

Received: 30.05.2020
Accepted: 01.12.2020
Published: 29.04.2021

Dysbioza mikrobiomu jelitowego w anoreksji psychicznej

Gut microbiome dysbiosis in anorexia nervosa

Agata Janczy, Magdalena Landowska, Zdzisław Kochan

Zakład Biochemii Żywności, Katedra Żywności Klinicznej, Gdański Uniwersytet Medyczny

ORCID autorów: A.J. 0000-0002-8504-6213, Z.K. 0000-0002-0090-0725

Streszczenie:

Anoreksja psychiczna (AN), zwana również jadłowstrętem psychicznym, to zaburzenie odżywiania, charakteryzujące się poważnym niedożywieniem, intensywnym strachem przed zwiększeniem masy ciała oraz zaburzoną własną sylwetką. Choroba jest zależna od czynników biologicznych, psychologicznych i społeczno-kulturowych. Spośród różnych czynników biologicznych związanych z tym zaburzeniem, dużą uwagę przywiązuje się ostatnio do znaczenia mikrobioty jelit. Wyniki obserwacji dotyczących dysbiozy mikrobioty jelitowej u osób z anoreksją otworzyły nowe i obiecujące kierunki badań. Najnowsze obserwacje dotyczą zwłaszcza powiązania mikroorganizmów jelitowych z występowaniem funkcjonalnych zaburzeń żołądkowo-jelitowych związanych z anoreksją, z zaburzeniami lękowymi i depresyjnymi, a także z regulacją zachowań żywieniowych. Skład mikrobioty jelitowej różni się między pacjentami ze stwierdzoną anoreksją i osobami o prawidłowej masie ciała. Wynika to ze stosowania nieprawidłowej diety przez chorych, ale rośnie też zainteresowanie rolą mikrobioty jelit w patogenezie jadłowstrętu psychicznego, jej zmianami przez praktyki ponownego odżywiania, a zwłaszcza modulację składu mikrobiologicznego jelit za pomocą interwencji żywieniowych lub stosowania pre- i probiotyków jako środków wspomagających standardową terapię zaburzeń odżywiania. Następstwa zmiany sposobu żywienia w ramach leczenia AN są nieznane, co zwiększa potrzebę dalszych badań oraz pogłębiania wiedzy o osi mikrobiom-jelito-mózg. Jednak lepsza znajomość relacji mikrobiom-jelit-mózg może być pomocna w usprawnieniu leczenia tego zaburzenia. W artykule przedstawiono aktualną wiedzę na temat przypuszczalnej roli mikrobioty jelit w patogenezie, przebiegu i leczeniu jadłowstrętu psychicznego.

Słowa kluczowe:

mikrobiom jelitowy, anoreksja psychiczna, dysbioza, psychobiotyki

Summary:

Anorexia nervosa (AN) is described as an eating disorder, which is characterized by malnutrition, a fear of gaining body mass, and a disturbed self-body image. This disease is dependent on biological, psychological and socio-cultural factors. Among the various biological factors, the importance of intestinal microbiota has recently attracted much attention. Identification of the gut microbiota dysbiosis in patients with AN has opened new and promising research directions. Recent observations focus in particular on the association between intestinal microorganisms and the occurrence of functional gastrointestinal disorders associated with anorexia, anxiety and depression, as well as the regulation of eating habits. The composition of the gut microbiota differs between patients with AN and individuals with normal body mass. This is due to the incorrect diet of patients; on the other hand, there is growing interest in the role of intestinal microbiota in the pathogenesis of AN, its changes through re-nutrition practices, and in particular the modulation of intestinal microbiological composition by means of nutritional interventions or the use of pre- and probiotics as standard supplements therapy of eating disorders. There is a need for further research about the microbiome - intestine - brain axis. Furthermore, consequences of changes in dietary habits as part of AN treatment are also unknown. However, better knowledge about the relationship between the gut microbiome and the brain can help improve the treatment of this disorder. This review aims to present the current knowledge about the potential role of intestinal microbiota in the pathogenesis, course and treatment of AN.

Keywords:	intestinal microbiome, anorexia nervosa, dysbiosis, psychobiotics
GICID	01.3001.0014.8601
DOI:	10.5604/01.3001.0014.8601
Word count:	5 043
Tables:	1
Figures:	1
References:	49

Adres autorki: dr inż. Agata Janczy, Zakład Biochemii Żywnienia, Katedra Żywnienia Klinicznego, Gdański Uniwersytet Medyczny, ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk; e-mail: agata.janczy@gumed.edu.pl

Wykaz skrótów: **AN** – anoreksja psychiczna (anorexia nervosa), **BCAA** – aminokwasy o rozgałęzionych łańcuchach (branched-chain amino acids), **BCFA** – kwasy tłuszczowe o rozgałęzionych łańcuchach (branched-chain fatty acids), **CKK** – cholecystokina (cholecystokinin), **ClpB** – bakteryjne białko opiekuńcze B (caseinolytic protease B), **ED** – zaburzenia odżywiania (eating disorders), **FID** – czynnościowe zaburzenia jelitowe (functional intestinal disorders), **GABA** – kwas γ -aminomasłowy (γ -aminobutyric acid), **GLP 1** – glukagonopodobny peptyd 1 (glucagon-like peptide 1), **IBD** – nieswoiste choroby zapalne jelit (inflammatory bowel disease), **IBS** – zespół jelita nadwrażliwego (irritable bowel syndrome), **IL-6** – interleukina 6 (interleukin 6), **IL-8** – interleukina-8 (interleukin 8), **POMC** – proopiomelanokortyna (pro-opiomelanocortin), **PP** – polipeptyd trzustkowy (pancreatic polypeptide), **PYY** – peptyd YY (peptide YY), **SCFA** – krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (short-chain fatty acids), **TNF- α** – czynnik martwicy nowotworu α (tumor necrosis factor α), **α -MSH** – hormon α -melanotropowy (α -melanocyte-stimulating hormone).

WSTĘP

Anoreksja psychiczna (AN), nazywana również jadłowstrętem psychicznym, to choroba, której wskaźnik umieralności należy do najwyższych spośród wszystkich zaburzeń psychicznych [21]. Charakterystyczne dla tego schorzenia są zarówno ekstremalna utrata masy ciała, strach przed jej przyrostem, jak również niemożność uzyskania oczekiwanej jej wartości [14]. Biorąc pod uwagę przebieg choroby, wyróżnia się dwa typy anoreksji:

- typ restrykcyjny, związany z utratą masy ciała głównie przez stosowanie diety niskokalorycznej, postu lub intensywnych ćwiczeń fizycznych oraz
- typ żarłoczno-przeczyszczający, charakteryzujący się występowaniem nawracających epizodów objadania się i przeczyszczania [31].

