

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich

we Wrocławiu

Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej

Studium Kształcenia Podyplomowego

**„Probiotyki- zastosowanie w terapii wybranych jednostek chorobowych oraz
bezpieczeństwo ich stosowania”**

Mgr farm. Ewelina Rydzik - Strzemska

Praca pogładowa w ramach specjalizacji z farmacji klinicznej

Kierownik specjalizacji: mgr farm. Beata Swatowska

Wrocław 2022

Streszczenie

Mikrobiota jelitowa zwana tradycyjnie florą bakteryjną jelit to zespół mikroorganizmów bytujących w jelitach, który odgrywa istotną rolę w procesach trawienia, wchłaniania, metabolizmu jak również w kształtowaniu odporności i utrzymaniu homeostazy organizmu^(13,14,17). Dysbioza jelitowa będąca zaburzeniem mikroflory jelitowej jest przyczyną dysfunkcji układu pokarmowego i bariery jelitowej oraz może prowadzić do rozwoju wielu chorób przewlekłych o podłożu metabolicznym, autoimmunologicznym oraz psychicznym⁽¹⁴⁾. Przyjmuje się, że istnieje wzajemna komunikacja między mikrobiotą jelitową a ośrodkowym układem nerwowym, wątrobą jak również płucami zwana odpowiednio: „osią mikrobiota-jelito-mózg”, „osią mikrobiota-jelito-wątroba” oraz „osią mikrobiota-jelito-płuca”⁽¹²⁾. W ostatnim czasie wyraźne wzrosło spożycie probiotyków z uwagi na doniesienia o ich wpływie na zapobieganie i leczenie wielu dolegliwości. Zastosowanie probiotyków wydaje się być korzystne w profilaktyce, a nawet w redukcji objawów niektórych patologicznych stanów klinicznych poprzez zachowanie równowagi w mikroflorze jelitowej i wzmocnienie układu odpornościowego. W niniejszej pracy podjęto próbę omówienia znaczenia stosowania probiotyków w leczeniu i zabieganiu wybranym jednostkom chorobowym jak również bezpieczeństwa ich stosowania.

1. Wstęp

Poszczególne odcinki przewodu pokarmowego różnią się ilościowo i jakościowo składem mikrobiomu. Narządem z najliczniejszym i najbardziej aktywnym zespołem mikroorganizmów jest jelito grube. Szacuje się, że całkowita masa bakterii w jelicie wynosi 1,5 -2 kg zaś liczba ich gatunków oraz archeonów sięga 800-900. Wykazano, że w jelicie grubym występują w większości bakterie bezwzględnie beztlenowe tj.: *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Butyrivibrio*, *Clostridium*, *Eubacterium*, *Fusobacterium*, *Ruminococcus* oraz *Peptostreptococcus*. Ponadto stwierdzono obecność bakterii względnie beztlenowych i tlenowych tj.: pałeczki Gram-dodatnie *Lactobacillus*, Gram-ujemne pałeczki należące do rodziny *Enterobacteriaceae*, ziarniaki z rodzaju *Enterococcus* i *Streptococcus*, a także nieliczne ilości (10²–10⁴ komórek w 1 gramie kału) grzybów z rodzaju *Candida*. Stan eubiozy czyli prawidłowa struktura jakościowa i ilościowa mikroflory jelitowej wpływa na homeostazę, a także kształtuje odporność organizmu m.in. poprzez syntezę i metabolizm wielu związków chemicznych. Warto zaznaczyć, że niektóre gatunki lub rodzaje bakterii występujących w jelicie mogą mieć właściwości chorobotwórcze i konkurują z mikroorganizmami symbiotycznymi zarówno o substancje odżywcze jak i o miejsce adhezji do nabłonka jelitowego. Liczne doniesienia opisują związek zaburzeń mikroflory jelitowej (tzw. dysbiozy jelitowej) z występowaniem wielu jednostek chorobowych o podłożu metabolicznym, psychicznym, immunologicznym a także zaburzeń czynnościowych przewodu pokarmowego⁽¹⁴⁾. Niekorzystnie na mikroflorę jelitową wpływają głównie antybiotyki, niesteroidowe leki przeciwzapalne, inhibitory pompy protonowej, alkohol, niska zawartość błonnika oraz wysoka zawartość białka i tłuszczu w diecie, wysoko przetworzona żywność a także silny stres i zanieczyszczenia środowiska^(14,18). Dlatego istotne jest, aby przewagę ilościową zachowały mikroorganizmy wpływające korzystnie na procesy zachodzące w jelitach oraz prozdrowotnie na cały organizm. Wykazano, że przyjmowanie

