

Received: 2016.07.30
Accepted: 2017.05.18
Published: 2017.08.24

Rola kwasów żółciowych w patogenezie chorób jelit

The role of bile acids in the pathogenesis of bowel diseases

Magdalena Panek-Jeziorna, Agata Mulak

Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

Streszczenie

Kwasy żółciowe nie tylko warunkują prawidłowe trawienie i wchłanianie lipidów oraz witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, ale wywierają także istotny wpływ na funkcje motoryczne, sensoryczne i sekrecyjne jelit, przepuszczalność bariery jelitowej oraz na regulację odpowiedzi zapalnej. Wyniki najnowszych badań wskazują na złożone interakcje między kwasami żółciowymi a mikroflorą jelitową. Ponadto kwasy żółciowe pełnią funkcję cząsteczek sygnałowych regulujących aktywność szlaków metabolicznych lipidów i glukozy oraz są ligandami czynników transkrypcyjnych. Czynniki genetyczne związane z regulacją syntezy, transportu oraz działania kwasów żółciowych mogą istotnie wpływać na funkcje przewodu pokarmowego i predysponować do wystąpienia biegunki związanej z zaburzeniami wchłaniania kwasów żółciowych. W diagnostyce zaburzeń wchłaniania kwasów żółciowych stosuje się test retencji kwasu homotaurocholowego znakowanego selenem 75, oznaczanie stężenia C4 i czynnika wzrostu fibroblastów FGF-19 w surowicy oraz stężenia kwasów żółciowych w kale. W pracy omówiono najnowsze doniesienia dotyczące roli kwasów żółciowych w patogenezie zespołu jelita nadwrażliwego, nieswoistych zapaleń jelit oraz raka jelita grubego. Przedstawiono także postępy w leczeniu zaburzeń wchłaniania i syntezy kwasów żółciowych. Dokładne poznanie molekularnych mechanizmów działania kwasów żółciowych może mieć również zastosowanie w prewencji raka jelita grubego.

Słowa kluczowe: kwasy żółciowe • zaburzenia wchłaniania kwasów żółciowych • zespół jelita nadwrażliwego
• nieswoiste zapalenia jelit • rak jelita grubego

Summary

Bile acids not only play a cardinal role in the digestion and absorption of fat and fat-soluble vitamins, but also significantly affect gastrointestinal motor, sensory and secretory functions, intestinal barrier permeability and the regulation of the inflammatory response. The results of recent studies have revealed complex interactions between bile acids and the gut microbiota. In addition, bile acids also play a role of signaling molecules regulating the activity of lipid and glucose metabolic pathways, as well as a role of ligands for transcription factors. Genetic factors associated with the regulation of bile acid synthesis, transport and action may significantly influence gastrointestinal function and predispose to diarrhea resulting from bile acid malabsorption. Methods used in the diagnosis of bile acid malabsorption include ⁷⁵selenium-homotaurocholic acid test, serum C4 and fibroblast growth factor 19 (FGF19), as well as fecal bile acid levels. The paper presents the latest data on the role of bile acid in the pathogenesis of irritable bowel syndrome, inflammatory bowel diseases and colorectal cancer. Advances in the treatment of disturbances in bile acids absorption and synthesis are also presented. A better understanding of molecular mechanisms regulating bile acid action may have implication for colorectal cancer prevention.

Keywords:

bile acids • bile acid malabsorption • irritable bowel syndrome • inflammatory bowel diseases
• colorectal cancer

Full-text PDF:	http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1245578
Word count:	5813
Tables:	–
Figures:	2
References:	76
Adres autorki:	lek. Magdalena Panek-Jeziorna, Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław, e-mail: panekm@wp.pl
Wykaz skrótów:	AASLD – Amerykańskie Towarzystwo Badań Chorób Wątroby (American Association for the Study of Liver Diseases); ASBT – szczytowe białko transportowe zależne od sodu (Apical Sodium-Dependent Bile Acid Transporter); BSEP – pompa eksportu soli kwasów żółciowych (Bile Salt Export Pump); C4 – 7α-hydroxy-4-cholesten-3-one; EASL – Europejskie Towarzystwo Badań nad Wątrobą (European Association for the Study of the Liver); FGF – czynnik wzrostu fibroblastów (Fibroblast Growth Factor); FXR – farnesoidowy receptor X (Farnesoid X Receptor); GLP-1 – glukagonopodobny peptyd 1 (Glucagon-like Peptide-1); IBABP – białko wiążące kwasy żółciowe w jelicie krętym (Ileal Bile Acid Binding Protein); IBAM – idiopatyczny zespół zaburzeń wchłaniania kwasów żółciowych (Idiopathic Bile Acid Malabsorption); IBD – nieswoiste zapalenia jelit (Inflammatory Bowel Diseases); IBS – zespół jelita nadwrażliwego (Irritable Bowel Syndrome); NTCP – kotransporter Na⁺/kwas żółciowy (Sodium-taurocholate Cotransporting Polypeptide); OCA – kwas obeticholowy (Obeticholic Acid); OSTα/β – transporter α/β organicznych substancji rozpuszczonych i steroidów (Organic Solute and Steroid Transporter α and β); PSC – pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (Primary Sclerosing Cholangitis); SeHCAT – kwas homotaurocholowy znakowany selenem 75 (⁷⁵Selenium-Homotaurocholic Acid); SHP – białko SHP (Short Heterodimer Partner); TGR5 – receptor błonowy sprzężony z białkiem G (G Protein-Coupled Bile Acid Receptor); TNF-α – czynnik martwicy nowotworów α (Tumor Necrosis Factor-α); UDCA – kwas ursodeoksycholowy (Ursodeoxycholic Acid).

WSTĘP

Kwasy żółciowe jako główny składnik żółci warunkują prawidłowe trawienie i wchłanianie lipidów oraz witamin rozpuszczalnych w tłuszczach. Jako substancje powierzchniowo czynne mogą emulgować tłuszcze. Dzięki obecności kilku hydrofilowych grup –OH oraz polarnej grupy karboksylowej są rozpuszczalne w wodzie. Odpowiedni stosunek stężenia kwasów żółciowych i cholesterolu w żółci zapobiega wytrącaniu się cholesterolu i tworzeniu złogów w pęcherzyku żółciowym. Utrata kwasów żółciowych zwiększa ryzyko kamicy cholesterolowej. Ponadto kwasy żółciowe pełnią funkcję cząsteczek sygnałowych regulujących aktywność szlaków metabolicznych lipidów i glukozy [27]. Wykazano także ich istotny wpływ na funkcje motoryczne, sensoryczne i sekrecyjne jelit oraz na regulację odpowiedzi zapalnej, a także skład mikroflory jelitowej [2]. Kwasy żółciowe są także ligandami czynników transkrypcyjnych, które modulują ekspresję genów zaangażowanych w ich przemianę. Uwzględniając złożone mechanizmy działania kwasów żółciowych mogą one odgrywać istotną rolę nie tylko w patogenezie chorób układu pokarmowego, ale także w regulacji wielu procesów metabolicznych (ryc. 1). W artykule przedstawiono mechanizmy regulujące syntezę, transport i działanie kwasów żółciowych. Omówiono także najnowsze doniesienia dotyczące roli kwasów żółciowych w patogenezie zespołu jelita nadwrażliwego, nieswoistych zapaleń jelit oraz raka jelita grubego, z uwzględnieniem implikacji terapeutycznych.

