences for physical and mental health of patients. Due to a complex clinical picture, which consists of a number of somatic and mental symptoms, AN remains a serious problem of modern medicine and encourages the search for possible causes of the illness and new, more effective therapies. The recent reports emphasize the role of the intestinal microbiota in regulation of body weight. In this light, the hypothesis that in AN patients there is a significant imbalance of the intestinal microbiota, which contributes to the pathogenesis of the illness, seems interesting. The results of the latest research suggest that abnormal composition of the intestinal microbiota may be an important factor supporting cachexia of AN patients. Detailed analyzes of the composition of the microbiota characteristic for anorexia nervosa could be useful in developing new methods for monitoring and treatment of this illness. This paper aims to present the current state of the art about the role of the intestinal microbiota in the pathogenesis, course and treatment of AN.

**Słowa kluczowe:** jadłowstręt psychiczny, mikrobiota, mikrobiom, probiotyk, oś mózgowo-jelitowa

**Key words:** anorexia nervosa, microbiota, microbiome, probiotic, gut-brain axis

## Wstęp

Jadłowstręt psychiczny (AN – *anorexia nervosa*) jest zaburzeniem psychicznym wiążącym się z bardzo poważnymi konsekwencjami dla zdrowia fizycznego i psychicznego pacjentów [1]. W Polsce częstość AN wśród dziewcząt poniżej 18. roku życia wynosi od 0,8 do 1,8% [2]. Według Smink i wsp. [3] AN w krajach zachodnich dotyka od 0,9 do 4,3% kobiet oraz od 0,2 do 0,3% mężczyzn i jest uznawana za jedno z najgroźniejszych schorzeń przewlekłych, ze wskaźnikiem śmiertelności szacowanym na poziomie ok. 10% [4].

Za główne przyczyny zgonów w anoreksji uważa się niedożywienie prowadzące często w konsekwencji do zespołu anoreksja–kacheksja oraz związane z nim powikłania, przede wszystkim niewydolność serca i zaburzenia elektrolitowe oraz samobójstwa [5, 1]. AN cechuje szybko postępujące wyniszczenie organizmu, które prowadzi do nieodwracalnych zmian obejmujących złożone zaburzenia metaboliczne i endokrynologiczne, a także neurologiczne, włącznie ze zmniejszeniem całkowitej objętości mózgu [6, 7].

Ze względu na złożony obraz kliniczny, na który składają się liczne objawy somatyczne oraz psychiczne, AN pozostaje poważnym problemem współczesnej medycyny i skłania do poszukiwań możliwych przyczyn tego schorzenia oraz nowych, skuteczniejszych metod terapii. Tymczasem mimo postępu wiedzy medycznej etiologia jadłowstrętu psychicznego pozostaje niejasna. Obok złożonych mechanizmów psychologicznych w genezie choroby podkreśla się istotną rolę uwarunkowań genetycznych [8, 9] oraz zaburzeń neuroregulacji, głównie w zakresie układu serotonergicznego [10]. Zmniejszenie łaknienia może być również wynikiem dysfunkcji układu immunologicznego – z patologicznym wzrostem stężenia interleukin i interferonu [11, 12] oraz zaburzeń neuroendokrynnych, związanych ze stężeniem neuropeptydów regulujących łaknienie [13]. Niestety, wszystkie wyżej opisywane nieprawidłowości nie przekładają się dotychczas na skuteczne metody terapii. Nowym i obiecującym obszarem badań stała się w ostatnim czasie rola mikrobioty jelitowej w patogenezie i przebiegu jadłowstrętu psychicznego.

Celem niniejszego artykułu jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy na temat znaczenia mikrobioty jelitowej w patogenezie, przebiegu i terapii AN. W tym celu dokonano przeglądu literatury dostępnej w bazach PubMed i Google Scholar, wpisując słowa klucze: *microbiota*, *microbiome*, *anorexia nervosa*, *probiotic*, *gut-brain axis*, i deskryptory czasowe: 2005–2015.

### Mikrobiota jelitowa: definicje, skład, pełnione funkcje

„Mikrobiota” to termin, którym określa się zespół komensalnych, symbiotycznych i patogennych mikroorganizmów zasiedlających ciało człowieka [14]. Jelita są środowiskiem życia dla ok.  $10^{13}$ – $10^{14}$  mikroorganizmów, głównie bakterii z rodzaju *Firmicutes* i *Bacteroidetes*, ale również grzybów, wirusów oraz archeonów [15]. Mikrobiota jelitowa znacząco wpływa na prawidłowe funkcjonowanie ludzkiego organizmu, a ze względu na swoje liczne i złożone zadania często określana bywa jako „zapomniany narząd” [16], odpowiedzialny m.in. za równowagę energetyczną organizmu [17]. Bierze udział w trawieniu i fermentacji składników pokarmowych oraz w złożonych przemianach związanych z magazynowaniem energii uzyskiwanej z pożywienia w formie krótkołańcuchowych kwa-

sów tłuszczowych [18]. Ponadto odpowiada za produkcję neurohormonów, z serotoniną na czele [19], poliamin i witamin z grupy B i K oraz za gospodarkę mineralną i sprawne funkcjonowanie układu immunologicznego [20, 21]. Coraz częściej podkreśla się także kluczową rolę mikrobioty w prawidłowym działaniu osi mózgowo-jelitowej [22], a nawet w modulowaniu rozwoju mózgu poprzez wpływ na jego funkcje na drodze złożonych mechanizmów neuronalnych, endokrynnych i immunologicznych [23].