przez pacjentów niektórych szczepów probiotycznych może chronić ich przed infekcjami powodowanymi przez drobnoustroje patogenne⁽¹⁴⁾. Istotne jest aby ordynować bezpieczne i przebadane preparaty indywidualnie dla każdego pacjenta z uwzględnieniem choroby zasadniczej, przyjmowanych leków oraz najlepiej w oparciu o ilościowe i jakościowe badania kału (np. badanie mikrobioty wskaźnikowej).

2. Definicja i właściwości probiotyków

Probiotyki (gr. *pro bios* – dla życia) wg Organizacji Narodów Zjednoczonych do spraw Wyżywienia i Rolnictwa (FAO) oraz Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) definiowane są jako żywe niepatogenne mikroorganizmy, które podawane w odpowiednich ilościach (co najmniej 10^6 CFU/g) przynoszą korzyści zdrowotne gospodarzowi^(1,2,10,11,15,21). Probiotyczne szczepy bakterii muszą być odporne na niskie pH oraz kwasy żółciowe, a także w momencie ich przyjmowania nie mogą stwarzać ryzyka dla gospodarza⁽¹⁵⁾. Za bezpieczne uznaje się probiotyki umieszczone na liście kwalifikowanego domniemanego bezpieczeństwa (QPS), w której uwzględniono takie szczepy bakterii jak np.: *Lactobacillus*, *Bifidobacteria*, *Bacillus*, *Lactococcus*, *Leuconostoc*, *Propionibacterium*, *Pediococcus*, niektóre *Streptococcus* (*Streptococcus thermophilus*) a także drożdże *Saccharomyces boulardii*^(1,2,6,9). Agencja Żywności i Leków (FDA) zaleca badania bezpieczeństwa bakterii probiotycznych poprzez ocenę ich toksyczności, dodatkowych właściwości metabolicznych, oporności na antybiotyki oraz zdolności unieczynnienia kwasów żółciowych⁽¹⁵⁾. Wpływ probiotyków na poprawę równowagi mikrobiologicznej w jelitach możliwy jest dzięki szczególnym ich właściwościom takim jak odporność na kwas solny, sok trzustkowy, żółć a także zdolność adhezji do komórek nabłonka jelit (efekt barierowy)^(1,3,11). Najliczniejszą grupę bakterii bytujących w jelicie grubym powinny stanowić bakterie o właściwościach ochronnych tj.: *L. spp.*, *Bifidobacterium ssp.* oraz *Bacterioides ssp.*⁽¹⁴⁾. Bakterie te na drodze fermentacji mlekowej syntezują kwasy organiczne w tym m.in. kwas mlekowy, który dzięki temu, że utrzymuje lekko kwaśne pH hamuje rozwój bakterii chorobotwórczych^(11,14). Dodatkowo bakterie ochronne mikroflory jelitowej konkurują z patogenami o miejsce przylegania do nabłonka jelitowego i składniki odżywcze^(1,14). Pałeczki *Lactobacillus* wytwarzają nadtlenuk wodoru i kwas mlekowy, które aktywnie hamują rozwój patogenów^(11,14). W procesach fermentacyjnych powstają także krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe tj.: kwas masłowy, kwas propionowy oraz kwas octowy⁽¹⁴⁾. Związki te są regulatorami wielu procesów fizjologicznych takich jak np.: indukcja komórek T w okrężnicy (maślan), acetylacja histonów (octan) oraz adipoliza (octan i propronian)⁽²⁵⁾. Kwas masłowy z powodu małej stabilności chemicznej przekształca się w maślan, który wspomaga prawidłową funkcję barierową jelit z uwagi na działanie przeciwzapalne, regeneracyjne i odżywcze dla komórek nabłonka jelitowego. Ponadto wykazano, że kwas masłowy poprawia motorykę jelit i wpływa korzystnie na wzrost kosmków jelitowych. Co więcej stwierdzono, że związek ten indukuje apoptozę oraz hamuje rozwój komórek nowotworowych jelita grubego. Największą zdolność produkcyjną maślanu posiadają przedstawiciele rodzajów *Clostridium* i *Butyrivibrio*, a także *Faecalibacterium prausnitzii*⁽¹⁴⁾.