BIOSYNTETA KWASÓW ŻÓŁCIOWYCH I JEJ REGULACJA

Kwasy żółciowe są syntetyzowane w wątrobie jako końcowy produkt rozkładu endogennego cholesterolu. W ich biosyntezie bierze udział 17 enzymów. W ciągu doby u dorosłego człowieka około 500 mg cholesterolu ulega przemianie do kwasów żółciowych [33]. Synteza kwasów żółciowych odbywa się szlakiem klasycznym z udziałem 7 α -hydroksylazy cholesterolowej (enzym z rodziny cytochromu P-450) kodowanej przez gen CYP7A1 lub szlakiem alternatywnym z udziałem 27-hydroksylazy sterolowej kodowanej przez gen CYP27A1 [48,53,57]. Droga klasyczna odpowiada za syntezę 90-95% pierwotnych kwasów żółciowych – kwasu cholowego i chenodeoksycholowego [72]. Są one sprzęgane z glicyną i tauryną, co zwiększa ich rozpuszczalność w wodzie, a następnie wydzielane razem z żółcią do dróg żółciowych i magazynowane w pęcherzyku [19]. Gdy spożyty pokarm dotrze do dwunastnicy, wydzielana jest cholecystokinina, która stymuluje skurcze pęcherzyka żółciowego i wydzielanie kwasów żółciowych do jelita cienkiego. Po dojściu do jelita krętego, 95% sprzężonych kwasów żółciowych ulega wchłonięciu i z krwią jest transportowane z powrotem do wątroby. Tam kwasy żółciowe ponownie trafiają do żółci, a następnie do jelita. Proces ten nazwano krążeniem jelitowo-wątrobowym. W ciągu doby występuje 5-15 takich cykli (do 4 podczas posiłku) [51]. Wchłanianie zwrotne kwasów żółciowych odbywa się za pośrednictwem transportu aktywnego, za który odpowiada szczytowe białko transportowe enterocytów zależne



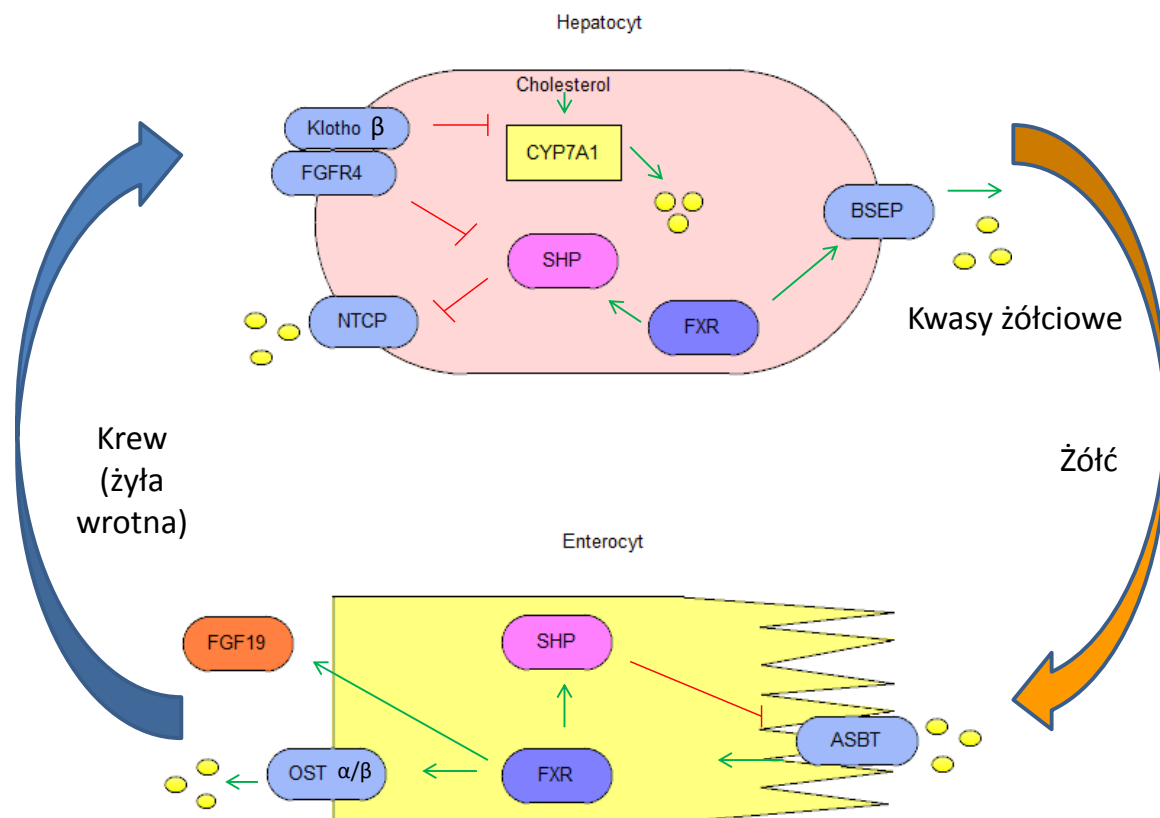
Ryc. 1. Funkcje kwasów żółciowych w organizmie

od sodu (Apical Sodium-Dependent Bile Acid Transporter – ASBT). Po przetransportowaniu do komórek jelita krętego, łączą się one odwracalnie z białkiem wiążącym kwasy żółciowe (Ileal Bile Acid Binding Protein – IBABP) i są wydalone na zewnątrz komórki z udziałem transportera OST α/β (Organic Solute and Steroid Transporter α and β – OST α/β) do naczyń [5]. IBABP odgrywa istotną rolę w krążeniu wątrobowo-jelitowym regulując transport kwasów żółciowych. Kwasy żółciowe, które nie zostały zwrotnie wchłonięte w jelicie krętym (około 5% kwasów wydzielonych przez wątrobę) trafiają do światła jelita grubego. Tam pod wpływem bakterii jelitowych, po dekonjugacji i dehydroksylacji, powstają wtórne kwasy żółciowe – kwas deoksycholowy i lithocholowy transportowane wyłącznie za pośrednictwem biernej dyfuzji [34,51,62]. Całkowita pula ustrojowa kwasów żółciowych, które stanowią 60% żółci, wynosi 2-4 g. W ciągu doby wytwarzanych jest około 0,6 g kwasów żółciowych, co rekompensuje ich dobową utratę z kałem [72].

W krążeniu wątrobowo-jelitowym uczestniczy kilka mechanizmów molekularnych. Dwa główne receptory aktywowane przez kwasy żółciowe to jądrowy farnesoidowy receptor X (Farnesoid X Receptor – FXR) oraz receptor błonowy TGR5. Głównym regulatorem syntezy kwasów żółciowych jest FXR [45], odkryty w 1995 r., ale dopiero cztery lata później uznany za receptor kwasów żółciowych. Receptor umiejscowiony jest na powierzchni enterocytów i hepatocytów [45]. Najsilniejszym aktywatorem FXR jest kwas chenodeoksycholowy [52,73]. Po związaniu się z kwasami żółciowymi FXR

aktywuje transkrypcję genów kodujących enzymy biorące udział w regulacji homeostazy kwasów żółciowych. Są to geny kodujące IBABP, OST α i β , czynnik wzrostu fibroblastów 19 (Fibroblast Growth Factor 19 – FGF19) oraz białko SHP (Short Heterodimer Partner – SHP). Aktywacja FXR stymuluje ekspresję czynnika FGF19 u ludzi (jego odpowiednikiem u myszy jest FGF15 – stąd często jest nazywany FGF15/19). FGF19 jest uwalniany z enterocytów do krążenia wrotnego i hamuje zwrotnie syntezę kwasów żółciowych przez aktywację receptora FGF 4 (FGF-R4) na powierzchni błony komórkowej hepatocytów [37]. Proces ten obejmuje interakcję z białkiem klotho- β na błonie hepatocytów, co powoduje zmniejszenie aktywności α -hydroksylazy cholesterolowej, a więc hamuje syntezę kwasów żółciowych (ryc. 2) [10,39]. Obniżone stężenie FGF19 wskazuje na wzmożoną syntezę kwasów żółciowych w wątrobie, które w nadmiernej ilości przedostają się do okrężnicy i wywołują biegunkę. Oznaczenie FGF19 ma zastosowanie w diagnostyce zaburzeń wchłaniania soli kwasów żółciowych [65,67]. Wykazano, że aktywacja FXR działa przeciwzapalnie oraz uczestniczy w utrzymaniu integralności i funkcji bariery jelitowej zapobiegając m.in. translokacji bakterii w przewodzie pokarmowym [22].