### **Dysbioza jelitowa i możliwe konsekwencje zdrowotne**

Terminem dysbiozy jelitowej określamy stan, w którym zmieniony skład mikrobioty jelit i jej nieprawidłowe funkcjonowanie oddziałują negatywnie na zdrowie gospodarza [24]. Dysbioza wpływa na ośrodkowy układ nerwowy poprzez liczne interakcje odbywające się na szlaku osi mózgowo-jelitowej, a głównie poprzez wzrost przepuszczalności bariery jelitowej [25]. Przez udział w dojrzewaniu i wymianie enterocytów mikrobiota jelit umożliwia prawidłowe działanie nabłonka jelitowego, a tym samym odgrywa krytyczną rolę w utrzymaniu ciągłości tejże bariery [26]. Nieszczelny nabłonek jelitowy stanowi wrota dla prozapalnych endotoksyn bakteryjnych, takich jak lipopolisacharyd (LPS) komensalnych bakterii gram ujemnych. LPS wpływa bezpośrednio na aktywność neuronalną w układzie limbicznym [27], a poprzez aktywację mikrogleju i cytokin prozapalnych odpowiada za uogólnioną reakcję zapalną obserwowaną w przebiegu większości zaburzeń psychicznych [28].

Jako że mikrobiota jelit oddziałuje w znacznym stopniu na rozwój tkanki limfaticznej i różnicowanie komórek układu immunologicznego [29, 30], dysbioza jelitowa jest odpowiedzialna za zaburzenia prawidłowej reakcji immunologicznej z obserwowaną przewagą cytokin prozapalnych i, w konsekwencji, za osłabienie szeroko pojętej odporności organizmu [31].

Dysbioza jelitowa powoduje również znaczący spadek absorpcji podstawowych składników odżywczych, takich jak witaminy i niezbędne aminokwasy egzogenne [32], a tym samym może prowadzić do podtrzymania stanu wyniszczenia obserwowanego u osób niedożywionych [33].

### **Rola mikrobioty jelitowej w niedożywieniu i kacheksji**

Od dawna wiadomo, że istnieje ścisły związek między niedożywieniem a wzrostem przepuszczalności bariery jelitowej [34]. Jak sugerują badania, zaburzenia ciągłości bariery są ściśle związane z nieprawidłowym funkcjonowaniem jelitowej tkanki limfaticznej (GALT) oraz wystąpieniem reakcji ostrej fazy [34, 35]. U pacjentów niedożywionych zaobserwowano aktywację limfocytów i enterocytów, istotny wzrost osoczowych stężeń prozapalnej IL-6 i CRP – co ściśle korelowało z nasileniem restrykcji żywieniowych oraz spadek ekspresji działającej przeciwwzapalnie IL-10. Zanik mięśni, charakterystyczny szczególnie dla kacheksji, łączy się również ze wzrostem poziomu cytokin prozapalnych, takich jak TNF- $\alpha$ , IFN $\gamma$ , IL-1 oraz IL-6 [36, 37].

TNF- $\alpha$  i IFN $\gamma$  wydają się podstawowymi modulatorami funkcjonowania bariery jelitowej, jako że bezpośrednio oddziałują na połączenia ściśle nabłonka jelitowego

i powodują wzrost jego przepuszczalności [38]. Zasadne wydaje się zatem podejrzanie, że niedożywienie wpływa na barierę jelitową właśnie za pośrednictwem cytokin prozapalnych [35]. Jak dowodzą Genton i wsp. [35], zmieniony skład mikrobioty jelitowej obserwowany w niedożywieniu może być zarówno przyczyną wzrostu przepuszczalności bariery jelitowej i miejscowego procesu zapalnego, jak i ich następstwem. Zależności te są dwukierunkowe i nasilają się wzajemnie na zasadzie sprzężenia zwrotnego. Podobny mechanizm zaobserwowali Bindels i Thissen [39] w kacheksji nowotworowej, gdzie stan zapalny będący wynikiem procesu rozrostowego zaburza ciągłość bariery jelitowej i doprowadza do dysbiozy. Autorzy ci sugerują modyfikację składu mikrobioty jelitowej za pomocą probiotyków w celu uszczelnienia bariery jelitowej i redukcji stanu zapalnego u pacjentów z kacheksją nowotworową, co mogłoby wpłynąć pozytywnie na regulację masy ciała w tej grupie chorych.