Modulacja wrodzonej odporności przez niektóre probiotyczne szczepy bakterii wynika z ich działania przeciwzapalnego oraz immunostymulującego. Działanie przeciwzapalne

związane jest m.in. z ich wpływem na sygnalizację szlaku TLR4/TLR2/MyD88/NFκB. Ponadto wykazano wpływ niektórych probiotyków na zmiany w inflamasonie NLRP3-potencjalnym czynnikiem indukującym oraz podtrzymującym stan zapalny w nieswoistych chorobach zapalnych jelit⁽³⁾. Niektóre gatunki bakterii jelitowych stymulują komórki tkanki limfatycznej związanej z jelitem (GALT), które wchodzą w skład układu odpornościowego błon śluzowych (MALT). Przykładowo niepatogenne szczepy *Escherichia coli* dzięki obecności lipopolisacharydu w błonie komórkowej, aktywują komórki GALT do syntezy czynników przeciwdrobnoustrojowych i dojrzewania komórek dendrytycznych⁽¹⁴⁾. Niektóre probiotyki (np. *L. rhamnosus GG*) są w stanie indukować odpowiedź immunologiczną typu 1 poprzez zmniejszenie ekspresji i aktywacji markerów stanów zapalnych na monocytach i makrofagach oraz poprzez zwiększenie produkcji: TNF-α, IL-10, IL-12 w makrofagach. Ponadto szczep ten hamuje produkcję prozapalnych cytokin IL-2, IL-4, IL-10 w komórkach dendrytycznych⁽¹¹⁾ oraz odpowiedź zapalną limfocytów TH1⁽¹⁾. Niektóre probiotyki (np. bakterie z rodzaju *Enterococcus*) indukują wydzielanie IgA przez komórki plazmatyczne blaszki właściwej błony śluzowej przewodu pokarmowego^(1,14) oraz aktywność limfocytów T regulatorowych CD4+ i CD8+⁽¹⁾. IgA posiada zdolność aglutynacji i opłaszczania drobnoustrojów, neutralizuje toksyny bakteryjne oraz stanowi podstawowy element nieswoistej odporności śluzówkowej, który uniemożliwia adhezję komórek patogenów np. bakterii, grzybów i wirusów do nabłonka błon śluzowych⁽¹⁴⁾. Należy pamiętać, że mechanizmy działania probiotyków są złożone⁽⁴⁾, a skuteczność ich działania może być zależna od zastosowanego gatunku i liczebności w przyjmowanym preparacie zaś czas trwania terapii zależeć powinien od wskazania klinicznego⁽¹²⁾.

3. Zastosowanie probiotyków w terapii wybranych jednostek chorobowych

3.1. Znaczenie probiotyków w dolegliwościach żołądkowo- jelitowych

3.1.1. Biegunka poantybiotykowa, biegunka podróźnych, biegunka zakaźna

Stosowanie antybiotyków przyczynia się do rozregulowania prawidłowej mikroflory jelitowej i związane jest z przyrostem potencjalnie toksycznych i patogennych mikroorganizmów⁽¹¹⁾. W zapobieganiu biegunce poantybiotykowej rekomenduje się stosowanie *L. rhamnosus GG*^(1,11), *Enterococcus faecium* (szczep SF68)⁽¹⁾ oraz *Saccharomyces boulardii* (wariant CNCM I-1079)^(1,11). Metaanaliza uwzględniająca dane z 17 badań, w których łącznie wzięło udział 3631 pacjentów wykazała, że stosowanie probiotyków zwłaszcza *L. rhamnosus GG* i *Saccharomyces boulardii* zmniejsza ryzyko biegunki poantybiotykowej o 51 %⁽¹¹⁾. Również metaanaliza 23 badań z udziałem 3938 dzieci wykazała, że u dzieci leczonych probiotykami (*L. rhamnosus* lub *Saccharomyces boulardii*) ryzyko wystąpienia biegunki poantybiotykowej było mniejsze niż w grupie kontrolnej⁽¹²⁾.