Poza problemami z utrzymaniem prawidłowej masy ciała i zaburzeniami sensorycznymi, u chorych na AN występują schorzenia metaboliczne oraz o podłożu immunologicznym czy biochemicznym [47]. Chorobie towarzyszą również zaburzenia psychiczne, takie jak lęk czy depresja, ale także zaburzenia fizjologiczne, szczególnie o podłożu żołądkowo-jelitowym [4]. Dieta jest istotnym czynnikiem łączącym objawy ze strony przewodu pokarmowego towarzyszące AN ze zmianami w obrębie mikrobiomu jelitowego – dysbiozą, czyli zaburzeniem składu, liczebności i różnorodności bakterii bytujących w przewodzie pokarmowym.

Wydaje się zatem, że sposób odżywiania może być niedocenionym elementem łączącym patofizjologię oraz leczenie jadłowstrętu psychicznego [30]. Wyniki badań wskazują, że czynnikiem wpływającym na homeostazę energetyczną

gospodarza – w tym przypadku chorego na AN – jak również specyficzne cechy zachowania zaburzone często u pacjentów z AN, może być zmiana w obrębie mikrobiomu jelitowego [5, 7, 14]. Wstępne obserwacje pacjentów ze zdiagnozowaną AN potwierdzają występowanie dysbiozy w obrębie przewodu pokarmowego, w porównaniu do osób zdrowych [25, 35], jednak wpływ bakterii zasiedlających przewód pokarmowy chorych i potencjalnie związanych z AN na zachowanie i metabolizm chorego jest jeszcze niewystarczająco poznany.

MIKROBIOM JELITOWY

Rozwijający się wewnątrz przewodu pokarmowego człowieka mikrobiom może na wiele sposobów wpływać na fizjologię organizmu modyfikując trawienie, wchłanianie, regulację odporności, metabolizm czy zachowanie [22]. W skład naturalnej mikrobioty jelitowej wchodzi nie tylko bakterie, ale także w mniejszej liczbie grzyby, archeony czy pierwotniaki. Szacuje się, że w przewodzie pokarmowym zdrowego człowieka znajduje się około 100 bilionów drobnoustrojów, a największą gęstość i różnorodność tych organizmów opisuje się w dolnym odcinku przewodu pokarmowego [16]. Bakterie jelitowe składają się głównie z pięciu typów: *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria* i *Verrucomicrobia*. Typy *Firmicutes* (w tym rodzaje *Lactobacillus*, *Enterococcus* i *Clostridium*) oraz *Bacteroidetes* (w tym rodzaj *Bacteroides*) razem tworzą powyżej 90% całego bakteryjnego ekosystemu jelitowego u zdrowych osób dorosłych, pozostałą część stanowią *Actinobacteria* i *Proteobacteria* [39].

Rodzaj diety, przede wszystkim spożycie błonnika pokarmowego, został uznany za główny wyznacznik składu

oraz funkcji bakterii jelitowych oraz ich metabolitów, takich jak krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (SCFA) [28]. Mikrobiologiczna fermentacja niestrawialnych frakcji węglowodanów (błonnik oraz skrobi opornej) powoduje wytwarzanie SCFA, które są odpowiedzialne za utrzymywanie integralności nabłonka jelitowego oraz stymulację komórek nabłonkowych okrężnicy, wpływając na regulację odpowiedzi immunologicznej w jelitach [44].

W literaturze opisano również kilka innych czynników, które mogą wpływać na skład mikrobioty jelit gospodarza. Poza czynnikami genetycznymi wymienia się pochodzenie, wiek, narażenie środowiskowe na bakterie potencjalnie patogenne, infekcje, stosowaną farmakoterapię, występowanie chorób przewlekłych, wysiłek fizyczny, długość snu czy też poziom narażenia na stres [44]. Rozpatruje się zatem kilka sposobów, które mogą być czynnikiem łączącym występowanie AN oraz zaburzeń w składzie mikrobiomu jelitowego chorych.

ZMIANY W SKŁADZIE I RÓŻNORODNOŚCI BAKTERII JELITOWYCH U CHORYCH NA AN

Wyniki większości badań wykazują, że zarówno skład, jak i różnorodność bakterii jelitowych zmienia się w przebiegu AN w porównaniu do osób zdrowych oraz osób z nadwagą czy otyłością (tabela 1). Zdaniem Lippert i wsp. [27] mniejsza różnorodność drobnoustrojów jelitowych wiąże się z osłabieniem obrony immunologicznej organizmu oraz zmniejszoną zdolnością pozyskiwania energii z pożywienia. Opublikowane w 2016 r. niemieckie badanie wykazało, że choć występują pewne różnice w składzie mikrobiologicznym jelit u pacjentów z AN (n=55), wyrażone przez miarę różnorodności alfa oraz wskaźnik Chao 1, skład mikrobiomu był jednak porównywalny z tym scharakteryzowanym u osób zdrowych o prawidłowej masie ciała [29]. W badaniu uwzględniono to, że większość pacjentów z AN przed leczeniem spożywała codziennie owoce, warzywa oraz pełnoziarniste pieczywo, co było skorelowane z dziennym spożyciem błonnika u osób z grupy kontrolnej (n=55). Analiza żywienia wykazała, że błonnik pokarmowy może stanowić podstawowy substrat wzrostu różnych bakterii w przewodzie pokarmowym pacjentów z AN. Niemniej jednak w grupie z AN zaobserwowano mniejsze niż u osób z grupy kontrolnej spożycie białka, tłuszczów, a także di- i monosacharydów. Przypuszczalnie to właśnie wysokie spożycie błonnika w grupie badanej mogło chronić przed obniżeniem różnorodności mikrobioty jelitowej pacjentów [29].

U osób z jądłowstrętem psychicznym często diagnozuje się występowanie czynnościowych zaburzeń jelitowych (FID). W badaniu Hanachi i wsp. [18] udział wzięło 33 pacjentów z AN oraz 22 zdrowe osoby stanowiące grupę kontrolną, zidentyfikowano powiązanie między występowaniem dysbiozy, a nasileniem niedożywienia w grupie chorych z AN. W grupie badanej wykazano wyraźną dysbiozę jelitową w porównaniu do grupy kontrolnej, ponadto u osób chorych bakterie patogenne, takie jak *Klebsiella* czy *Salmonella* występowały w znacznie większej liczbie, natomiast

bakterie odpowiedzialne za wspomaganie układu immunologicznego (*Eubacterium* czy *Roseburia*) zanotowano w mniejszej liczbie.