### **Mikrobiota jelitowa – znaczenie w regulacji masy ciała w otyłości**

Wzrasta liczba doniesień naukowych wskazujących na istotną rolę mikrobioty jelitowej w regulacji masy ciała. W ostatnich latach szereg badań naukowych porusza kwestię wpływu mikrobioty na rozwój otyłości, zarówno na modelach zwierzęcych [40, 41], jak i wśród ludzi [42–45]. Wnioski z badań jednoznacznie wskazują na udział mikrobioty jelitowej w patofizjologii otyłości oraz na różnice w jej składzie u osób z nadwagą i niedowagą. Turnbaugh i wsp. [44] podkreślają w szeregu prac zwiększoną liczebność bakterii z grup *Bacteroidetes* i *Firmicutes* w jelitach ludzi otyłych w porównaniu z osobami o normalnej masie ciała. U osób otyłych zaobserwowano również przewagę bakterii jelitowych z grupy *Lactobacillus* [45]. Z kolei ciekawe badanie przeprowadzone na zwierzętach dowiodło, że przeszczepienie mikrobioty jelitowej pochodzącej od myszy otyłych (DIO, czyli *diet-induced obesity*) myszom pozbawionym mikrobioty (GF, czyli *germ-free mice*) wywołało u tych ostatnich tendencję do szybszego odkładania się tkanki tłuszczowej niż po przeszczepie mikrobioty od myszy chudych [42]. W innym eksperymencie wykazano, że w przeciwieństwie do myszy posiadających mikrobiotę jelitową zwierzęta GF nie mają tendencji do tycia, pomimo spożywania wysokotłuszczowej i wysokocukrowej diety [41]. Wszystkie te doniesienia skłaniają do refleksji nad fundamentalnym znaczeniem mikrobioty jelit w utrzymaniu zdrowia i prawidłowej masy ciała i pewnie właśnie dlatego zainteresowanie, które zapoczątkowały badania nad rolą bakterii jelitowych w otyłości, szybko objęło również przeciwny biegun zaburzeń, koncentrując się ostatnio na problemie anoreksji.

### **Mikrobiota jelitowa – znaczenie w regulacji masy ciała w jadłowstręcie psychicznym**

Na podstawie najnowszych doniesień [46–49] możemy podejrzewać, że dysbioza jelitowa obserwowana u pacjentów z jadłowstrętem psychicznym wpływa istotnie na przebieg choroby, a ewentualne modyfikacje mikrobioty jelit mogą stać się w niedalekiej przyszłości pomocną metodą terapii tego zaburzenia.

### Badania przeprowadzone z udziałem zwierząt

W 2013 roku grupa hiszpańskich naukowców opublikowała wyniki badań na szczurach, których rezultaty wskazują na znaczne różnice składu mikrobioty jelit w przebiegu anoreksji oraz na istotną korelację między składem mikrobioty a osoczym stężeniem hormonów regulujących apetyt – leptyny i greliny [50]. W grupie szczurów z restrykcjami żywieniowymi zaobserwowano znaczący wzrost liczby bakterii i archeonów, takich jak *Proteobacteria*, *Bacteroides*, *Clostridium*, *Enterococcus*, *Prevotella* i *M. smithii* oraz zmniejszenie liczby bakterii *Actinobacteria*, *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *B. coccoides*, *E. rectale*, *Lactobacillus* i *Bifidobacterium* w porównaniu z grupą normalnie odżywianych szczurów. W badaniu zanotowano również pozytywną korelację między liczbą bakterii z rodzajów *Bifidobacterium* i *Lactobacillus* a osoczym poziomem leptyny oraz negatywną korelację między tymże poziomem a liczebnością bakterii *Clostridium*, *Bacteroides* i *Prevotella*. Z kolei osocze stężenie greliny korelowało pozytywnie z liczbą *Bacteroides* i *Prevotella*, a negatywnie z liczebnością *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *B. coccoides* i *Eubacterium rectale*. Dane te sugerują znaczący wpływ mikrobioty jelitowej na regulację apetytu.

Z kolei Jesus i wsp. [51] opisali w 2014 roku funkcjonowanie bariery jelitowej u myszy z anoreksją opartą na aktywności (*activity-based anorexia*). Ten eksperymentalny zwierzęcy model anoreksji łączy w sobie wzmożoną aktywność fizyczną, często obserwowaną w przebiegu tej choroby, z ograniczoną podażą pokarmu. U badanych myszy zaobserwowano wzrost przepuszczalności bariery jelitowej, zmniejszoną ekspresję kładyny-1 oraz zmiany histologiczne ściany jelita, co może sugerować dysfunkcję bariery jelitowej w przebiegu anoreksji.

Jedno z badań na modelach zwierzęcych dowiodło także, że transplantacja bakterii gatunku *Christensenella minuta* do jelit myszy wpłynęła na zahamowanie przyrostu masy ciała u tych zwierząt poprzez zmianę składu mikrobioty jelit [52]. Rezultaty tych zróżnicowanych badań potwierdzają istotną rolę mikrobioty jelitowej w regulacji masy ciała i rozwoju anoreksji.

### Badania przeprowadzone wśród ludzi

W 2009 roku grupa francuskich naukowców zbadała próbki kału od 20 otyłych osób, 9 pacjentów cierpiących na jadłowstręt psychiczny i 20 zdrowych ochotników z prawidłową masą ciała pod kątem liczebności bakterii z grup *Bacteroidetes*, *Firmicutes* i *Lactobacillus* oraz archeona *Methanobrevibacter smithii* [46]. Rezultaty potwierdziły zwiększoną liczbę bakterii z rodzaju *Lactobacillus* w grupie otyłych pacjentów. Jednocześnie wykazano, że koncentracja archeonów *Methanobrevibacter smithii* u pacjentów cierpiących na AN znacznie przewyższa liczebność tego gatunku zaobserwowaną zarówno u osób otyłych, jak i ochotników z prawidłową masą ciała. Poza wyraźnym wzrostem udziału gatunku *Methanobrevibacter smithii* w mikrobiocie profil bakteryjny pacjentów z AN nie różnił się znacznie od tego zaobserwowanego w grupie ochotników i prezentował podobną liczebność bakterii z rodzajów *Bacteroidetes*, *Firmicutes* i *Lactobacillus*. Zanotowany wzrost może wynikać z mechanizmu adaptacyjnego umożliwiającego

anorektycznym pacjentom optymalne wykorzystanie uboższego pod względem energetycznym pokarmu. Jako że gatunek *Methanobrevibacter smithii* należy do metanogenów, czyli archeonów beztlenowych, u których głównym produktem oddychania jest metan pozyskiwany z wodoru i dwutlenku węgla [53], jego podwyższona liczebność w jelicie osoby niedożywionej pozwala na efektywniejsze przemiany składników odżywczych, czego efektem jest zwiększenie otrzymywanej z nich energii. Archeony te, redukując ilość wolnego wodoru w jelicie, zwiększają wydajność fermentacji polisacharydów nieulegających trawieniu (składników błonnika pokarmowego) do przyswajalnych, krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych przez bakterie *Bacteroides* i *Firmicutes* [54, 55].