Innym receptorem biorącym udział w regulacji metabolizmu kwasów żółciowych jest receptor błonowy sprzężony z białkiem G – TGR5. Jego najsilniejszym aktywatorem jest kwas lithocholowy [47]. Aktywacja TGR5 przez kwasy żółciowe odgrywa rolę w regulacji metabolizmu energetycznego w brązowej tkance tłuszczowej,



Ryc. 2. Regulacja syntezy i krążenia jelitowo-wątrobowego kwasów żółciowych (wg [40]); zielone strzałki oznaczają pobudzenie, czerwone – hamowanie, ASBT – szczytowe białko transportowe zależne od sodu; BSEP – pompa eksportu soli kwasów żółciowych; FGF19 – czynnik wzrostu fibroblastów 19; FGFR4 – receptor czynnika wzrostu fibroblastów 4; FXR – farnesoidowy receptor X; NTCP – kotransporter Na^+ /kwas żółciowy; OST α/β – transporter α/β organicznych substancji rozpuszczonych i steroidów; SHP – białko SHP

powoduje rozkurcz i napełnienie pęcherzyka żółciowego oraz wydzielanie glukagonopodobnego peptydu 1 (Glucagon-like peptide-1 – GLP-1) w jelitowych komórkach endokrynnych. Procesy te uczestniczą w utrzymaniu homeostazy kwasów żółciowych, lipidów i glukozy [1]. W badaniach myszy z nadekspresją TGR5 wykazano 2,2-krotne skrócenie czasu pasaży treści pokarmowej przez okrężnicę oraz 2,6-krotny wzrost liczby wypróżnień w porównaniu do myszy pozbawionych tego receptora [1].

ZABURZENIA WCHŁANIANIA KWASÓW ŻÓŁCIOWYCH

Nieprawidłowości w krążeniu jelitowo-wątrobowym mogą zwiększać syntezę kwasów żółciowych i zaburzać ich wchłanianie w jelicie krętym. Jest to jeden z mechanizmów leżących u podstaw patofizjologii biegunki występującej m.in. w chorobie Leśniowskiego-Crohna, u pacjentów po resekcji jelita krętego lub w popromiennym zapaleniu jelita krętego. Skutkiem zaburzeń wchłaniania kwasów żółciowych jest ich utrata do światła jelita grubego. W okrężnicy kwasy te stymulują sekrecję elektrolitów i wody, ponadto pobudzają skurcze okrężnicy, a tym samym skracają czas transportu treści jelito-

wej. Klinicznie objawia się to występowaniem wodnistej biegunki, w cięższych przypadkach z cechami biegunki tłuszczowej, wzdęciami, potrzebą nagłego oddania stolca, a nawet jego nietrzymaniem [72].

Wyróżnia się 3 typy zespołu zaburzeń wchłaniania kwasów żółciowych [50]. Typ I (wtórny) występuje w chorobie Leśniowskiego-Crohna lub po resekcji jelita krętego. Typ II (pierwotny) to idiopatyczny zespół zaburzeń wchłaniania kwasów żółciowych (Idiopathic Bile Acid Malabsorption – IBAM). W typie III zaburzenia wchłaniania kwasów żółciowych są wynikiem innych schorzeń, takich jak choroba trzustki, zespół rozrostu flory bakteryjnej jelita cienkiego, popromienne zapalenie jelit czy stan po cholecystektomii [72]. Niektórzy autorzy wyróżniają czwartą kategorię zaburzeń wchłaniania kwasów żółciowych, która wynika z nadmiernej syntezy kwasów żółciowych w wątrobie i może występować u pacjentów leczonych biguanidami, np. metforminą w cukrzycy typu 2 [10,60].

W metaanalizie wykazano występowanie zaburzeń wchłaniania kwasów żółciowych u 32% pacjentów

z przewlekłą biegunką [70]. Zaburzenia te stwierdzono również u około 1/3 pacjentów z biegunkową postacią zespołu jelita nadwrażliwego (Irritable Bowel Syndrome – IBS) [14].

Czynniki genetyczne związane z regulacją syntezy, transportu i działania kwasów żółciowych mogą istotnie wpływać na funkcje przewodu pokarmowego i predysponować do wystąpienia biegunki związanej z zaburzeniem wchłaniania kwasów żółciowych. Do genów biorących udział w regulacji syntezy kwasów żółciowych należą: *Klotho B (KLB)*, *ASBT*, *FGFR4*, *OST-alpha*, *OST-beta*, *SHP* i *CYP7A1* [74]. U chorych z biegunkową postacią IBS wykazano korelację czasu pasażu jelitowego z polimorfizmem genów związanych z syntezą kwasów żółciowych *KLB* (rs17618244) i *FGFR4* (rs351855, rs1966265) oraz genem receptora kwasów żółciowych *TGR5* (rs11554825) [11,12,74].

ROLA MIKROFLORY

Kwasy żółciowe są istotnym modulatorem mikroflory jelitowej, natomiast bakterie wpływają na skład i wielkość puli kwasów żółciowych [54]. Mikroflora jelita grubego uczestniczy w metabolizmie kwasów żółciowych wytwarzając wtórne kwasy żółciowe [76]. Ponieważ kwasy żółciowe hamują wzrost bakterii, wytworzenie przez bakterie komensalne enzymów umożliwiających ich dekonjugację i transformację jest ważnym mechanizmem adaptacyjnym. Natomiast pierwotne kwasy żółciowe dzięki antybakteryjnym i immunomodulującym właściwościom zapobiegają nadmiernej kolonizacji jelita cienkiego [35].

Dekoniugacja pierwotnych kwasów żółciowych w jelicie grubym odbywa się pod wpływem bakteryjnej 7 α -dehydroksylazy. Aktywność tego enzymu wykazano u *Clostridium leptum*, *Clostridium bifermentans*, *Clostridium sordellii*, *Eubacterium* sp., *Escherichia coli*, *Bacteroides* sp. Mikroflora jelitowa reguluje także ekspresję FGF15 u myszy (odpowiednik ludzkiego FGF19) oraz CYP7A1 w wątrobie przez mechanizmy zależne od FXR [58]. Badania u myszy wykazały, że sprzężone kwasy żółciowe działają jako antagoniści FXR, ale po dekonjugacji stają się jego agonistami [58].

Stężenie pierwotnych kwasów żółciowych w kale zwiększa się w czasie biegunki tłuszczowej. Może się to wiązać ze zmniejszeniem liczby bakterii *Bifidobacteria* i *Clostridium leptum* oraz zwiększeniem liczby *Escherichia coli* [24].

Wyniki niedawnych badań wskazują także na istotną rolę wtórnych kwasów żółciowych wytwarzanych przez bakterie w prewencji rozwoju zakażenia *Clostridium difficile* przez bezpośredni wpływ na ich cykl życiowy [66]. Wykazano, że zmiany w składzie jelitowej puli kwasów żółciowych obserwowane po transplantacji mikroflory jelitowej u chorych z opornym na leczenie zakażeniem *C. difficile* w dużej mierze determinują sukces terapeutyczny tej metody [71].