Proporcje między dominującymi typami bakterii w przewodzie pokarmowym pacjentów z AN i zdrowych są bardzo zbliżone, a jednym z czynników, które w znaczący sposób mogą wpływać na stan mikrobiomu jest dieta. Wykazano, że utrata masy ciała związana ze stosowaniem diety niskowęglowodanowej lub niskotłuszczowej zwiększa liczbę bakterii *Bacteroidetes*, natomiast dieta o wysokiej podaży tłuszczu wiąże się ze wzrostem liczby bakterii *Firmicutes* oraz *Preteobacteria* przy jednoczesnej redukcji liczby *Bacteroidetes* [36]. Jednak wyniki badań oceniających względną liczebność bakterii *Firmicutes* i *Bacteroidetes* u pacjentów z AN bywają sprzeczne z tymi opisanymi wcześniej. Mack i wsp. [29] wykazali wzrost stosunku liczby *Firmicutes* do *Bacteroidetes* po leczeniu żywieniowym, co zostało powiązane z wysokoenergetyczną i wysokotłuszczową dietą, zatem zaobserwowano trend podobny do obserwowanego u osób otyłych (odwrotny niż u osób z AN). Podwyższoną względną liczebność bakterii typu *Actinobacteria*, szczególnie rodzaju *Bifidobacterium* oraz bakterii z rodziny *Proteobacteria* i *Enterobacteriaceae* stwierdzono u pacjentów z AN w porównaniu do grupy kontrolnej o prawidłowej masie ciała [5]. U pacjentów z AN zaobserwowano jeszcze mniejszą liczebność bakterii *Lactobacillus* i *Ruminococcus*, wpływających na funkcjonowanie układu immunologicznego, a także zubożenie populacji *Roseburia* odpowiedzialnej za fermentację węglowodanów z wytworzeniem maślanu [5, 29]. Wykazano, że niższe stężenie kwasu masłowego jest skorelowane z pogłębieniem objawów lękowych w przebiegu anoreksji [5].

Mikrobiota pacjentów cierpiących na anoreksję charakteryzuje się większą liczbą bakterii degradujących mucynę: *Verrucomicrobia* (zwłaszcza *Akkermansia muciniphila*), *Bifidobacterium* i *Anaerotruncus* spp. oraz syntetyzujących metan: *Methanobrevibacter smithii* [2, 5, 18, 32]. *M. smithii* wpływa na wydajność bakteryjnej fermentacji i wspiera pobieranie większej ilości energii z dostępnych składników pokarmowych. Sugeruje się, że może to być formą adaptacji do diety bardzo niskokalorycznej [2]. W badaniu Mack i wsp. [29] wykazano obecność bakterii *M. smithii* u 22% pacjentów z AN w porównaniu do 15% pacjentów z grupy kontrolnej z prawidłową masą ciała. Natomiast francuscy badacze wykazali obecność wspomnianego drobnoustroju u 100% chorych z AN, podczas gdy w grupie kontrolnej z prawidłową masą ciała u prawie 75% badanych [2]. Hanachi i wsp. [18] opisali związek między dysbiozą a czynnościowymi objawami ze strony przewodu pokarmowego u pacjentów z anoreksją, ponadto wykazali obecność patogennych bakterii *Klebsiella* i *Salmonella*, mających działanie silnie prozapalne.

Wydaje się, że skład mikrobiomu może się różnić w zależności od typu anoreksji. Obecność *Clostridium difficile* zaobserwowano tylko w anoreksji typu żarłoczno-przechrzszczającego, co powiązano z częstym indukowaniem wymiotów i nadużywaniem środków przeczyszczających

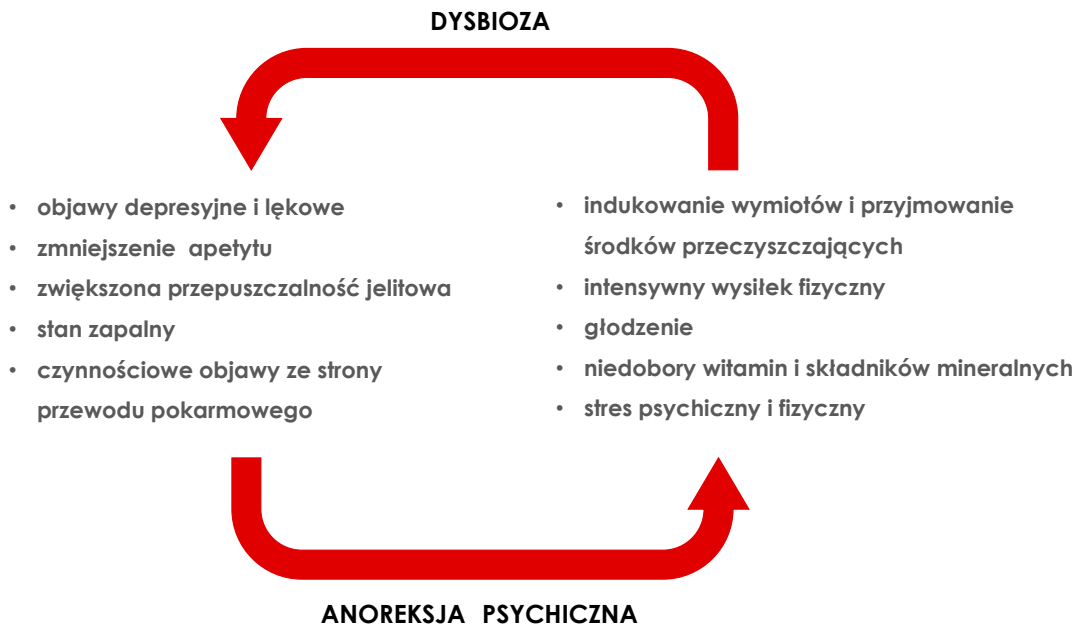
Tabela 1. Wzajemna zależność czynników wpływających na występowanie dysbiozy mikrobiomu jelitowego u chorych z AN

	Grupa badana	Grupa kontrolna	Wyniki	Dodatkowe wnioski
Back-Brito G.N. i wsp., 2012 [3]	Anoreksja (n = 32) Bulimia (n = 27)	Zdrowi (n = 59)	Częstsza kolonizacja jamy ustnej grzybami <i>Candida</i> , szczególnie <i>C. albicans</i>	Ryzyko kandydozy mogą zwiększać kwaśne pH jamy ustnej (spowodowane częstymi wymiotami) oraz wysokie spożycie węglowodanów w trakcie napadów objadania, a także niedobory witamin i składników mineralnych
Million M. i wsp., 2013 [32]	Anoreksja (n = 25)	Otyłość (n = 134) Nadwaga (n = 38) Prawidłowa masa ciała (n = 76)	↓ <i>L. reuteri</i> w porównaniu ze wszystkimi grupami kontrolnymi, ↑ <i>E. coli</i> i <i>M. smithii</i> w porównaniu z grupą kontrolną z otyłością	Liczebność <i>L. reuteri</i> była pozytywnie, a <i>E. coli</i> negatywnie skorelowana z BMI we wszystkich grupach
Morita C. i wsp., 2015 [34]	Anoreksja typu restrykcyjnego (n = 14) i żarłoczno-przecyszczającego (n = 11)	Zdrowi (n = 21)		Za potencjalną przyczynę kolonizacji <i>C. difficile</i> uznaje się nawracające epizody samooczyszczania: częste indukowanie wymiotów oraz nadużywanie środków przeczyszczających w anoreksji typu żarłoczno-przecyszczającego
Mack I. i wsp., 2016 [29]	Anoreksja przed (n = 55) i po zwiększeniu masy ciała (n = 44)	Zdrowi z prawidłową masą ciała (n = 55)	Przed leczeniem: ↑ <i>Methanobrevibacter</i> , <i>Verrucomicrobia</i> (w szczególności <i>A. muciniphila</i>), <i>Bifidobacteria</i> i <i>Anaerotruncus</i> oraz BCFA, ↓ populacji <i>Rosebria spp.</i> ; Po leczeniu: ↑ stosunek <i>Firmicutes</i> / <i>Bacteroidetes</i>	Wysokie spożycie błonnika w grupie AN mogło chronić przed obniżeniem różnorodności mikrobiomu. Zwiększenie populacji bakterii degradujących mucynę, markerów fermentacji białek oraz zmniejszenie populacji bakterii wytwarzających SCFA w grupie badanej. Po zwiększeniu masy ciała objawy ze strony przewodu pokarmowego uległy poprawie
Borgo F. i wsp., 2017 [5]	Anoreksja (n = 15)	Zdrowi (n = 15)	↑ Enterobacteriaceae (w tym <i>E. coli</i>) i <i>M. smithii</i> ↓ <i>Roseburia</i> , <i>Ruminococcus</i> , <i>Clostridium</i> i SCFA	BMI ujemnie skorelowany z lękiem, depresją, kompulsją i obsesją, a dodatnio z liczbą białych krwinek. Objawy lękowe były tym wyższe, im niższe było stężenie kwasu masłowego
Hanachi M. i wsp., 2019 [18]	Anoreksja (n = 33)	Zdrowi (n = 22)	↑ <i>Klebsiella</i> , <i>Salmonella</i> ↓ <i>Eubacterium</i> , <i>Roseburia</i>	Zubożenie populacji bakterii wytwarzających SCFA. Dysbioza mikrobiomu była powiązana z nasileniem objawów