Innym wyjaśnieniem tego zjawiska może być związek obecności metanogenów w jelicie z występowaniem zaparć, szczególnie częstych wśród pacjentów z anoreksją [56]. Już w 1990 roku Fiedorek i wsp. [57] zaobserwowali bowiem zwiększoną liczbę bakterii metanogennych u osób cierpiących na zaparcia. Bez względu jednak na przyczyny wspomnianych różnic wyniki opisanego badania mogą mieć istotne znaczenie diagnostyczne i terapeutyczne w kontekście zaburzeń odżywiania się.

Z kolei badanie pojedynczej próbki kału pacjentki z jadłowstrętem psychicznym [58] doprowadziło do identyfikacji 11 nowych gatunków bakterii z rodzajów *Firmicutes* (n57), *Bacteroidetes* (n52) i *Actinobacteria* (n52). Może to sugerować istnienie znaczących różnic w składzie mikrobioty jelitowej w przebiegu anoreksji, jednak na podstawie pojedynczego badania trudno jest ocenić, na ile zidentyfikowane gatunki są specyficzne dla jadłowstrętu psychicznego. Warto dodać, że pacjentka biorąca udział w badaniu cierpiała na skrajne niedożywienie, a jej BMI wynosiło 10,4 kg/m<sup>2</sup>. Inna analiza próbki kału pochodzącego od tej samej pacjentki wykazała obecność czterech gatunków mikroeukariota nigdy wcześniej nieidentyfikowanych w ludzkim jelicie [59]. Były to gatunki: *Tetratrichomonas* sp., *Aspergillus ruber*, *Penicillium solitum* i *Cladosporium bruhnei*. Jednocześnie różnorodność grzybów opisanych w badaniu była ograniczona do 10 gatunków, których występowanie korelowało z rodzajem diety pacjentki. Rezultaty tego badania zwracają naszą uwagę na rolę eukariontów w składzie jelitowej mikrobioty.

Także w badaniu z 2015 roku Morita i wsp. [48] wykazali występowanie dysbiozy jelitowej u pacjentek z AN. Porównując próbki kału 25 kobiet cierpiących na jadłowstręt psychiczny (14 z anoreksją typu restrykcyjnego i 11 z anoreksją typu bulimicznego) z próbkami od 21 zdrowych ochotniczek z tej samej grupy wiekowej, japońscy naukowcy stwierdzili znaczące różnice w składzie mikrobioty anorektycznych pacjentek. U kobiet tych, bez względu na zdiagnozowany typ jadłowstrętu, zaobserwowano istotne obniżenie całkowitej liczby bakterii jelitowych oraz zmniejszony udział bakterii z gatunku *Clostridium coccooides*, *Clostridium leptum* i *Bacteroides fragilis* w porównaniu ze zdrową grupą kontrolną. Pacjentki z anoreksją miały również mniej bakterii jelitowych *Lactobacillus plantarum* oraz z rodzaju *Streptococcus*. Rezultaty te potwierdzają hipotezę, że mikrobiota jelitowa u chorych z jadłowstrętem psychicznym różni się znacznie od tej stwierdzanej u zdrowych osobników.

Jednym z najnowszych badań eksplorujących temat powiązań między mikrobiotą jelit a anoreksją jest to przeprowadzone w 2015 roku przez Kleiman i wsp. [49]. W badaniu scharakteryzowano skład mikrobioty jelitowej 16 pacjentek z jadłowstrętem psychicznym na początku leczenia oraz po jego zakończeniu, z uzyskaniem przyrostu masy ciała. Wyniki



porównano w odniesieniu do 12-osobowej zdrowej grupy kontrolnej. U pacjentek z AN zaobserwowano istotne różnice w składzie mikrobioty na początku leczenia i po uzyskaniu przyrostu masy ciała. Zarówno całkowita liczba bakterii jelitowych, jak i ich różnorodność taksonomiczna były zdecydowanie mniejsze w grupie pacjentek przed terapią. Po uzyskaniu przyrostu masy ciała wskaźniki te uległy wyraźnej poprawie, lecz w dalszym ciągu były znacząco niższe niż w zdrowej grupie kontrolnej. Dodatkowo zaobserwowano istotną korelację pomiędzy wzrostem liczby i różnorodności taksonomicznej bakterii jelitowych a poprawą nastroju wśród badanych, ocenianą za pomocą Skali Depresji Becka (*Beck Depression Inventory*) i Skali Lęku Becka (*Beck Anxiety Inventory*).