DIAGNOSTYKA ZABURZEŃ WCHŁANIANIA KWASÓW ŻÓŁCIOWYCH

Złotym standardem w diagnostyce zaburzeń wchłaniania kwasów żółciowych jest pomiar stężenia kwasów żółciowych w kale. Najczęściej wykonywanym testem jest test retencji kwasu homotaurocholowego znakowanego selenem 75 (⁷⁵Selenium–Homotaurocholic Acid – SeHCAT). Polega on na doustnym podaniu syntetycznych kwasów żółciowych znakowanych radioaktywnie, które uczestniczą w krążeniu jelitowo-wątrobowym, a następnie pomiarze ich retencji, zwykle po 7 dniach [14,65]. Zmniejszony poziom retencji odzwierciedla zwiększone wydalanie kwasów żółciowych z kałem. Czulość testu w wykrywaniu biegunki zależnej od kwasów żółciowych wynosi 100%, a swoistość 94% [65]. Innym testem wykorzystywanym w diagnostyce jest test oddechowcy z użyciem glikocholanu znakowanego ¹⁴C, który jest rzadko stosowany ze względu na ograniczoną przydatność kliniczną [26]. Markerem stosowanym w diagnostyce zaburzeń wchłaniania kwasów żółciowych jest także C4 (7 α -hydroxy-4-cholesten-3-one). Stężenie C4 w surowicy odpowiada stężeniu syntetyzowanych kwasów żółciowych i wzrasta w odpowiedzi na straty kwasów żółciowych w krążeniu wątrobowo-jelitowym. Pomiar C4 wymaga wysokosprawnej chromatografii cieczowej lub spektrometrii masowej. Czulość badania wynosi 90%, a swoistość 78% [65]. Istnieją również testy służące do bezpośredniego pomiaru stężenia kwasów żółciowych w kale. Są to testy enzymatyczne i chromatograficzne. Ze względu na dobową zmienność ich wydalania, pobranie jednorazowej próbki kału jest niewystarczające do oceny wydalania kwasów żółciowych z kałem. W związku z tym przeprowadza się 48-godzinną zbiórkę próbek stolca.

W diagnostyce zaburzeń wchłaniania kwasów żółciowych wykorzystuje się również oznaczenie stężenia FGF19 w surowicy krwi metodą ELISA. Stężenie FGF19 w surowicy jest obniżone w zaburzeniach wchłaniania kwasów żółciowych [67,68].

KWASY ŻÓŁCIOWE A ZESPÓŁ JELITA NADWRAŻLIWEGO

Zespół jelita nadwrażliwego jest jedną z najczęstszych chorób układu pokarmowego [17]. Etiologia schorzenia nie jest w pełni poznana. Wiadomo, że w złożonej patogeniezie IBS istotną rolę odgrywają zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego, nadwrażliwość trzewna, zwiększona przepuszczalność bariery jelitowej, zaburzenia składu mikroflory jelitowej oraz osi mózgowo-jelitowej [13,56]. Wyniki badań wskazują również na rolę kwasów żółciowych w patogeniezie IBS [4,61]. Ocenia się, że nawet u 1/3 pacjentów z biegunkową postacią IBS mogą występować zaburzenia wchłaniania kwasów żółciowych [14,70]. Wydaje się, że jest to spowodowane upośledzeniem zwrotnego hamowania syntezy przez FGF19, co prowadzi do nadmiernego wytwarzania kwasów żółciowych [74]. Ekspozycja jelita grubego na zwiększoną ilość kwasów żółciowych objawia się zwiększoną aktywnością motoryczną oraz wydzielniczą okrężnicy i w konsekwencji biegunką czynnościową.

Badania pacjentów z biegunkową postacią IBS wykazują wzrost stężenia pierwotnych kwasów żółciowych w kale w porównaniu do osób zdrowych [24]. Jest to związane ze zwiększoną częstością wypróżnień oraz luźniejszą konsystencją stolca. Ponadto u pacjentów tych stwierdzono dysbiozę w postaci wzrostu liczby *Escherichia coli* oraz zmniejszenie *Clostridium leptum* i *Bifidobacterium*, co może wpływać na proces dekonjugacji pierwotnych kwasów żółciowych [24]. Dior i wsp. [23] porównywali skład mikroflory i profil kwasów żółciowych w kale pacjentów z IBS. Całkowita liczba bakterii u pacjentów z biegunkową i zaparciową postacią IBS oraz w grupie kontrolnej była podobna, jednak wykazano różnice w składzie mikroflory między grupami. U pacjentów z postacią biegunkową IBS stwierdzono większą liczbę *E. coli* niż w grupie kontrolnej, u pacjentów z postacią zaparciową stwierdzono więcej bakterii *Bacteroides* i *Bifidobacterium*. Średnie całkowite stężenie kwasów żółciowych w kale było podobne w trzech grupach, ale u pacjentów z IBS stężenie pierwotnych kwasów żółciowych było wyższe niż w grupie kontrolnej, a w postaci biegunkowej IBS stwierdzono spadek stężenia wtórnych kwasów żółciowych [23]. Obserwacja ta wskazuje na nowe możliwości interwencji terapeutycznej u pacjentów z IBS przez bezpośrednią modyfikację składu kwasów żółciowych lub pośrednio przez zastosowanie probiotyków.

W badaniu Bajora i wsp. [4] oceniono wpływ kwasów żółciowych na nasilenie objawów u pacjentów z IBS. U wszystkich pacjentów z grupy badanej i kontrolnej wykonano test SeHCAT, pomiar stężeń C4 i FGF19 w surowicy. Pacjentów z wynikiem testu SeHCAT <20% leczono kolestypolem. W porównaniu z grupą kontrolną, pacjenci z IBS wykazywali niższe wartości SeHCAT i wyższe C4. Stężenie FGF19 w grupie badanej i kontrolnej było porównywalne. Pacjenci z IBS z SeHCAT <10% mieli zwiększoną liczbę wypróżnień, przyspieszony pasaż treści jelitowej, wyższe stężenie C4 i niższe FGF19. Leczenie kolestypolem znacząco zmniejszyło nasilenie objawów. Badacze dowiedli, iż zwiększona ekspozycja jelita grubego na kwasy żółciowe wiąże się z patogenezą objawów IBS [4].

Aziz i wsp. [3] wykazali, że wśród pacjentów z biegunkową postacią IBS u 23,7% chorych biegunka jest związana z zaburzeniami wchłaniania kwasów żółciowych, co potwierdzono na podstawie wyniku testu SeHCAT [3]. Autorzy podkreślają znaczenie diagnostyki różnicowej w kierunku zaburzeń wchłaniania kwasów żółciowych u chorych z biegunką i podejrzeniem IBS.

KWASY ŻÓŁCIOWE A NIESWOISTE ZAPALENIA JELIT

Zaburzenia wchłaniania kwasów żółciowych są często występującym, ale niedocenianym objawem towarzyszącym nieswoistym zapaleniom jelit (Inflammatory Bowel Diseases – IBD). Zaburzenia wytwarzania FGF19 po resekcji jelita krętego lub w przypadku stanu zapalnego mogą być jedną z przyczyn zaburzonego wchłaniania

kwasów żółciowych i związanej z tym biegunki. Ponadto zespół zaburzeń wchłaniania kwasów żółciowych może wynikać ze zmian w aktywacji FXR, która ujemnie koreluje z aktywnością stanu zapalnego. [28]. Niemniej zaburzenia krążenia i metabolizmu kwasów żółciowych oraz objawy z nimi związane pod postacią biegunki wodnistej lub tłuszczowej, wzdęcia, nagłego parcia na stolec mogą występować także w czasie remisji choroby podstawowej [66].