[34]. U pacjentów z AN opisano także kandydozę jamy ustnej, czyli kolonizację grzybami *Candida*, przede wszystkim *C. albicans*. Sugeruje się, że ryzyko kandydozy w AN mogą zwiększać: kwaśne pH jamy ustnej oraz duże spożycie węglowodanów podczas napadów objadania, a także niedobory witamin i składników mineralnych [3]. Wynik innego badania (analiza przypadku) skupiającego się na mikroeukariontach jelitowych kobiety z AN wykazał obniżenie różnorodności grzybów, natomiast wykryto cztery mikroeukarionty – *Tetratrichomonas* sp., *Aspergillus ruber*, *Penicillium solitum* i *Cladosporium brunei* – wcześniej nieopisane w ludzkim jelicie [15].

KRÓTKOŁAŃCUCHOWE KWASY TŁUSZCZOWE – METABOLITY BAKTERII

Węglowodany niestawialne są w jelicie grubym fermentowane przez obecne tam bakterie, przeciwnie do innych węglowodanów, które ulegają rozkładowi enzymatycznemu w jelicie cienkim [44]. Fermentacja błonnika czy skrobi odpornej prowadzi do powstawania SCFA zasilających komórki nabłonkowe okrężnicy oraz wpływających na odpowiedź immunologiczną i integralność nabłonka [44]. Całkowite stężenie SCFA, ale także poszczególnych kwasów, takich jak octan, propionian czy maślan nie są w badaniach



Ryc. 1. Wzajemna zależność czynników wpływających na występowanie dysbiozy mikrobiomu jelitowego u chorych z AN

chorych z AN spójne. Wskazuje się na porównywalne stężenia SCFA zarówno u osób chorych z AN, jak i u osób z prawidłową masą ciała [29], dowodzi się też obniżoną ich liczbę w innych obserwacjach w grupie pacjentów z AN [34].

W jednym z badań zaobserwowano u chorych z AN obecność kwasów tłuszczowych o rozgałęzionych łańcuchach (BCFA), czyli produktów fermentacji białek w jelicie [29]. BCFA są produktami fermentacji białek prowadzonej przez mikroorganizmy okrężnicy i powstają głównie z aminokwasów o rozgałęzionych łańcuchach (BCAA), takich jak walina, izoleucyna i leucyna. Wyższe całkowite stężenia BCFA, zwłaszcza walerianianu i izomaślanu, obserwuje się u pacjentów z AN przyjmowanych do szpitala, co może wskazywać na zwiększoną fermentację białka w jelitach.

Zatem diety oparte w dużej mierze na produktach zwierzęcych mogą nasilać metabolizm BCAA przez bakterie okrężnicy, a izomaślan i izowalerian są w dużych ilościach oznaczane u chorych na diecie wysokobiałkowej opartej na produktach pochodzenia zwierzęcego. Sugeruje się również, że inne produkty fermentacji białek (takie jak fenole, amoniak i aminy) mogą się przyczyniać do pogłębienia szkodliwego wpływu niedożywienia na fizjologię i ruchliwość jelit [41].

Jednak rola zarówno SCFA jak i BCFA w odniesieniu do spożycia węglowodanów niefermentowanych oraz tłuszczów i białka w AN wymaga dalszych badań. Uważa się jednak, że SCFA są głównymi substratami energetycznymi komórek nabłonkowych jelit mogącymi przeciwdziałać powstawaniu dysfunkcji bariery jelitowej, mimo że podstawowe mechanizmy tych reakcji wciąż nie są w pełni zrozumiałe.

BARIERA JELITOWA A AN

Funkcje pełnione przez mikroorganizmy jelitowe obejmują trawienie i fermentację składników odżywczych, zwłaszcza węglowodanów i aminokwasów, a także wytwarzanie niezbędnych metabolitów, takich jak SCFA czy witaminy B i K. Ponadto mikrobiota odgrywa główną rolę w rozwoju i stymulacji układu odpornościowego oraz tworzy skuteczną barierę przed patogenami [26]. Zarówno długotrwałe jak i krótkotrwałe zmiany diety mogą wywoływać istotne zmiany w składzie mikrobiologicznym przewodu pokarmowego. Wykazano, że w szczególnych sytuacjach, takich jak ciężkie niedożywienie, modyfikacje sposobu żywienia powodują zaburzenia równowagi mikrobiomu jelitowego – dysbiozy [49]. Breton i wsp. [7] zwracają uwagę na istotne wyniki łączące AN z mikrobiomem i barierą jelitową. Przede wszystkim dieta pacjentów anorektycznych jest silnie zmieniona, zarówno pod względem ilościowym, jak i jakościowym. U tych osób obserwuje się obniżone spożycie tłuszczów i energii oraz duże spożycie błonnika, co może być interpretowane jako oczywisty element wpływający na zmiany mikrobiomu jelit osób z AN, mogący dodatkowo zaostrzać lub utrzymywać objawy choroby przez modulowanie utraty masy ciała, zachowań żywieniowych, nastroju czy fizjologii jelit. Inną interesującą hipotezą jest dysbioza jelitowa jako objaw poprzedzający wystąpienie AN i uruchamiający błędne koło, w którym nieprawidłowa dieta pacjentów dalej zmienia skład ekosystemu jelitowego, co może następnie zaostrzać objawy kliniczne choroby (ryc. 1) [7]. Proporcje mikrobiomu pacjentów z AN przesuwają się prawdopodobnie w kierunku wzrostu liczby bakterii odpowiedzialnych za degradację mucyn – *Firmicutes* oraz *Verrucomicrobia* – zmniejszając jednocześnie liczbę korzystnie działających bakterii odpowiedzialnych za trawienie

węglowodanów i syntezę SCFA. Dochodzi do zwiększonego trawienia śluzu w warstwie ochronnej ściany jelita, co wpływa na osłabienie szczelności bariery jelitowej, translokację substancji i składników toksycznych, które mogą wywoływać reakcje immunologiczne i zapalne [43].