W zapobieganiu i leczeniu biegunki podróźnych zaleca się stosowanie *Bifidobacterium Rosell-175*, *Lactobacillus Rosell-52*, i *Lactobacillus Rosell-11*. Należy podkreślić, że powszechnie stosowany szczep *L. acidophilus LB* wykazuje niską skuteczność w biegunkach związanych z przyjmowaniem antybiotyków jak również w biegunkach

podróżnych ⁽¹⁾. W celu zapobiegania występowaniu biegunce podróżnych stosowanie probiotyków należy rozpocząć na 2 dni przed podróżą i kontynuować w trakcie jej trwania ⁽¹²⁾.

Wykazano, że probiotyki są skuteczne także w ostrej biegunce zakaźnej o etiologii bakteryjnej. W metaanalizie opartej na 63 randomizowanych badaniach obejmujących 8014 pacjentów w tym niemowlęta, dzieci oraz dorosłych z ostrą biegunką infekcyjną wykazano, że przyjmowanie probiotyków znacznie skróciło średni czas trwania biegunki oraz zmniejszyło liczbę oddawanych stolców. Udowodniono również że przyjmowanie szczepu *L. reuteri* znacząco skraca czas trwania biegunki u dzieci ⁽¹²⁾. Wykazano, że szczepy *Lactobacillus* są skuteczne wobec takich patogenów jak *Clostridium difficile* i *Escherichia coli*, które są przyczyną stanów zapalnych żołądka i jelit ⁽¹⁾. Stosowanie *L. casei* (431 strain) przyspiesza rekonwalescencję u dzieci po przebytej biegunce oraz wzmacnia odpowiedź immunologiczną. Z kolei *Streptococcus thermophilus* i *Bifidobacterium bifidum* (szczep TH-4+ BB12) zastosowane u dzieci minimalizują ryzyko wystąpienia biegunki rotawirusowej ⁽¹⁾ zaś stosowanie *L. rhamnosus* GG wykazało skuteczność w zapobieganiu biegunce u dzieci z grupy ryzyka oraz skracało czas jej trwania ⁽¹¹⁾.

3.1.2. Biegunka związana z *Clostridium difficile* i rzekomobłoniaste zapalenie jelit

Czynnikiem etiologicznym rzekomobłoniastego zapalenia jelit są toksyny wytwarzane przez bakterię *Clostridium difficile*. Większość pacjentów z zakażeniem *Clostridium difficile* stanowią osoby po długotrwałej antybiotykoterapii ⁽¹⁾. Wykazano, że jedną z funkcji mikroflory jelitowej, która została zaburzona przez antybiotyki jest wtórny metabolizm kwasów żółciowych, który odgrywa znaczącą rolę w ochronie przed zakażeniem *Clostridium difficile* ⁽²²⁾. Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Mikrobiologii Klinicznej i Chorób Zakaźnych (ESCMID) z roku 2009 dotyczące leczenia zakażenia *Clostridium* wymieniają obok antybiotykoterapii podawanie probiotyków takich jak: *Saccharomyces boulardii* i *Lactobacillus spp.* ⁽¹⁾. Metaanaliza przeprowadzona w oparciu o 31 badań, w których udział wzięło 8672 pacjentów wykazała, że stosowanie probiotyków zmniejsza częstość występowania biegunki związanej z *Clostridium difficile* o 60% ⁽¹¹⁾. Jednak najnowsze badania wskazują, że stosowanie probiotyków w terapii uzupełniającej leczenie zakażenia *Clostridium* zwiększa śmiertelność pacjentów z powodu okluzyjnego niedokrwienia kreski. W związku z tym obecne wytyczne Europejskiego Towarzystwa Mikrobiologii Klinicznej i Chorób Zakaźnych (ESCMID) oraz Amerykańskiego Towarzystwa Chorób Zakaźnych (IDSA) nie zalecają stosowania probiotyków jako terapii wspomagającej w leczeniu zakażenia *Clostridium* ⁽¹⁾. U pacjentów z nawracającym zakażeniem *Clostridium difficile* jako strategię terapeutyczną odbudowy mikrobiomu można rozważyć przeszczepienie mikroflory jelitowej (FMT) ⁽²²⁾.