Wyniki badań doświadczalnych wykazały istotny wpływ cytokin prozapalnych na metabolizm kwasów żółciowych [16]. Cytokiny takie jak interleukina 1 i 6 oraz TNF- α zaburzają oś FXR – FGF19 i hamują ekspresję genu kodującego ASBT (odpowiada za aktywne wchłanianie kwasów żółciowych w jelicie krętym), co potwierdza związek między aktywnością choroby a stopniem nasilenia zaburzeń wchłaniania kwasów żółciowych u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna bez resekcji jelita krętego. Jung i wsp. [41] na podstawie badań wycinków z jelita krętego wykazali zmniejszoną ekspresję ASBT u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna w porównaniu do osób zdrowych. W innym badaniu stwierdzono, że zmniejszona ekspresja ASBT utrzymuje się u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna także w czasie remisji oraz w zaostrzeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego [38]. W badaniach u szczurów wykazano, że ekspresja ASBT wzrasta podczas stosowania glikokortykosteroidów [49]. Jung i wsp. [41] w badaniach przeprowadzonych u zdrowych ochotników potwierdzili, że 21-dniowa terapia budezonidem powodowała 34% wzrost ekspresji ASBT w biopsatach jelita krętego. Wyniki te wskazują, że stosowanie budezonidu poza redukcją stanu zapalnego w aktywnej postaci choroby, prawdopodobnie zwiększa także wchłanianie kwasów żółciowych.

Wykazano, że nie tylko w chorobie Leśniowskiego-Crohna, ale także we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego dochodzi do spadku stężenia kwasów żółciowych w surowicy i wzrostu ich stężenia w stolcu [29]. Zwiększona ilość kwasów żółciowych w okrężnicy wydaje się mieć związek ze wzrostem przepuszczalności bariery jelitowej, co odgrywa rolę w patogenezie biegunki u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego [29].

KWASY ŻÓŁCIOWE A RAK JELITA GRUBEGO

Wyniki badań przeprowadzonych u chorych z rozpoznany gruczolakiem lub rakiem jelita grubego potwierdziły związek między stężeniem kwasów żółciowych w kale (zwłaszcza kwasu deoksycholowego i jego stosunku do kwasu lithocholowego) a zachorowalnością na raka jelita grubego [36]. Wykazano także związek stosowania diety bogatotłuszczowej z ryzykiem raka jelita grubego [6]. Dieta z dużą zawartością tłuszczu została powiązana z wysokim stężeniem kwasów żółciowych w okrężnicy [63]. U osób stosujących dietę zachodnią z dużą zawartością tłuszczów, stwierdzono zwiększone

stężenie wtórnych kwasów żółciowych w kale, tak jak u pacjentów z rozpoznaniem rakiem okrężnicy [46]. Wtórne kwasy żółciowe wpływają na martwicę komórek, hiperplazję i prokancerogenną aktywność w jelicie indukując uszkodzenia DNA i apoptozę [7,21]. Podejrzewa się cytotoksyczne działanie kwasów żółciowych na komórki nabłonka jelitowego, po którym następuje nadmierna proliferacja komórek [69]. Z tych powodów kwasy żółciowe uznano za czynnik promujący rozwój nowotworów jelita grubego [7]. W związku z tym istotne są wyniki badań dotyczących zastosowania kwasu ursodeoksycholowego w prewencji raka jelita grubego u chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i współistniejącym pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych (Primary Sclerosing Cholangitis – PSC). Kwas ursodeoksycholowy (Ursodeoxycholic Acid – UDCA) jest naturalnym kwasem żółciowym, który stanowi 1-3% puli wszystkich kwasów żółciowych. Jest szeroko stosowany w cholestatycznych chorobach wątroby, m.in. w PSC. Udowodniono, że UDCA może wykazywać działanie ochronne na błonę śluzową okrężnicy przez zmniejszenie ilości wtórnych kwasów żółciowych i ich wpływu na jelito. Jednak wyniki dotyczące stosowania UDCA u chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego nie są jednoznaczne. Przypuszcza się, iż ma to związek z różnym dawkowaniem UDCA. Dawki UDCA 10-15 mg/kg m.c./dobę poprawiały wyniki badań laboratoryjnych, a nawet powodowały korzystne zmiany histopatologiczne w wątrobie w przebiegu PSC [8]. Randomizowane badanie z podwójnie ślepą próbą, przeprowadzone wśród pacjentów z PSC i nieswoistym zapaleniem jelit, którzy przyjmowali UDCA w dawce 17-23 mg/kg m.c./dobę, wykazały podobną częstotliwość występowania raka jelita grubego w grupie badanej i kontrolnej [44]. Stosowanie UDCA w dawce 28-30 mg/kg m.c./dobę poprawiało parametry laboratoryjne, ale było związane z działaniami niepożądanymi, częstszym występowaniem marskości wątroby, żylaków przełyku i raka dróg żółciowych [43]. Stosowanie UDCA i prewencja raka jelita grubego u chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i współistniejącym PSC nadal jest przedmiotem dyskusji. Europejskie Towarzystwo Badań nad Wątrobą (EASL) dopuszcza stosowanie UDCA w tej grupie chorych, a Towarzystwo Amerykańskie (AASLD) nie zaleca takiego postępowania [15,25]. Zalecenia polskie są oparte na wytycznych europejskich [31,32].

Uwzględniając regulację metabolizmu kwasów żółciowych podejrzewa się, że istotną rolę w rozwoju raka jelita grubego może odgrywać FXR. FXR utrzymując stężenie kwasów żółciowych w fizjologicznych granicach, zapobiega ich działaniu cytotoksycznemu. De Gottardi i wsp. [20] wykazali, że poziom ekspresji FXR jest skorelowany ze stopniem złośliwości nowotworu okrężnicy i że istnieje związek przyczynowy między zaburzeniami ekspresji FXR i procesem kancerogenezy. Ponadto wykazano, że w sytuacji niedoboru FXR, liczba i rozmiary guzów jelita znacząco wzrosły u myszy. Jeśli FXR ulega aktywacji w zróżnicowanych enterocytach i w komórkach raka jelita grubego, indukowana jest

apoptoza, a genetycznie zmienione komórki są usuwane [22]. Zatem indukcja ekspresji FXR może być celem terapeutycznym w przypadku nowotworów jelita grubego.

Wpływ bakterii na metabolizm kwasów żółciowych może się także wiązać z patogenezą raka jelita grubego. Lidbeck i wsp. [42] wykazali, że spożywanie przez pacjentów z rakiem okrężnicy fermentowanego mleka zawierającego szczep *Lactobacillus acidophilus*, obniżało stężenie rozpuszczalnych soli kwasów żółciowych w kale. W innym badaniu stwierdzono, że podawanie pacjentom z gruczolakami okrężnicy szczepów *L. acidophilus* i *Bifidobacterium bifidum* przez 3 miesiące obniżało pH w jelicie grubym i zmniejszało proliferację komórek rakowych, co mogło się wiązać ze zmniejszeniem stężenia kwasów żółciowych w kale i obniżeniem ich cytotoxyczności [9].