Jednak różnice w składzie mikrobiomu obserwowane w różnych badaniach nie są spójne. Zaobserwowano, że zarówno całkowita, jak i szczegółowa liczba bakterii odpowiedzialnych za syntezę maślanu – *Roseburia* – jest niższa u pacjentów z AN w porównaniu do osób zdrowych. Wykazano jednak wzrost liczby bakterii *Akkermansia muciniphila* oraz archeonu *Methanobrevibacter smithii* degradujących mucynę [42].

ZMNIEJSZENIE APETYTU A DYSBIOZA W AN

Uważa się, że skład drobnoustrojów jelitowych odgrywa ważną rolę w regulacji masy ciała, mimo że pełen zakres ich działalności nie jest dokładnie wyjaśniony. Sugeruje się, że mikrobiota reguluje apetyt gospodarza w celu dostarczenia składników odżywczych niezbędnych do swojego wzrostu [11]. U pacjentek z anoreksją opisano zaburzenie percepcji smaku, które poprawiło się po zwiększeniu masy ciała [17]. W niedawnym przeglądzie wpływu głodu na mikrobiotę jelitową zarówno w badaniach na ludziach, jak i na zwierzętach stwierdzono, że kierunkowość tej zależności pozostaje dość niejasna i złożona [30]. Dotychczas opisano wiele prawdopodobnych mechanizmów biologicznych, za pomocą których mikrobiom jelitowy może regulować wybrane czynniki wpływające na głód–apetyt, sytość, zachowania żywieniowe. Na przykład wytwarzanie SCFA przez mikrobiom może ułatwiać wydzielanie hormonów sytości, takich jak peptyd YY (PYY) i glukagonopodobny peptyd 1 (GLP 1) przez komórki enteroendokryne jelit [1]. Peptyd YY jest neuropeptydem anoreksygennym pobudzającym ośrodek sytości do wytwarzania proopiomelanokortyny (POMC) i hormonu α -melanotropowego (α -MSH), doprowadzając do obniżenia łaknienia. POMC jest prekursorem hormonu polipeptydowego, który powstaje w mózgu i tkankach obwodowych. W mózgu POMC jest cięty z wytworzeniem kilku peptydów, w tym hormonu α -MSH o właściwościach anoreksygennych, odgrywającego ważną rolę w regulacji funkcji metabolicznych organizmu. Wykazano, że jego procesy wytwarzania i dojrzewania są regulowane w zależności od stanu metabolicznego organizmu [9].

Składniki odżywcze docierając do jelita cienkiego stymulują uwalnianie hormonów przewodu pokarmowego, takich jak PYY, cholecystokinina (CCK), czy polipeptyd trzustkowy (PP), ale jednocześnie powodują obniżanie wydzielania greliny, zapewniając sygnał zwrotny do dalszego powolnego opróżniania żołądka oraz ograniczenia spożycia pokarmu. Zarówno opróżnianie żołądka, jak i wydzielanie hormonów przewodu pokarmowego są zależne od diety. Badania wykazały, że całkowite stężenie greliny na czczo, jak i poposiłkowe stężenie tego hormonu jest wyższe u pacjentów z anoreksją typu restrykcyjnego niż u osób zdrowych, a obniżenie stężenia greliny u pacjentów z AN obserwuje się po trzech miesiącach ponownego karmienia [19].

Liczne bakterie jelitowe, w tym *Lactobacillus*, *Bacteroides*, *Helicobacter pylori*, *Escherichia coli* oraz grzyby drożdżopodobne *Candida* zawierają białka o sekwencjach aminokwasów identycznych z peptydami regulującymi apetyt (insulina, grelina, leptyna, neuropeptyd Y, peptyd YY) [11]. Przypuszcza się, że związane z odczuwaniem sytości bakterie z rodziny *Enterobacteriaceae*, szczególnie gatunki *Escherichia coli*, mogą odgrywać rolę w AN przez syntezę tzw. bakteryjnego białka opiekuńczego B (ClpB) [8]. Udowodniono, że bakterie *Escherichia coli* mogą uwalniać białka stresowe, zwane również białkami szoku termicznego. Borgo i wsp. [5] wysunęli hipotezę, że większa liczebność bakterii Gram-ujemnych, zwłaszcza *Enterobacteriaceae*, może być związana z podwyższonym stężeniem ClpB, a to może pośredniczyć w komunikacji osi jelito–mózg w AN. W kontroli apetytu szczególne znaczenie przypisuje się właśnie białku opiekuńczemu ClpB, wykazującemu działanie anoreksygenne oraz przeciwłkowe. Wykazano, że obfitość bakterii Gram-ujemnych jest dodatnio skorelowana z wytwarzaniem ClpB, a u pacjentów z zaburzeniami odżywiania (ED) stwierdzono jego podwyższony poziom [8]. Wpływ białka ClpB na pobieranie pokarmu wiąże się z jego zdolnością do indukowania syntezy autoprzeciwciał z grupy IgG, reagujących krzyżowo z α -melanotropiną. Aktywacja receptora α -MSH przez przeciwciała anty-ClpB może indukować poczucie sytości, utratę apetytu i niepokój. Stwierdzono, że opisany mechanizm może doprowadzić do zaburzeń odżywiania [46]. Breton i wsp. [8] ocenili liczbę autoprzeciwciał anty-ClpB przeciwko α -MSH w grupach pacjentów z anoreksją psychiczną, bulimią psychiczną i kompulsywnym objadaniem się, w porównaniu ze zdrową grupą kontrolną.

Wyniki wykazały, że zwiększone liczby autoprzeciwciał anty-ClpB były łatwo wykrywalne w osoczu zarówno zdrowych uczestników, jak i pacjentów z zaburzeniami odżywiania, a stężenie bakteryjnego ClpB było podwyższone u chorych, bez istotnych różnic w kontrolnej grupie pacjentów [8]. Wyniki tych badań ujawniły, że bakteryjne ClpB jest naturalnie obecne w ludzkim osoczu i że jego stężenie może być podwyższone u pacjentów z zaburzeniami odżywiania, a także może się łączyć z cechami psychopatologicznymi związanymi z tymi chorobami, co potwierdza związek między bakteryjnym białkiem ClpB a patofizjologią ED.