Warto tutaj nadmienić, że w ostatnich latach szereg badań naukowych potwierdził wpływ mikrobioty jelitowej na nastrój i zachowanie poprzez jej udział w prawidłowym działaniu osi mózgowo-jelitowej [60–62]. Dodatkowo dowiedziono, że modyfikacje mikrobioty jelitowej przy udziale bakterii probiotycznych mogą istotnie wpływać na zmniejszenie ilości i nasilenia objawów depresyjnych i lękowych [63–66]. W kontekście tych doniesień możemy podejrzewać, że zmiany w składzie mikrobioty obserwowane u pacjentek z anoreksją są ściśle powiązane z współwystępującymi objawami choroby, takimi jak lęk czy obniżenie nastroju.

Na podstawie badania Kleiman i wsp. [49] trudno jest oczywiście wysunąć jednoznaczny wniosek, że dysbioza jelitowa jest bezpośrednią przyczyną czy też skutkiem obserwowanych objawów jadłowstrętu psychicznego. Być może jest ona wynikiem drastycznych restrykcji żywieniowych stosowanych przez pacjentki, co jednak nie wyklucza jej udziału w rozwoju współistniejących objawów depresyjnych i lękowych oraz w postępującym spadku masy ciała. W związku z tym zasadne wydaje się przypuszczenie, że modyfikacje składu mikrobioty jelitowej, szczególnie w zakresie jej różnorodności, mogłyby mieć istotne znaczenie terapeutyczne poprzez wpływ na redukcję nasilenia objawów anoreksji, normalizację masy ciała oraz poprawę nastroju wśród pacjentów.

Dalsze badania wymagają identyfikacji konkretnych gatunków bakterii, których suplementacja lub eliminacja wpływałaby bezpośrednio na przywracanie prawidłowej masy ciała. Bardzo pomocne może okazać się trwające aktualnie w Danii badanie kliniczne mające na celu dokładną analizę na drodze sekwencjonowania mikrobiomu 50 pacjentek z anoreksją oraz – dla porównania – 50 zdrowych kobiet [67]. Porównanie składu jelitowej mikrobioty w tak dużej grupie badanych może dostarczyć wiele cennych danych, kluczowych dla poszukiwań nowych dróg terapii AN. Zakończenie badania planowane było na październik 2016 roku.

Inne badanie wskazujące na zainteresowanie opisywanym tematem trwa obecnie w Chorwacji i ma na celu wykazanie skuteczności suplementacji probiotyku *Lactobacillus reuteri* w leczeniu zaburzeń motoryki przewodu pokarmowego u dzieci i młodzieży z anoreksją [68].

Na koniec warto wspomnieć również o badaniach analizujących zależności między rozwojem anoreksji a antygenami bakteryjnymi wpływającymi na regulację apetytu poprzez zjawisko mimikry molekularnej. Fetissov i wsp. opisywali występowanie autooprzeciwciał przeciw neuropeptydom regulującym apetyt u pacjentów z zaburzeniami odżywiania [69, 70] oraz powiązali produkcję tych autooprzeciwciał ze zmianami składu jelitowej mikrobioty [71]. Tymczasem w 2014 roku grupa francuskich naukowców

zidentyfikowała bakteryjne białko ClpB, które może w istotny sposób wpływać na regulację apetytu i rozwój zaburzeń odżywiania [47]. Białko to, wydzielane głównie przez komensalne bakterie z gatunku *Escherichia coli* oraz przez niektóre szczepy patogenne, indukuje w organizmie produkcję autoprzeciwciał z grupy IgG, które mogą imitować  $\alpha$ -melanokortynę i reagować z jej receptorem. Podwzgórzowa melanokortyna ( $\alpha$ -MSH) jest zaangażowana w kontrolę prawidłowego przyjmowania pokarmu i odpowiada pośrednio za uczucie sytości. Z tego względu aktywacja receptora melanokortyny (Mc4r) zlokalizowanego w podwzgórzku oraz innych obszarach mózgu przez autoprzeciwciała przeciwko ClpB może indukować anoreksję poprzez wpływ na regulację przyjmowania pokarmu. Dla potwierdzenia tej tezy naukowcy aplikowali do jelit myszy bakterie *E. coli* produkujące białko ClpB lub bakterie pozbawione tej substancji. W pierwszej grupie myszy zaobserwowano zmniejszenie ilości przyjmowanego pokarmu oraz wzrost poziomu przeciwciał anti-ClpB, podczas gdy druga grupa nie prezentowała zmienionych zachowań żywieniowych ani stężeń przeciwciał.

Dodatkowo udowodniono, że osoczowy poziom przeciwciał przeciw ClpB i  $\alpha$ -MSH był istotnie wyższy u badanych pacjentów z zaburzeniami odżywiania, takimi jak anoreksja, bulimia i BED, niż w populacji ogólnej. Dane te mogą sugerować znaczenie ekspresji białka ClpB przez bakterie jelitowe dla rozwoju zaburzeń odżywiania, jednak potrzeba dalszych badań dla potwierdzenia tej teorii i jej ewentualnego wykorzystania w celach terapeutycznych.