3.2. Znaczenie probiotyków w chorobach alergicznych

Alergie wynikają z zaostrej reakcji nadwrażliwości układu odpornościowego na nieszkodliwe czynniki wyzwalające tzw. alergeny. Istnieją przesłanki sugerujące, że mechanizmy nadwrażliwości układu immunologicznego modulowane są przez mikroflorę jelitową, a dysbakteriozę uznaje się za czynnik zaburzający te mechanizmy ⁽¹⁾. Wykazano, że

we florze jelitowej u dzieci z alergiami występuje zwiększona liczebność bakterii *Clostridium*, zaś poziom liczebny bakterii *Bifidobacterium* jest obniżony. Z kolei we florze jelitowej dzieci niealergicznym częściej występują bakterie *Bifidobacterium* i *Lactobacillus*. Istnieje coraz więcej przesłanek podkreślających kluczową rolę niemowlęcej kolonizacji jelit w rozwoju układu immunologicznego. W związku z tym możliwość jej modyfikacji poprzez stosowanie probiotyków w dzieciństwie może odgrywać istotną rolę w prewencji rozwoju chorób atopowych. Badania nad leczeniem alergii pokarmowych i atopowych sugerują, że atopowe zapalenie skóry może być związane z nieprawidłowo funkcjonującą barierą błony śluzowej jelita⁽¹¹⁾. Wykazano, że profilaktyczne stosowanie probiotyków (*Lactobacillus* wraz z *Bifidobacterium*) zapobiega występowaniu atopowego zapalenia skóry, zwłaszcza jeżeli probiotyki podawane są w okresie prenatalnym i postnatalnym w grupach wysokiego ryzyka. W leczeniu atopowego zapalenia skóry u dzieci zastosowanie znalazły takie probiotyki jak: *L. salivarius* (szczep LS01), *L. paracasei* i *L. fermentum*. Z kolei *L. casei* zmniejsza nasilenie objawów oraz ich częstotliwość u dzieci z alergią na roztocza⁽¹⁾. W badaniu, w którym udział wzięły 62 kobiety w ciąży wykazano, że podawanie *L. rhamnosus* GG w dawce 2×10^{10} CFU zwiększa immunoprotekcyjne właściwości mleka kobiecego, co oceniono na podstawie ilości transformującego czynnika wzrostu $\beta 2$ (TGF- $\beta 2$). W metaanalizie badań przeprowadzonych z udziałem 4755 niemowląt wykazano, że podawanie probiotyków zmniejsza wartość ryzyka względnego dla egzemy. Z kolei w tej samej grupie badanych nie stwierdzono wpływu stosowania probiotyków na ryzyko rozwoju astmy, nieżytu spojówek, nieżytu nosa i świszczącego oddechu⁽¹¹⁾. W badaniu przeprowadzonym przez Wickensa i wsp. suplementację *L. rhamnosus* HN001 oceniono jako korzystną dla egzemy oraz bez istotnego znaczenia w przypadku alergicznego nieżytu nosa⁽²⁷⁾. Inne badania wykazały z kolei, że w terapii alergicznego nieżytu nosa korzystne jest podawanie probiotyków z rodzaju *Lactobacillus* (np. *L. acidophilus*, *L. gasseri*, *L. Paracasei*, *L. casei*, *L. rhamnosus*, *L. johnsonii* EMI) oraz *Bifidobacterium lactis* NCC2818⁽¹⁾. Przeciwnie w badaniu przeprowadzonym na 22454 pacjentach nie potwierdzono pozytywnego wpływu przyjmowania probiotyków w prewencji alergicznego nieżytu nosa⁽²⁷⁾. Dane te sugerują, że wpływ zażywania probiotyków na występowanie nieżytu nosa nie jest jednoznaczny i wymagane są dalsze badania w celu ustalenia ich skuteczności.