W czasie długotrwałego głodzenia mikrobiota jelitowa wykorzystuje rezerwy energetyczne magazynowane w tkance tłuszczowej, wątrobie i mięśniach w celu utrzymania własnej homeostazy. Zmiany w składzie mikrobiomu w anoreksji psychicznej mogą być oznaką przystosowania się bakterii do niesprzyjających warunków. Sugeruje się, że bakterie lepiej przystosowane do takiego stanu pomagają gospodarzowi przetrwać czas niskiego zaopatrzenia w energię. Jednym z takich organizmów jest *Methanobrevibacter smithii*, archeon metanogeniczny, który skuteczniej trawi polisacharydy pochodzące z diety, przez co wydajniej pobiera energię z dostępnych składników odżywczych [25]. W wielu badaniach wykazano większą liczebność *M. smithii* u pacjentek chorujących na anoreksję [2, 5, 32].

OBJAWY ŻOŁĄDKOWO-JELITOWE A MIKROBIOM

Pacjenci chorujący na zaburzenia odżywiania bardzo często zgłaszają objawy ze strony przewodu pokarmowego, przede wszystkim wzdęcia, zaparcia, mdłości, dyskomfort w nadbrzuszu i uczucie pełności [20]. W jednym z badań wykazano, że 2/3 pacjentów, chorujących w przeszłości lub obecnie z powodu ED, spełnia kryteria rozpoznania zespołu jelita nadwrażliwego (IBS) [38]. U pacjentek chorujących na anoreksję psychiczną opisano zwiększenie populacji *M. smithii*, pozyskujących metan z wodoru i dwutlenku węgla, co może się przyczyniać do występowania zaparć [24]. Wzrost liczby *M. smithii* zaobserwowano również wśród pacjentów z zaparciową postacią IBS [13]. Hanachi i wsp. [18] opisali związek między dysbiozą wśród niedożywionych pacjentów z anoreksją psychiczną a objawami gastroenterologicznymi. Zauważono, że zaburzenia czynnościowe przewodu pokarmowego są powiązane ze wzrostem liczebności bakterii z rodzajów *Enterococcus*, *Robinsoniella* i *Dialister* oraz zmniejszeniem liczebności nieznanego rodzaju z rodziny *Peptostreptococcaceae* [18]. Co więcej, zubożenie populacji bakterii syntetyzujących SCFA, w tym *Faecalibacterium prausnitzii*, opisano nie tylko w anoreksji psychicznej, ale również w nieswoistych chorobach zapalnych jelit (IBD) [37].

Dieta bogata w błonnik i tłuszcze może potencjalnie doprowadzić do ustępowania objawów żołądkowo-jelitowych, ponieważ dostarczenie substratów dietetycznych stworzyłoby korzystne warunki do zwiększenia liczby taksonów trawiących węglowodany i degradujących mucynę [29]. Jednak obecnie nie ma interwencji dietetycznych ukierunkowanych na poprawę objawów ze strony przewodu pokarmowego czy mikrobiomu jelit u pacjentów z AN.

OBJAWY LĘKOWE I DEPRESYJNE W AN A MIKROBIOM

Objawy lękowe są powszechne w chorobach psychicznych i innych zaburzeniach związanych ze stresem. Coraz więcej podstawowych badań wskazuje, że mikrobiota jelitowa może regulować funkcję mózgu wpływając na oś jelito-mózg, natomiast dysbioza w obrębie jelit jest związana z lękiem [48]. Analizy różnorodności mikrobiomu jelitowego potwierdzają, że osoby z tendencją do zawierania większej liczby relacji społecznych mają bardziej zróżnicowany mikrobiom, co sugeruje, że interakcje społeczne mogą kształtować różnorodność mikrobiologiczną ludzkiego jelita [22]. Kleiman i wsp. [25] opisali związek między mniejszą zmiennością mikrobiomu w anoreksji a stopniem zaawansowania depresji i ogólną psychopatologią choroby. W badaniu scharakteryzowano skład mikrobioty jelit 16 pacjentów z jądłowstrętem psychicznym na początku i po zakończeniu leczenia związanego z przyrostem masy ciała. Wyniki tych badań porównano z wynikami uzyskanymi u 12 zdrowych z kontroli. U pacjentów z AN zaobserwowano znaczące różnice w składzie mikrobioty na początku leczenia oraz po zwiększeniu masy ciała. Zarówno całkowita liczba bakterii jelitowych, jak i ich różnorodność taksonomiczna były znacznie niższe u pacjentów przed leczeniem. Wykazano, że mniejsza liczebność *Clostridium* spp. oraz niższe stężenie kwasu masłowego u pacjentek z anoreksją

psychiczną wiąże się z pogłębieniem objawów depresyjnych i lękowych. Wskaźnik masy ciała u tych pacjentek był ujemnie skorelowany z zaburzeniami obsesyjno-kompulsywnymi, depresją i lękiem. Zauważono również poprawę nastroju badanych po zwiększeniu masy ciała, co oceniono za pomocą Skali Depresji Becka [25].

Rozpatruje się wiele możliwych mechanizmów, które mogą pośredniczyć w interakcji między drobnoustrojami jelitowymi a mózgiem człowieka, w tym komunikację za pośrednictwem dróg nerwowych, odpornościowych i hormonalnych [22, 23]. Mikroorganizmy mogą również wytwarzać różne neuroaktywne substancje chemiczne przez co mogą modulować poziomy neuroprzekazników w organizmie gospodarza. Na przykład wykazano, że gatunki bakterii należące do rodzaju *Bacteroides*, wytwarzają lub stymulują wytwarzanie wielu neuroprzekazników, takich jak kwas γ -aminomasłowy (GABA) czy serotonina, ale również prekursora serotoniny – tryptofanu [45]. Bravo i wsp. [6] podają, że zmiany w ekspresji centralnego receptora GABA mogą wpływać na patogenezę lęku i depresji, a to może być związane z funkcjonalnymi zaburzeniami jelit. Ponadto szacuje się, że 90% serotoniny znajduje się w przewodzie pokarmowym [40]. Gauthier i wsp. [12] wykazali, że pacjentki chorujące na anoreksję mają niższe stężenie tryptofanu i serotoniny, a to wiąże się z nasilonymi objawami lękowymi i depresyjnymi.

Innym mechanizmem, potencjalnie wpływającym na obserwowane w anoreksji objawy lękowe i depresyjne, może być modulacja stanu zapalnego przez bakterie jelitowe. Mikrobiom jelitowy odgrywa ważną rolę w utrzymaniu równowagi cytokin przeciw- i prozapalnych. Wyniki badań prowadzonych na modelu zwierzęcym wykazały, że bakterie z grupy *Lactobacillus* zmniejszają uwalnianie prozapalnych związków, takich jak: czynnik martwicy nowotworu (TNF- α), interleukina-6 (IL-6) oraz interleukina-8 (IL-8). U pacjentów z anoreksją zaobserwowano zubożenie populacji różnych gatunków bakterii, w tym *Lactobacillus plantarum*, a jednocześnie podwyższone stężenia IL-6 oraz TNF- α . Wspomniane cytokiny prozapalne zostały powiązane z zaburzeniami lękowymi i depresyjnymi, a IL-6 również z drażliwością i poczuciem winy [10].