MODULACJA WCHŁANIANIA I SYNTETY KWASÓW ŻÓŁCIOWYCH W LECZENIU BIEGUNKI I ZAPARCIA

W przypadku ustalenia etiologii zaburzeń wchłaniania kwasów żółciowych (np. choroba Leśniowskiego-Crohna) stosuje się, o ile to możliwe, leczenie przyczynowe. U wielu pacjentów stwierdza się jednak idiopatyczne zaburzenia wchłaniania kwasów żółciowych. Podstawą leczenia biegunki spowodowanej zaburzeniami wchłaniania kwasów żółciowych są leki z grupy żywic jonowymiennych. Substancje te wiążą w jelicie kwasy żółciowe tworząc z nimi nierozpuszczalne kompleksy i zwiększając ich wydalanie z kałem. Najstarszym lekiem z tej grupy jest cholestyramina, którą stosuje się od ponad 50 lat u pacjentów z hiperlipidemią i po resekcji jelita krętego. Badania potwierdzają, że lek ten spowalnia transport treści jelitowej w jelicie cienkim oraz okrężnicy i zmniejsza liczbę wypróżnień [64]. Jego skuteczność w zmniejszeniu objawów biegunki wśród pacjentów z zaburzeniami wchłaniania kwasów żółciowych oceniono na 70% [72]. Do działań niepożądanych cholestyraminy należą: bóle brzucha, wzdęcie, nudności, wymioty lub zaparcie. Ponadto wszystkie żywice jonowymienne, w tym cholestyramina, zmniejszają wchłanianie niektórych leków (m.in. warfaryny, digoksyny, diuretyków i β -blokerów) oraz witamin rozpuszczalnych w tłuszczach [59]. Z tego powodu inne leki powinny być przyjmowane godzinę przed lub 4-6 godzin po przyjęciu substancji wiążących kwasy żółciowe. Alternatywą dla pacjentów nietolerujących cholestyraminy może być kolestypol, także lek z grupy żywic jonowymiennych. Smith i wsp. [62] stwierdzili, że kolestypol wykazuje podobną skuteczność do cholestyraminy, a jest lepiej tolerowany przez pacjentów, choć może powodować bóle brzucha i biegunkę. Nowszym lekiem wiążącym kwasy żółciowe jest kolesewelam. Po rozpuszczeniu w przewodzie pokarmowym tworzy żel polimerowy i jest dzięki temu lepiej tolerowany przez pacjentów [72].

W leczeniu chorych z biegunką związaną z zaburzeniami wchłaniania kwasów żółciowych stosowany jest również kwas obeticholowy (Obeticholic Acid – OCA). Jest to pół-

syntetyczny kwas żółciowy o właściwościach silnego agonisty FXR [10,75]. Wykazano, że zwiększa on ekspresję FGF19 i hamuje syntezę kwasów żółciowych wpływając na zmniejszenie częstotliwości wypróżnień oraz poprawę ich konsystencji. Najczęstszym zgłaszanym działaniem niepożądanym jest zaparcie. Innym celem terapeutycznym może być wykorzystywanie bezpośrednich agonistów receptora FGF4 w celu ograniczenia syntezę kwasów żółciowych.

Modulacja wchłaniania kwasów żółciowych może mieć także zastosowanie w leczeniu przeciwnego problemu jakim jest zaparcie. Elobiksibat, jako selektywny inhibitor transportera kwasów żółciowych w jelicie krętym (IBABP) zwiększa wydalanie kwasów żółciowych do jelita grubego przyspieszając czas pasażu jelitowego i poprawiając konsystencję stolca [11]. Dalsze randomizowane badania kliniczne zweryfikują skuteczność nowych preparatów stosowanych w celu modulacji wchłaniania i syntezy kwasów żółciowych.

PODSUMOWANIE

Różnorodne aspekty udziału kwasów żółciowych w patogeniezie chorób jelit:

- Kwasy żółciowe, poza udziałem w trawieniu tłuszczów, istotnie wpływają na funkcje motoryczne, sensoryczne i sekrecyjne jelit, przepuszczalność bariery jelitowej oraz na regulację odpowiedzi zapalnej.
- Zaburzenia wchłaniania kwasów żółciowych występują u około 30% chorych z przewlekłą biegunką, w tym u około 1/3 pacjentów z biegunkową postacią IBS.
- Zwiększone stężenie kwasów żółciowych w kale stwierdza się zarówno w chorobie Leśniowskiego-Crohna, jak i wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego.
- U pacjentów z zapaleniem jelita krętego lub po jego resekcji występuje zaburzenie wytwarzania FGF19, który jest głównym czynnikiem hamującym syntezę kwasów żółciowych w wątrobie.
- Zwiększone stężenie wtórnych kwasów żółciowych w kale, ze względu na ich cytotoksyczność, jest czynnikiem ryzyka rozwoju raka jelita grubego.
- Złożone interakcje między kwasami żółciowymi a mikroflorą jelitową mogą mieć istotne implikacje terapeutyczne.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Alemi F., Poole D.P., Chiu J., Schoonjans K., Cattaruzza F., Grider J.R., Bunnett N.W., Corvera C.U.: The receptor TGR5 mediates the prokinetic actions of intestinal bile acids and is required for normal defecation in mice. *Gastroenterology*, 2013; 144: 145-154
- [2] Appleby R.N., Walters J.R.: The role of bile acids in functional GI disorders. *Neurogastroenterol. Motil.*, 2014; 26: 1057-1069
- [3] Aziz I., Mumtaz S., Bholah H., Chowdhury F.U., Sanders D.S., Ford A.C.: High prevalence of idiopathic bile acid diarrhea among patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome based on Rome III criteria. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2015; 13: 1650-1655
- [4] Bajor A., Törnblom H., Rudling M., Ung K.A., Simrén M.: Increased colonic bile acid exposure: a relevant factor for symptoms and treatment in IBS. *Gut*, 2015; 64: 84-92
- [5] Ballatori N., Christian W.V., Lee J.Y., Dawson P.A., Soroka C.J., Boyer J.L., Madejczyk M.S., Li N.: OST α -OST β : a major basolateral bile acid and steroid transporter in human intestinal, renal, and biliary epithelia. *Hepatology*, 2005; 42: 1270-1279
- [6] Bernstein C., Holubec H., Bhattacharyya A.K., Nguyen H., Payne C.M., Zaitlin B., Bernstein H.: Carcinogenicity of deoxycholate, a secondary bile acid. *Arch. Toxicol.*, 2011; 85: 863-871
- [7] Bernstein H., Bernstein C., Payne C.M., Dvorakova K., Garewal H.: Bile acids as carcinogens in human gastrointestinal cancers. *Mutat. Res.*, 2005; 589: 47-65
- [8] Beuers U., Spengler U., Kruis W., Aydemir U., Wiebecke B., Heldwein W., Weinzierl M., Pape G.R., Sauerbruch T., Paumgartner G.: Ursodeoxycholic acid for treatment of primary sclerosing cholangitis: a placebo-controlled trial. *Hepatology*, 1992; 16: 707-714
- [9] Biasco G., Paganelli G.M., Brandi G., Brillanti S., Lami F., Callegari C., Gizzi G.: Effect of *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium bifidum* on rectal cell kinetics and fecal pH. *Ital. J. Gastroenterol.*, 1991; 23: 142
- [10] Camilleri M.: Bile acid diarrhea: prevalence, pathogenesis, and therapy. *Gut Liver*, 2015; 9: 332-339
- [11] Camilleri M.: Advances in understanding of bile acid diarrhea. *Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2014; 8: 49-61
- [12] Camilleri M., Busciglio I., Acosta A., Shin A., Carlson P., Burton D., Ryks M., Rhoten D., Lamsam J., Lueke A., Donato L.J., Zinsmeister A.R.: Effect of increased bile acid synthesis or fecal excretion in irritable bowel syndrome-diarrhea. *Am. J. Gastroenterol.*, 2014; 109: 1621-1630
- [13] Camilleri M., Katzka D.A.: Irritable bowel syndrome: methods, mechanisms, and pathophysiology. Genetic epidemiology and pharmacogenetics in irritable bowel syndrome. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 2012; 302: G1075-G1084
- [14] Camilleri M., Nadeau A., Tremaine W.J., Lamsam J., Burton D., Odunsi S., Sweetser S., Singh R.: Measurement of serum 7 α -hydroxy-4-cholesten-3-one (or 7 α C4), a surrogate test for bile acid malabsorption in health, ileal disease and irritable bowel syndrome using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Neurogastroenterol. Motil.*, 2009; 21: 734-743
- [15] Chapman R., Fevery J., Kalloo A., Nagorney D.M., Boberg K.M., Shneider B., Gores G.J., American Association for the Study of Liver Diseases: Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*, 2010; 51: 660-678
- [16] Chen F., Ma L., Sartor R.B., Li F., Xiong H., Sun A.Q., Shneider B.: Inflammatory-mediated repression of the rat ileal sodium-dependent bile acid transporter by c-fos nuclear translocation. *Gastroenterology*, 2002; 123: 2005-2016
- [17] Choung R.S., Locke G.R. 3rd: Epidemiology of IBS. *Gastroenterol. Clin. North Am.*, 2011; 40: 1-10
- [18] Corazza G.R., Ciccarelli R., Caciagli F., Gasbarrini G.: Cyclic AMP and cyclic GMP levels in human colonic mucosa before and during chenodeoxycholic acid therapy. *Gut*, 1979; 20: 489-492
- [19] Dawson P.A., Lan T., Rao A.: Bile acid transporters. *J. Lipid Res.*, 2009; 50: 2340-2357