3.3. Znaczenie probiotyków w chorobach psychicznych

Wzrost zainteresowania stosowaniem probiotyków w leczeniu i profilaktyce chorób neurologicznych i psychicznych, związany jest z wynikami badań potwierdzającymi istnienie zależności między mikroflorą jelitową a mózgiem (oś mikrobiota- jelito- mózg)^(1,25). Mikrobiom wytwarza neuroaktywne cząsteczki, takie jak tryptamina, 5-hydroksytryptamina (serotonina, 5-HT), kwas gamma-aminomasłowy (GABA), norepinefryna (NE), dopamina (DA), acetylocholina, L-dopa i histamina. Dysbioza jelit wiąże się nie tylko z ograniczeniem wytwarzania tych substancji ale powoduje również zwiększenie produkcji cytokin prozapalnych, które mogą wpływać na oś podwzgórze-przysadka-nadnercza i przyczyniać się do rozwoju chorób psychicznych⁽²⁵⁾. Wykazano, że spożycie *L. rhamnosus* reguluje transkrypcję receptora dla kwasu γ -aminomasłowego (GABA), a przez to pośrednio zachowania emocjonalne. GABA przekazuje sygnały z jelita do mózgu przez nerw jelitowy.

W kohortowym badaniu dzieci z zaburzeniami ze spektrum autyzmu leczonych przez 2 miesiące probiotycznym szczepem *L. acidophilus Rosell-11* zaobserwowano poprawę komunikacji, zachowania i koncentracji ⁽¹⁾. Z pośród chorób psychicznych korzystny wpływ probiotyków zaobserwowano między innymi u pacjentów z objawami depresyjnymi ⁽²⁵⁾. W kontrolowanym podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu przeprowadzonym w 2016 roku na grupie 40 pacjentów z rozpoznaniem ciężkich zaburzeń depresyjnych zaobserwowano znaczące zmniejszenie ilości punktów w skali depresji Becka (BDI) po 8 tygodniach przyjmowania szczepów probiotycznych tj: *L. acidophilus* (2×10^9 CFU/g), *L. casei* (2×10^9 CFU/g) i *Bifidobacterium bifidum* (2×10^9 CFU/g) w porównaniu z placebo. Ponadto u pacjentów tych zaobserwowano spadek stężenia insuliny w surowicy. Mechanizm dzięki któremu probiotyki wpływają korzystnie na markery metabolizmu insuliny można przypisać wzrostowi liczby limfocytów T w wątrobie oraz zmniejszeniu stanu zapalnego. Z kolei wpływ probiotyków na łagodzenie objawów depresji może wynikać ze wzrostu poziomu tryptofanu w osoczu, zmniejszenia stężenia dopaminy w korze migdałowej oraz metabolitu serotoniny w korze czołowej ⁽²⁰⁾. W otwartym badaniu pilotażowym przeprowadzonym na grupie 10 pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi zaobserwowano znacząco poprawę w zakresie afektywnych objawów klinicznych już po 4 tygodniach przyjmowania *L. helveticus R0052* i *Bifidobacterium longum R0175* w dawce 3×10^9 CFU raz na dobę. Z kolei poprawa subiektywnej jakości snu przy pomocy probiotyków wymagała stosowania ich ponad 8 tygodni ⁽¹⁹⁾. Nie stwierdzono korzystnego wpływu suplementacji probiotyków w innych chorobach psychicznych takich jak schizofrenia czy zaburzenia lękowe ⁽²⁵⁾. Kuracje zaburzeń depresyjnych probiotykami nadal powinny stanowić cel badań w szczególności w populacji pacjentów, dla których leki przeciwdepresyjne z różnych przyczyn nie są zalecane jak np. u dzieci, kobiet w ciąży oraz karmiących a także u osób nietolerujących klasycznej farmakoterapii z uwagi na jej działania niepożądane.

3.4. Znaczenie probiotyków w chorobach metabolicznych - cukrzyca

Choroby metaboliczne obejmujące m.in.: otyłość, cukrzycę, hipercholesterolemię obniżają jakość życia oraz są przyczyną milionów zgonów rocznie ⁽⁸⁾. Najnowsze badania wskazują, że zaburzenia jakościowe i ilościowe flory jelitowej mogą istotnie wpływać na rozwój zaburzeń metabolicznych ⁽¹⁷⁾. Mikroflora jelitowa reguluje metabolizm człowieka poprzez udział w wielu procesach enzymatycznych. Stwierdzono, że jednym z mechanizmów, dzięki którym niewłaściwa mikroflora jelitowa determinuje powstawanie zaburzeń metabolicznych jest zwiększona przepuszczalność ścian jelit dla lipopolisacharydów bakteryjnych w odpowiedzi na spożywanie produktów wysokotłuszczowych. Lipopolisacharydy są elementami ściany komórkowej bakterii wchodzących w skład mikroflory jelitowej o właściwościach prozapalnych, które mogą doprowadzić do pojawienia się stanu zapalnego towarzyszącego cukrzycy typu II ^(17,18). Cukrzyca typu II jest chorobą cywilizacyjną, którą cechuje przewlekła hiperglikemia, mogąca wynikać z insulinooporności, a także ze zmniejszonej produkcji insuliny przez komórki beta trzustki. Badania sugerują, że oprócz czynników genetycznych i środowiskowych w patogenezie cukrzycy typu II pewną rolę odgrywać mogą zmiany w składzie mikrobiomu jelitowego ⁽¹⁸⁾, w szczególności spadek liczby bakterii produkujących maślan, a także *Firmicutes* i *Clostridium* ^(8,16). Niektóre gatunki