PODSUMOWANIE

Mikrobiom chorych na AN charakteryzuje się zubożeniem populacji bakterii, takich jak *Lactobacillus plantarum*, *Roseburia* spp. oraz *Faecalibacterium prausnitzii*, co wiąże się z osłabieniem funkcjonowania bariery jelitowej, jak również występującym u chorych przewlekłym stanem zapalnym. Jednocześnie u chorych obserwuje się wzrost liczebności bakterii *Methanobrevibacter smithii*, *Akkermansia muciniphila*, *Escherichia coli* czy *Clostridium difficile*, związanych zarówno z występowaniem objawów depresyjno-lękowych, jak również zaburzeń żołądkowo-jelitowych. Wiadomo, że nieprawidłowa dieta, oprócz innych czynników, wpływa na zmiany w ekosystemie bakteryjnym przewodu pokarmowego powodując dysbiozę, która wiąże się z występowaniem objawów lękowych, depresyjnych, ale także ze

zmniejszeniem apetytu oraz zaburzeniami ze strony przewodu pokarmowego. Wszystko to wywołuje mechanizm błędnego koła, któremu podlegają chorzy z AN, gdy unikając pokarmu jednocześnie pogłębiają skutki choroby. Warto zatem rozważyć włączenie do programu leczenia chorych stosowania specjalnie wyselekcjonowanych bakterii probiotycznych oraz prebiotyków, które mają udowodnione

działanie wspomagające leczenie zaburzeń o podłożu psychologicznym, tzw. psychobiotyków [33]. Zmniejszenie skutków dysbiozy mikrobioty jelit może być sposobem łagodzenia objawów anoreksji, a z pewnością może pomóc w normalizacji masy ciała i jej regulacji na późniejszym etapie leczenia oraz w poprawie nastroju i obniżeniu poziomu lęku.

PIŚMIENICTWO

- [1] Alcock J., Maley C.C., Aktipis C.A.: Is eating behavior manipulated by the gastrointestinal microbiota? Evolutionary pressures and potential mechanisms. *Bioessays*, 2014; 36: 940–949
- [2] Armougoum 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: e7125
- [3] Back-Brito G.N., Da Mota A.J., de Souza Bernardes L. Â., Takamune S.S., Prado E.deF., Cordás T.A., Balducci I., da Nobrega F.G., Koga-Ito C.Y.: Effects of eating disorders on oral fungal diversity. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.*, 2012; 113: 512–517
- [4] Bern E.M., Woods E.R., Rodriguez L.: Gastrointestinal manifestations of eating disorders. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2016; 63: e77–e85
- [5] Borgo F., Riva A., Benetti A., Casiraghi M.C., Bertelli S., Garbossa S., Anselmetti S., Scarone S., Pontiroli A.E., Morace G., Borghi E.: Microbiota in anorexia nervosa: The triangle between bacterial species, metabolites and psychological tests. *PLoS One*, 2017; 12: e0179739
- [6] Bravo J.A., Forsythe P., Chew M.V., Escaravage E., Savignac H.M., Dinan T.G., Bienenstock J., Cryan J.F.: Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2011; 108: 16050–16055
- [7] Breton J., Déchelotte P., Ribet D.: Intestinal microbiota and anorexia nervosa. *Clin. Nutr. Exp.*, 2019; 28: 11–21
- [8] Breton J., Legrand R., Akkermann K., Järv A., Harro J., Déchelotte P., Fetissov S.O.: Elevated plasma concentrations of bacterial ClpB protein in patients with eating disorders. *Int. J. Eat. Disord.*, 2016; 49: 805–808
- [9] D'Agostino G., Diano S.: Alpha-melanocyte stimulating hormone: Production and degradation. *J. Mol. Med.*, 2010; 88: 1195–1201
- [10] Dalton B., Bartholdy S., Robinson L., Solmi M., Ibrahim M.A.A., Breen G., Schmidt U., Himmerich H.: A meta-analysis of cytokine concentrations in eating disorders. *J. Psychiatr. Res.*, 2018; 103: 252–264
- [11] Fetissov S.O.: Role of the gut microbiota in host appetite control: Bacterial growth to animal feeding behaviour. *Nat. Rev. Endocrinol.*, 2017; 13: 11–25
- [12] Gauthier C., Hassler C., Mattar L., Launay J.M., Callebort J., Steiger H., Melchior J.C., Falissard B., Berthoz S., Mourier-Soleillant V., Lang F., Delorme M., Pommereau X., Gerardin P., Bioulac S., Bouvard M., Godart N.: Symptoms of depression and anxiety in anorexia nervosa: Links with plasma tryptophan and serotonin metabolism. *Psychoneuroendocrinology*, 2014; 39: 170–178
- [13] Ghoshal U., Shukla R., Srivastava D., Ghoshal U.C.: Irritable bowel syndrome, particularly the constipation-predominant form, involves an increase in *Methanobrevibacter smithii*, which is associated with higher methane production. *Gut Liver*, 2016; 10: 932–938
- [14] Glenn E.M., Bulik-Sullivan E.C., Tang Q., Bulik C.M., Carroll I.M.: Eating disorders and the intestinal microbiota: Mechanisms of energy homeostasis and behavioral influence. *Curr. Psychiatry Rep.*, 2017; 19: 51
- [15] Gouba N., Raoult D., Drancourt M.: Gut microeukaryotes during anorexia nervosa: A case report. *BMC Res. Notes*, 2014; 7: 33
- [16] Guinane C.M., Cotter P.D.: Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: Understanding a hidden metabolic organ. *Therap. Adv. Gastroenterol.*, 2013; 6: 295–308
- [17] Gulas E., Wysiadecki G., Strzelecki D., Gawlik-Kotelnicka O., Polguj M.: Can microbiology affect psychiatry? A link between gut microbiota and psychiatric disorders. *Psychiatr. Pol.*, 2018; 52: 1023–1039
- [18] Hanachi M., Manichanh C., Schoenenberger A., Pascal V., Levenez F., Cournède N., Doré J., Melchior J.C.: Altered host-gut microbes symbiosis in severely malnourished anorexia nervosa (AN) patients undergoing enteral nutrition: An explicative factor of functional intestinal disorders? *Clin. Nutr.*, 2019; 38: 2304–2310
- [19] Heruc G.A., Little T.J., Kohn M., Madden S., Clarke S., Horowitz M., Feinle-Bisset C.: Appetite perceptions, gastrointestinal symptoms, ghrelin, peptide YY and state anxiety are disturbed in adolescent females with anorexia nervosa and only partially restored with short-term refeeding. *Nutrients*, 2018; 11: 59
- [20] Hetterich L., Mack I., Giel K.E., Zipfel S., Stengel A.: An update on gastrointestinal disturbances in eating disorders. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2019; 497: 110318
- [21] Jagielska G., Kacperska I.: Przebieg choroby, współchorobowość i czynniki rokownicze w jadłowstręcie psychicznym. *Psychiatr. Pol.*, 2017; 51: 205–218
- [22] Johnson K.V.: Gut microbiome composition and diversity are related to human personality traits. *Human Microb. J.*, 2020; 15: 1000693
- [23] Johnson K.V., Foster K.R.: Why does the microbiome affect behaviour? *Nat. Rev. Microbiol.*, 2018; 16: 647–655
- [24] Kim G., Deepinder F., Morales W., Hwang L., Weitsman S., Chang C., Gunsalus R., Pimentel M.: *Methanobrevibacter smithii* is the predominant methanogen in patients with constipation-predominant IBS and methane on breath. *Dig. Dis. Sci.*, 2012; 57: 3213–3218
- [25] Kleiman S.C., Watson H.J., Bulik-Sullivan E.C., Huh E.Y., Tarantino L.M., Bulik C.M., Carroll I.M.: The intestinal microbiota in acute anorexia nervosa and during renourishment: Relationship to depression, anxiety, and eating disorder psychopathology. *Psychosom. Med.*, 2015; 77: 969–981
- [26] Libertucci J., Young V.B.: The role of the microbiota in infectious diseases. *Nat. Microbiol.*, 2019; 4: 35–45
- [27] Lippert K., Kedenko L., Antonielli L., Kedenko I., Gemeier C., Leitner M., Kautzky-Willer A., Paulweber B., Hackl E.: Gut microbiota