- [20] De Gottardi A., Touri F., Maurer C.A., Perez A., Maurhofer O., Ventre G., Bentzen C.L., Niesor E.J., Dufour J.F.: The bile acid nuclear receptor FXR and the bile acid binding protein IBABP are differently expressed in colon cancer. *Dig. Dis. Sci.*, 2004; 49: 982-989
- [21] Debruyne P.R., Bruyneel E.A., Li X., Zimmer A., Gespach C., Mareel M.M.: The role of bile acids in carcinogenesis. *Mutat. Res.*, 2001; 480-481: 359-369
- [22] Ding L., Yang L., Wang Z., Huang W.: Bile acid nuclear receptor FXR and digestive system diseases. *Acta. Pharm. Sin. B.*, 2015; 5: 135-144
- [23] Dior M., Delagrèverie H., Duboc H., Jouet P., Coffin B., Brot L., Humbert L., Trugnan G., Seksik P., Sokol H., Rainteau D., Sabatè J.M.: Interplay between bile acid metabolism and microbiota in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol. Motil.*, 2016; 28: 1330-1340
- [24] Duboc H., Rainteau D., Rajca S., Humbert L., Farabos D., Maubert M., Grondin V., Jouet P., Bouhassira D., Seksik P., Sokol H., Coffin B., Sabatè J.M.: Increase in fecal primary bile acids and dysbiosis in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol. Motil.*, 2012; 24: 513-520
- [25] European Association for the Study of the Liver: EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J. Hepatol.*, 2009; 51: 237-267
- [26] Ferguson J., Walker K., Thomson A.B.: Limitations in the use of ¹⁴C-glycocholate breath and stool bile acid determinations in patients with chronic diarrhea. *J. Clin. Gastroenterol.*, 1986; 8: 258-262
- [27] Ferrebee C.B., Dawson P.A.: Metabolic effects of intestinal absorption and enterohepatic cycling of bile acids. *Acta. Pharm. Sin. B.*, 2015; 5: 129-134
- [28] Glas J., Seiderer J., Fischer D., Tengler B., Pfennig S., Wetzke M., Beigel F., Olszak T., Weidinger M., Göke B., Ochsenkühn T., Folwaczny M., Müller-Miyshok B., Diegelmann J., Czamara D. i wsp.: Pregnane X receptor (PXR/NR12) gene haplotypes modulate susceptibility to inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.*, 2011; 17: 1917-1924
- [29] Gnewuch C., Liebisch G., Langmann T., Dieplinger B., Mueller T., Halmayer M., Dieplinger H., Zahn A., Stremmel W., Rogler G., Schmitz G.: Serum bile acid profiling reflects enterohepatic detoxification state and intestinal barrier function in inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol.*, 2009; 15: 3134-3141
- [30] Gracie D.J., Kane J.S., Mumtaz S., Scarsbrook A.F., Chowdhury F.U., Ford A.C.: Prevalence of, and predictors of, bile acid malabsorption in outpatients with chronic diarrhea. *Neurogastroenterol. Motil.*, 2012; 24: 983-e538
- [31] Habor A.: Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych – rozpoznawanie i leczenie. *Gastroenterol. Klin.*, 2010; 2: 14-23
- [32] Habor A., Hartleb M., Milkiewicz P., Gutkowski K., Cichoż-Lach H., Mach T., Ciećko-Michalska I., Ferenc M., Bobiński T., Raszeja-Wyszomirska J., Prystupa A., Zych W., Wunsch E., Wasilewicz M. i pozostali członkowie Sekcji Hepatologicznej PTG-E: Rekomendacje Sekcji Hepatologicznej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące cholestatycznych chorób wątroby – adaptacja wytycznych europejskich. *Post. N. Med.*, 2013; 2: 5-38
- [33] Hebanowska A.: Biosynteza kwasów żółciowych i jej regulacja. *Postępy Hig. Med. Dosw.*, 2010; 64: 544-554
- [34] Hofmann A.F.: The continuing importance of bile acids in liver and intestinal disease. *Arch. Intern. Med.*, 1999; 159: 2647-2658
- [35] Hofmann A.F., Eckmann L.: How bile acids confer gut mucosal protection against bacteria. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006; 103: 4333-4334
- [36] Imray C.H., Radley S., Davis A., Barker G., Hendrickse C.W., Donovan I.A., Lawson A.M., Baker P.R., Neoptolemos J.P.: Faecal unconjugated bile acids in patients with colorectal cancer or polyps. *Gut*, 1992; 33: 1239-1245
- [37] Inagaki T., Choi M., Moschetta A., Peng L., Cummins C.L., McDonald J.G., Luo G., Jones S.A., Goodwin B., Richardson J.A., Gerard R.D., Repa J.J., Mangelsdorf D.J., Kliewer S.A.: Fibroblast growth factor 15 functions as an enterohepatic signal to regulate bile acid homeostasis. *Cell Metab.*, 2005; 2: 217-225
- [38] Jahnel J., Fickert P., Hauer A.C., Högenauer C., Avian A., Trauner M.: Inflammatory bowel disease alters intestinal bile acid transporter expression. *Drug Metab. Dispos.*, 2014; 42: 1423-1431
- [39] Jones S.A.: Physiology of FGF15/19. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2012; 728: 171-182
- [40] Jonker J.W., Liddle C., Downes M.: FXR and PXR: potential therapeutic targets in cholestasis. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 2012; 130: 147-158
- [41] Jung D., Fantin A.C., Scheurer U., Fried M., Kullak-Ublick G.A.: Human ileal bile acid transporter gene *ASBT (SLC10A2)* is transactivated by the glucocorticoid receptor. *Gut*, 2004; 53: 78-84
- [42] Lidbeck A., Geltner-Allinger U., Orrhage K.M., Ottova L., Brismar B., Gustafsson J.A., Ratter J.J., Nord C.E.: Impact of *Lactobacillus acidophilus* supplements on the faecal microflora and soluble faecal bile acids in colon cancer patients. *Microb. Ecol. Health Dis.*, 1991; 4: 81-88
- [43] Lindor K.D., Kowdley K.V., Luketic V.A., Harrison M.E., McCashland T., Befeler A.S., Harnois D., Jorgensen R., Petz J., Keach J., Mooney J., Sargeant C., Braaten J., Bernard T., King D. i wsp.: High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*, 2009; 50: 808-814
- [44] Lindström L., Boberg K.M., Wikman O., Friis-Liby I., Hultcrantz R., Prytz H., Sandberg-Gertzén H., Sangfelt P., Rydning A., Folvik G., Gangsøy-Kristiansen M., Danielsson A., Bergquist A.: High dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis does not prevent colorectal neoplasia. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2012; 35: 451-457
- [45] Makishima M., Okamoto A.Y., Repa J.J., Tu H., Learned R.M., Luk A., Hull M.V., Lustig K.D., Mangelsdorf D.J., Shan B.: Identification of a nuclear receptor for bile acids. *Science*, 1999; 284: 1362-1365
- [46] McGarr S.E., Ridlon J.M., Hylemon P.B.: Diet, anaerobic bacterial metabolism, and colon cancer: a review of the literature. *J. Clin. Gastroenterol.*, 2005; 39: 98-109
- [47] Nguyen A., Bouscarel B.: Bile acids and signal transduction: role in glucose homeostasis. *Cell Signal*, 2008; 20: 2180-2197
- [48] Norlin M., Wikvall K.: Enzymes in the conversion of cholesterol into bile acids. *Curr. Mol. Med.*, 2007; 7: 199-218
- [49] Nowicki M.J., Shneider B.L., Paul J.M., Heubi J.E.: Glucocorticoids upregulate taurocholate transport by ileal brush-border membrane. *Am. J. Physiol.*, 1997; 273: G197-G203
- [50] Pattni S., Walters J.R.: Recent advances in the understanding of bile acid malabsorption. *Br. Med. Bull.*, 2009; 92: 79-93
- [51] Pavlidis P., Powell N., Vincent R.P., Ehrlich D., Bjarnason I., Hayee B.: Systematic review: bile acids and intestinal inflammation – luminal aggressors or regulators of mucosal defence? *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2015; 42: 802-817
- [52] Pellicciari R., Costantino G., Fiorucci S.: Farnesoid X receptor: from structure to potential clinical applications. *J. Med. Chem.*, 2005; 48: 5383-5403
- [53] Pikuleva I.A.: Cytochrome P450s and cholesterol homeostasis. *Pharmacol. Ther.*, 2006; 112: 761-773
- [54] Ridlon J.M., Alves J.M., Hylemon P.B., Bajaj J.S.: Cirrhosis, bile acids and gut microbiota: unraveling a complex relationship. *Gut Microbes*, 2013; 4: 382-387
- [55] Ridlon J.M., Kang D.J., Hylemon P.B., Bajaj J.S.: Bile acids and the gut microbiome. *Curr. Opin. Gastroenterol.*, 2014; 30: 332-338
- [56] Ringel Y., Ringel-Kulka T.: The intestinal microbiota and irritable bowel syndrome. *J. Clin. Gastroenterol.*, 2015; 49: S56-S59