### Podsumowanie

Opisane badania są dowodem na istotną rolę mikrobioty jelit w patogenezie i przebiegu jadłowstrętu psychicznego. Na obecnym etapie nasza wiedza dotycząca złożonych zależności między składem mikrobioty a rozwojem anoreksji jest wciąż jeszcze ograniczona i nie przekłada się na konkretne, potwierdzone badaniami propozycje terapeutyczne. Wielkim wyzwaniem naukowym staje się aktualnie opracowanie nowych metod leczenia na podstawie tych niezwykle obiecujących doniesień. Związek między jelitową mikrobiotą a zaburzeniami odżywiania się wymaga niewątpliwie dalszych wielokierunkowych badań, jednak nasza dotychczasowa wiedza wystarcza, by przypuszczać, że mikrobiota stanie się skutecznym celem terapeutycznym w leczeniu anoreksji. Jako że badania sugerują korzystny wpływ suplementacji probiotyków i prebiotyków na przebieg leczenia pacjentów z niedożywieniem o różnej etiologii [34], głównie poprzez ich potencjał modyfikacji składu jelitowej mikrobioty, zasadne wydaje się użycie tych samych środków w terapii anoreksji. Oczywiście trudno oczekiwać, że zmiany mikrobioty staną się receptą na wszystkie objawy jadłowstrętu, ale na pewno mogą one pomóc w normalizacji masy ciała, w jej regulacji na dalszym etapie leczenia, poprawie nastroju i obniżeniu poziomu lęku, a tym samym uczynić terapię efektywniejszą i mniej uciążliwą dla pacjentów.

Rezultaty dotychczasowych badań są bardzo obiecujące i stwarzają solidną bazę do poszukiwań innowacyjnych metod terapii jadłowstrętu psychicznego opartych na modyfikacji mikrobioty jelitowej.



### Piśmiennictwo

1. Papadopoulos FC, Ekbom A, Brandt L, Ekselius L. *Excess mortality, causes of death and prognostic factors in anorexia nervosa*. Brit. J. Psychiat. 2009; 194(1): 10–17.
2. Namysłowska I. *Zaburzenia odżywiania – jadłowstręt psychiczny i bulimia*. Przewodnik Lekarza 2000; 3(6): 88–91.
3. Smink FR, Hoeken van D, Hoek HW. *Epidemiology of eating disorders: Incidence, prevalence and mortality rates*. Curr. Psychiat. Rep. 2012; 14(4): 406–414.
4. Birmingham CL, Su J, Hlynsky JA, Goldner EM, Gao M. *The mortality rate from anorexia nervosa*. Int. J. Eat. Disorder 2005; 38(2): 143–146.
5. Józefik B. *Epidemiologia zaburzeń odżywiania się*. W: Józefik B. red. *Anoreksja i bulimia psychiczna*, wyd. 2. Kraków: Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego; 1999, s. 22–29.
6. Śmiech A, Rabe-Jabłońska J. *Strukturalne i czynnościowe odchylenia w badaniach neuroobrazowych u osób chorych na jadłowstręt psychiczny*. Postępy Psychiatrii i Neurologii 2006; 15: 17–21.
7. Titova OE, Hjorth OC, Schlöth HB, Brooks SJ. *Anorexia nervosa is linked to reduced brain structure in reward and somatosensory regions: A meta-analysis of VBM studies*. BMC Psychiatry 2013; 13: 110. DOI: 10.1186/1471-244x-13-110.
8. Bulik CM, Tiozzi F. *Genetics in eating disorders: State of science*. CNS Spectrums. 2004; 9(7): 511–515.
9. Karlik A, Korman E, Maceluch J, Niedziela M. *Analiza molekularna fragmentu genu dla drugiego typu receptora kortykoliberyny w jadłowstręcie psychicznym*. Psychiatr. Pol. 2008; 42(2): 209–218.
10. Kaye WH, Frank GK, Bailer UF, Henry SE, Meltzer CC, Price JC i wsp. *Serotonin alterations in anorexia and bulimia nervosa: New insights from imaging studies*. Physiol. Behav. 2005; 85(1): 73–81.
11. Plata-Salaman CR. *Cytokines and feeding*. Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 2001; 25(Suppl. 5): S48–S52.
12. Solmi M, Veronese N, Favaro A, Santonastaso P, Manzato E, Sergi G i wsp. *Inflammatory cytokines and anorexia nervosa: A meta-analysis of cross-sectional and longitudinal studies*. Psychoneuroendocrinology 2015; 51: 237–252.
13. Smitka K, Papezova 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; 483145. DOI: 10.1155/2013/483145.
14. Lederberg J, McCray AT. *‘Ome Sweet’ Omics – a genealogical treasury of words*. Scientist 2001; 15(7): 8.
15. Dethlefsen L, McFall-Ngai M, Relman DA. *An ecological and evolutionary perspective on human-microbe mutualism and disease*. Nature 2007; 449(7164): 811–818.
16. O’Hara AM, Shanahan F. *The gut flora as a forgotten organ*. EMBO Rep. 2006; 7(7): 688–693.
17. Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, Semenkovich CF, Gordon JI. *The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage*. P. Natl. Acad. Sci. USA 2004; 101(44): 15718–15723.
18. Gill SR, Pop M, Deboy RT, Eckburg PB, Turnbaugh PJ, Samuel BS i wsp. *Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome*. Science 2006; 312(5778): 1355–1359.