dysbiosis associated with glucose metabolism disorders and the metabolic syndrome in older adults. *Benef. Microbes*, 2017; 8: 545-556

[28] Ma N., Tian Y., Wu Y., Ma X.: Contributions of the interaction between dietary protein and gut microbiota to intestinal health. *Curr. Protein Pept. Sci.*, 2017; 18: 795-808

[29] Mack I., Cuntz U., Grämer C., Niedermaier S., Pohl C., Schwiertz A., Zimmermann K., Zipfel S., Enck P., Penders J.: Weight gain in anorexia nervosa does not ameliorate the faecal microbiota, branched chain fatty acid profiles, and gastrointestinal complaints. *Sci. Rep.*, 2016; 6: 26752

[30] Mack I., Penders J., Cook J., Dugmore J., Mazurak N., Enck P.: Is the impact of starvation on the gut microbiota specific or unspecific to anorexia nervosa? A narrative review based on a systematic literature search. *Curr. Neuropharmacol.*, 2018; 16: 1131-1149

[31] Mehler P.S., Brown C.: Anorexia nervosa – medical complications. *J. Eat. Disord.*, 2015; 3: 11

[32] Million M., Angelakis E., Maraninchi M., Henry M., Giorgi R., Valero R., Vialettes B., Raoult D.: Correlation between body mass index and gut concentrations of *Lactobacillus reuteri*, *Bifidobacterium animalis*, *Methanobrevibacter smithii* and *Escherichia coli*. *Int. J. Obes.*, 2013; 37: 1460-1466

[33] Misra S., Mohanty D.: Psychobiotics: A new approach for treating mental illness? *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, 2019; 59: 1230-1236

[34] Morita C., Tsuji H., Hata T., Gondo M., Takakura S., Kawai K., Yoshihara K., Ogata K., Nomoto K., Miyazaki K., Sudo N.: Gut dysbiosis in patients with anorexia nervosa. *PLoS One.*, 2015; 10: e0145274

[35] Mörk S., Lackner S., Müller W., Gorkiewicz G., Kashofer K., Oberascher A., Painold A., Holl A., Holzer P., Meinitzer A., Mangge H., Holasek S.: Gut microbiota and body composition in anorexia nervosa inpatients in comparison to athletes, overweight, obese, and normal weight controls. *Int. J. Eat. Disord.*, 2017; 50: 1421-1431

[36] Murphy E.A., Velazquez K.T., Herbert K.M.: Influence of high-fat diet on gut microbiota: A driving force for chronic disease risk. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, 2015; 18: 515-520

[37] Nishida A., Inoue R., Inatomi O., Bamba S., Naito Y., Andoh A.: Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clin. J. Gastroenterol.*, 2018; 11: 1-10

[38] Perkins S.J., Keville S., Schmidt U., Chalder T.: Eating disorders and irritable bowel syndrome: Is there a link? *J. Psychosom. Res.*, 2005; 59: 57-64

[39] Qin J., Li R., Raes J., Arumugam M., Burgdorf K.S., Manichanh C., Nielsen T., Pons N., Levenez N., Yamada T., Mende D.R., Li J., Xu J., Li S., Li D.: A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*, 2010; 464: 59-65

[40] Roubalová R., Procházková P., Papežová H., Smitka K., Bilej M., Tlaskalová-Hogenová H.: Anorexia nervosa: Gut microbiota-immune-brain interactions. *Clin. Nutr.*, 2020; 39: 676-684

[41] Russell W.R., Gratz S.W., Duncan S.H., Holtrop G., Ince J., Scobbie L., Duncan G., Johnstone A.M., Lobley G.E., Wallace R.J., Duthie G.G., Flint H.J.: High-protein, reduced-carbohydrate weight-loss diets promote metabolite profiles likely to be detrimental to colonic health. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2011; 93: 1062-1072

[42] Ruusunen A., Rocks T., Jacka F., Loughman A.: The gut microbiome in anorexia nervosa: Relevance for nutritional rehabilitation. *Psychopharmacology*, 2019; 236: 1545-1558

[43] Seitz J., Belheouane M., Schulz N., Dempfle A., Baines J.F., Herpertz-Dahlmann B.: The impact of starvation on the microbiome and gut-brain interaction in anorexia nervosa. *Front. Endocrinol.*, 2019; 10: 41

[44] Singh R.K., Chang H.W., Yan D., Lee K.M., Ucmak D., Wong K., Abrouk M., Farahnik B., Nakamura M., Zhu T.H., Bhutani T., Liao W.: Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *J. Transl. Med.*, 2017; 15: 73

[45] Strandwitz P., Kim K.H., Terekhova D., Liu J.K., Sharma A., Levering J., McDonald D., Dietrich D., Ramadhar T.R., Lekbua A., Mroue N., Liston C., Stewart E.J., Dubin M.J., Zengler K. i wsp.: GABA-modulating bacteria of the human gut microbiota. *Nat. Microbiol.*, 2019; 4: 396-403

[46] Tenouné N., Chan P., Breton J., Legrand R., Chabane Y.N., Akkermann K., Järv A., Ouelaa W., Takagi K., Ghoulali I., Francois M., Lucas N., Bole-Feysot C., Pestel-Caron M., i wsp.: Bacterial ClpB heat-shock protein, an antigen-mimetic of the anorexigenic peptide α -MSH, at the origin of eating disorders. *Transl. Psychiatry*, 2014; 4: e458

[47] Westmoreland P., Krantz M.J., Mehler P.S.: Medical complications of anorexia nervosa and bulimia. *Am. J. Med.*, 2016; 129: 30-37

[48] Yang B., Wei J., Ju P., Chen J.: Effects of regulating intestinal microbiota on anxiety symptoms: A systematic review. *Gen. Psychiatr.*, 2019; 32: e100056

[49] Zmora N., Suez J., Elinav E.: You are what you eat: Diet, health and the gut microbiota. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2018; 16: 35-56

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.