- [57] Russell D.W.: The enzymes, regulation, and genetics of bile acid synthesis. *Annu. Rev. Biochem.*, 2003; 72: 137-174
- [58] Sayin S.I., Wahlström A., Felin J., Jäntti S., Marschall H.U., Bamberg K., Angelin B., Hyötyläinen T., Orešić M., Bäckhed F.: Gut microbiota regulates bile acid metabolism by reducing the levels of tauro-beta-muricholic acid, a naturally occurring FXR antagonist. *Cell Metab.*, 2013; 17: 225-235
- [59] Scaldaferri F., Pizzoferrato M., Ponziani F.R., Gasbarrini G., Gasbarrini A.: Use and indications of colestyramine and bile acid sequestrants. *Intern. Emerg. Med.*, 2013; 8: 205-210
- [60] Scarpello J.H., Hodgson E., Howlett H.C.: Effect of metformin on bile salt circulation and intestinal motility in type 2 diabetes mellitus. *Diabet. Med.*, 1998; 15: 651-656
- [61] Shin A., Camilleri M., Vijayvargiya P., Busciglio I., Burton D., Ryks M., Rhoten D., Lueke A., Saenger A., Girtman A., Zinsmeister A.R.: Bowel functions, fecal unconjugated primary and secondary bile acids, and colonic transit in patients with irritable bowel syndrome. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2013; 11: 1270-1275
- [62] Smith M.J., Cherian P., Raju G.S., Dawson B.F., Mahon S., Bardhan K.D.: Bile acid malabsorption in persistent diarrhoea. *J. R. Coll. Physicians Lond.*, 2000; 34: 448-451
- [63] Stamp D.H.: Three hypotheses linking bile to carcinogenesis in the gastrointestinal tract: certain bile salts have properties that may be used to complement chemotherapy. *Med. Hypotheses*, 2002; 59: 398-405
- [64] Stotzer P.O., Abrahamsson H., Bajor A., Sadik R.: Effect of colestyramine on gastrointestinal transit in patients with idiopathic bile acid diarrhea: a prospective, open-label study. *Neuroenterology*, 2013; 2: 235657
- [65] Vijayvargiya P., Camilleri M., Shin A., Saenger A.: Methods for diagnosis of bile acid malabsorption in clinical practice. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2013; 11: 1232-1239
- [66] Vitek L.: Bile acid malabsorption in inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.*, 2015; 21: 476-483
- [67] Walters J.R.: Bile acid diarrhoea and FGF19: new views on diagnosis, pathogenesis and therapy. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2014; 11: 426-434
- [68] Walters J.R., Tasleem A.M., Omer O.S., Brydon W.G., Dew T., le Roux C.W.: A new mechanism for bile acid diarrhea: defective feedback inhibition of bile acid biosynthesis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2009; 7: 1189-1194
- [69] Wasilewska E., Złotkowska D., Pijagin M.E.: Rola mikroflory jelitowej i bakterii probiotycznych w profilaktyce i rozwoju raka jelita grubego. *Postepy Hig. Med. Dosw.*, 2013; 67: 837-847
- [70] Wedlake L., A'Hern R., Russell D., Thomas K., Walters J.R., Andreyev H.J.: Systematic review: the prevalence of idiopathic bile acid malabsorption as diagnosed by SeHCAT scanning in patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2009; 30: 707-717
- [71] Weingardern A.R., Dosa P.I., DeWinter E., Steer C.J., Shaughnessy M.K., Johnson J.R., Khoruts A., Sadowsky M.J.: Changes in colonic bile acid composition following fecal microbiota transplantation are sufficient to control *Clostridium difficile* germination and growth. *PLoS One*, 2016; 11: e0147210
- [72] Wilcox C., Turner J., Green J.: Systematic review: the management of chronic diarrhea due to bile acid malabsorption. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2014; 39: 923-939
- [73] Winston J.A., Theriot C.M.: Impact of microbial derived secondary bile acids on colonization resistance against *Clostridium difficile* in the gastrointestinal tract. *Anaerobe*, 2016; 41: 44-50
- [74] Wong B.S., Camilleri M., Carlson P.J., Guicciardi M.E., Burton D., McKinzie S., Rao A.S., Zinsmeister A.R., Gores G.J.: A Klotho β variant mediates protein stability and associates with colon transit in irritable bowel syndrome with diarrhea. *Gastroenterology*, 2011; 140: 1934-1942
- [75] Zhang Z.H., Nolan J.D., Kennie S.L., Johnston I.M., Dew T., Dixon P.H., Williamson C., Walters J.R.: Potent stimulation of fibroblast growth factor 19 expression in the human ileum by bile acids. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 2013; 304: 940-948
- [76] Zhao Y., Wu J., Li J.V., Zhou N.Y., Tang H., Wang Y.: Gut microbiota composition modifies fecal metabolic profiles in mice. *J. Proteome Res.*, 2013; 12: 2987-2999

Autorzy deklaruja brak potencjalnych konfliktów interesów.