19. Kastin AJ, Pan W. *Concepts for biologically active peptides*. *Curr. Pharm. Design*. 2010; 16(30): 3390–3400.
20. Ouwehand A, Isolauri E, Salminen S. *The role of the intestinal microflora for the development of the immune system in early childhood*. *Eur. J. Nutr.* 2002; 41(Suppl. 1): 132–137.
21. Chow J, Lee SM, Shen Y, Khosravi A, Mazmanian SK. *Host-bacterial symbiosis in health and disease*. *Adv. Immunol.* 2010; 107: 243–274.
22. Cryan JF, Dinan TG. *Mind-altering microorganisms: The impact of the gut microbiota on brain and behaviour*. *Nat. Rev. Neurosci.* 2012; 13(10): 701–712.
23. Douglas-Escobar M, Elliott E, Neu J. *Effect of intestinal microbial ecology on the developing brain*. *JAMA Pediatr.* 2013; 167(4): 374–379.
24. Fond G, Boukouaci W, Chevalier G, Reqnault A, Eberl G, Hamdani N i wsp. *The “psychomicrobiotic”: Targeting microbiota in major psychiatric disorders: A systematic review*. *Pathol. Biol.* 2015; 63(1): 35–42.
25. Bercik P, Collins SM, Verdu EF. *Microbes and the gut-brain axis*. *Neurogastroent. Motil* 2012; 24(5): 405–413.
26. Groschwitz KR, Hogan SP. *Intestinal barrier function: Molecular regulation and disease pathogenesis*. *J. Allergy Clin. Immun.* 2009; 124(1): 3–20.
27. Haba R, Shintani N, Onaka Y, Wang H, Takenaga R, Hayata A i wsp. *Lipopolysaccharide affects exploratory behaviors toward novel objects by impairing cognition and/or motivation in mice: Possible role of activation of the central amygdala*. *Behav. Brain Res.* 2012; 228(2): 423–431.
28. Qin L, Wu X, Block ML, Liu Y, Breese GR, Hong JS i wsp. *Systemic LPS causes chronic neuroinflammation and progressive neurodegeneration*. *Glia.* 2007; 55(5): 453–462.
29. Cebra JJ. *Influences of microbiota on intestinal immune system development*. *Am. J. Clin. Nutr.* 1999; 69(5): 1046S–1051S.
30. Min YW, Rhee PL. *The role of microbiota on the gut immunology*. *Clin. Ther.* 2015; 37(5): 968–975.
31. Sommer F, Backhed F. *The gut microbiota – masters of host development and physiology*. *Nat. Rev. Microbiol.* 2013; 11(4): 227–238.
32. Resta SC. *Effects of probiotics and commensals on intestinal epithelial physiology: Implications for nutrient handling*. *J. Physiol.* 2009; 587(Pt 17): 4169–4174.
33. Sheridan PO, Bindels LB, Saulnier DM, Reid G, Nova E, Holmgren K i wsp. *Can prebiotics and probiotics improve therapeutic outcomes for undernourished individuals? Gut Microbes*. 2014; 5(1): 74–82.
34. Welsh FK, Farmery SM, MacLennan K, Sheridan MB, Barclay GR, Guillou PJ i wsp. *Gut barrier function in malnourished patients*. *Gut.* 1998; 42(3): 396–401.
35. Genton L, Cani PD, Schrenzel J. *Alterations of gut barrier and gut microbiota in food restriction, food deprivation and protein-energy wasting*. *Clin. Nutr.* 2015; 34(3): 341–349.
36. Argiles JM, Busquets S, Lopez-Soriano FJ. *Cytokines in the pathogenesis of cancer cachexia*. *Curr. Opin. Clin. Nutr.* 2003; 6(4): 401–406.
37. Dodson S, Baracos VE, Jatoi A, Evans WJ, Cella D, Dalton JT i wsp. *Muscle wasting in cancer cachexia: Clinical implications, diagnosis, and emerging treatment strategies*. *Annu. Rev. Med.* 2011; 62: 265–279.
38. Watson CJ, Hoare CJ, Garrod DR, Carlson GL, Warhurst G. *Interferon-gamma selectively increases epithelial permeability to large molecules by activating different populations of paracellular pores*. *J. Cell Sci.* 2005; 118(Pt 22): 5221–5230.

39. Bindels LB, Thissen JP. *Nutrition in cancer patients with cachexia: A role for the gut microbiota?* Clin. Nutr. Exp. 2016; 6: 74–82.
40. Bäckhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, Gordon JI. *Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice.* P. Natl. Acad. Sci. USA 2007; 104(3): 979–984.
41. Turnbaugh PJ, Bäckhed F, Fulton L, Gordon JI. *Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome.* Cell Host Microbe. 2008; 3(4): 213–223.
42. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. *Microbial ecology: Human gut microbes associated with obesity.* Nature 2006; 444(7122): 1022–1023.
43. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. *An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest.* Nature 2006; 444(7122): 1027–1031.
44. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenkov T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE i wsp. *A core gut microbiome in obese and lean twins.* Nature 2009; 457(7228): 480–484.
45. Million M, Maraninchi M, Henry M, Armougom F, Richet H, Carrieri P i wsp. *Obesity-associated gut microbiota is enriched in Lactobacillus reuteri and depleted in Bifidobacterium animalis and Methanobrevibacter smithii.* Int. J. Obesity (Lond.). 2012; 36(6): 817–825.
46. Armougom F, Henry M, Vialettes B, Raccach D, Raoult D. *Monitoring bacterial community of human gut microbiota reveals an increase in Lactobacillus in obese patients and Methanogens in anorexic patients.* PLoS One 2009; 4(9): e7125. DOI: 10.1371/journal.pone.0007125.
47. Tennoune N, Chan P, Breton J, Legrand R, Chabane YN, Akkermann K i wsp. *Bacterial ClpB heat-shock protein, an antigen-mimetic of the anorexigenic peptide alpha-MSH, at the origin of eating disorders.* Transl. Psychiat. 2014; 4: e458. DOI: 10.1038/tp.2014.98.
48. 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. DOI: 10.1371/journal.pone.0145274.
49. 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.
50. 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. DOI: 10.1371/journal.pone.0065465.
51. Jesus P, Ouelaa W, Francois M, Riachya L, Guerina Ch, Azizd M i wsp. *Alteration of intestinal barrier function during activity-based anorexia in mice.* Clin. Nutr. 2014; 33(6): 1046–1053.
52. Goodrich JK, Waters JL, Poole AC, Sutter JL, Koren O, Blekhman R i wsp. *Human genetics shape the gut microbiome.* Cell 2014; 159(4): 789–799.
53. Walker A. *Say hello to our little friends.* Nat. Rev. Microbiol. 2007; 5: 572–573.
54. Stams AJM. *Metabolic interactions between anaerobic bacteria in methanogenic environments.* Anton. Leeuw. Int. J. G. 1994; 66(1–3): 271–294.
55. Hoffmann Ch, Dollive S, Grunberg S, Chen J, Li H, Wu GD i wsp. *Archaea and fungi of the human gut microbiome: Correlations with diet and bacterial residents.* PLoS One 2013; 8(6): e66019. DOI: 10.1371/journal.pone.0066019.
56. Chiarioni G, Bassotti G, Monsignorini A, Menegotti M, Salandini L, Di Matteo G i wsp. *Anorectal dysfunction in constipated women with anorexia nervosa.* Mayo Clin. Proc. 2000; 75(10): 1015–1019.
57. Fiedorek SC, Pumphrey CL, Casteel HB. *Breath methane production in children with constipation and encopresis.* J. Pediatr. Gastr. Nutr. 1990; 10(4): 473–477.

58. Pfeleiderer A, Lagier JC, Armougom F, Robert C, Vialettes B, Raoult D. *Culturomics identified 11 new bacterial species from a single anorexia nervosa stool sample*. Eur. J. Clin. Microbiol. 2013; 32(11): 1471–1481.
59. Gouba N, Raoult D, Drancourt M. *Gut microeukaryotes during anorexia nervosa: A case report*. BMC Research Notes 2014; 7: 33. DOI: 10.1186/1756-0500-7-33.
60. Rhee SH, Pothoulakis C, Mayer EA. *Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis*. Nat. Rev. Gastr. Hepat. 2009; 6(5): 306–314.
61. Naseribafrouei A, Hestad K, Avershina E, Sekelja M, Linløkken A, Wilson R i wsp. *Correlation between the human fecal microbiota and depression*. Neurogastroent. Motil. 2014; 26(8): 1155–1162.
62. Jiang H, Ling Z, Zhang Y, Mao H, Ma Z, Yin Y i wsp. *Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder*. Brain Behav. Immun. 2015; 48: 186–194.
63. Benton D, Williams C, Brown A. *Impact of consuming a milk drink containing a probiotic on mood and cognition*. Eur. J. Clin. Nutr. 2007; 61(3): 355–361.
64. Messaoudi M, Lalonde R, Violle N, Javelot H, Desor D, Nejdi A i wsp. *Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (Lactobacillus helveticus R0052 and Bifidobacterium longum R0175) in rats and human subjects*. Brit. J. Nutr. 2011; 105(5): 755–764.
65. Steenbergen L, Sellaro R, van Hemert S, Bosch JA, Colzato LS. *A randomized controlled trial to test the effect of multispecies probiotics on cognitive reactivity to sad mood*. Brain Behav. Immun. 2015; 48: 258–264.
66. Karakuła-Juchnowicz H, Pankowicz H, Juchnowicz D, Szachta P, Małecka-Massalska T. *Psychobiotyki – nowe możliwości terapii zaburzeń afektywnych?* Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii 2015; 31(3–4): 229–242.
67. Støvning RK. *Whole gut microbiome sequencing in patients with anorexia nervosa*. 2014; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02217384?term=anorexia+microbiome&rank=1>.
68. Franulovic OZ. *The role of Lactobacillus Reuteri in children and adolescents with anorexia nervosa*. 2013; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02004288?term=anorexia+probiotics&rank=1>.
69. Fetissov SO, Hallman J, Oreland L, Klinteberg AF, Grenback E, Hulting AL i wsp. *Autoantibodies against alpha-MSH, ACTH and LHRH in anorexia and bulimia nervosa patients*. P. Natl. Acad. Sci. USA. 2002; 99(26): 17155–17160.
70. Fetissov SO, Harro J, Jaanisk M, Järv A, Podar I, Allik J i wsp. *Autoantibodies against neuropeptides are associated with psychological traits in eating disorders*. P. Natl. Acad. Sci. USA 2005; 102(41): 14865–14870.
71. Fetissov SO, Hamze Sinno M, Coëffier M, Bole-Feysot C, Ducrotté P, Hökfelt T i wsp. *Autoantibodies against appetite-regulating peptide hormones and neuropeptides; putative modulation by gut microflora*. Nutrition 2008; 24(4): 348–359.

Adres: Hanna Pankowicz  
I Klinika Psychiatrii, Psychoterapii i Wczesnej Interwencji  
Uniwersytet Medyczny  
20-439 Lublin, ul. Głuska 1

Otrzymano: 15.03.2016  
Zrecenzowano: 8.05.2016  
Otrzymano po poprawie: 18.09.2016  
Przyjęto do druku: 23.09.2016