Lactobacillus i *Bifidobacterium* mogą zapobiegać rozwojowi cukrzycy typu II oraz łagodzić jej ciężki przebieg, co potwierdzono w badaniach na zwierzętach. Metaanaliza 12 badań randomizowanych wykazała, że bakterie kwasu mlekowego poprawiają poziom hemoglobiny glikolowanej oraz glukozy u pacjentów z cukrzycą typu II. Może być to związane z działaniem antyoksydacyjnym oraz modulującym stan zapalny ⁽¹⁾. Suplementacja *L. acidophilus* PTCC 1643 w ilości 10⁸ CFU na dzień przez 3 miesiące powodowała wzrost ilości enzymów antyoksydacyjnych u osób z cukrzycą typu II w porównaniu z grupą kontrolną ⁽²⁶⁾. Obserwowana redukcja poziomu glukozy we krwi może być także związana z nagromadzeniem kwasu mlekowego w jelicie, a przez to zmniejszonym wychwytem glukozy, a także hamowaniem przez probiotyki produkcji prozapalnych cytokin uszkadzających trzustkę. Przegląd systematyczny randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych przeprowadzony przez Tenorio-Jiménez i wsp. wykazał, że spożycie probiotyków (np. *L. plantarum* TENSIA) wpływa korzystnie na wskaźnik masy ciała BMI, ciśnienie krwi, profil lipidowy i metabolizm glukozy (np. *L. plantarum*, *L. acidophilus* La5, *Bifidobacterium lactis* Bb12) a także w przypadku *Bifidobacterium lactis* HN019, obniża poziom biomarkerów stanu zapalnego tj. trombomoduliny, interleukiny-6. Mimo to autorzy przeprowadzonej analizy wnioskują, że przyjmowanie probiotyków u pacjentów z zespołem metabolicznym może zapewnić jedynie niewielką poprawę niektórych objawów klinicznych charakterystycznych dla tego schorzenia, która wydaje się być marginalna w porównaniu z wpływem zdrowego stylu życia i farmakoterapii oraz klinicznie nieistotna ⁽¹⁶⁾. Dlatego potrzebne są dalsze badania funkcji mikroflory jelitowej i jej potencjalnego udziału w patogenezie cukrzycy typu II ⁽¹⁸⁾.

3.5. Znaczenie probiotyków w chorobach nowotworowych

Poznanie roli mikrobiomu jelitowego w chorobach nowotworowych stanowi cel licznych badań. Dotychczas skuteczność probiotyków w leczeniu nowotworów przewodu pokarmowego była badana głównie *in vitro* oraz na modelach zwierzęcych. Niektóre badania dowodzą, że probiotyki posiadają: właściwości proapoptotyczne (*L. kasei*, *Bifidobacterium longum*, *L. acidophilus*) i antyproliferacyjne przeciw nowotworom przewodu pokarmowego. Podobne działanie zaobserwowano w badaniach na komórkach raka żołądka i raka okrężnicy w przypadku zastosowania szczepów: *L. rhamnosus* GG, *L. paracasei* IMPC2.1, *L. acidophilus* 606- LGG i *Bifidobacterium animalis* subsp. *lacti*. Aktywność przeciwnowotworową wykazano także dla *Bacillus polyfermenticus* i *L. acidophilus* NCFB 174 ⁽¹⁾. Z kolei badania przeprowadzone na mysim modelu raka okrężnicy wykazały, że szczep *L. plantarum* YYC-3 może zapobiegać występowaniu wczesnego raka jelita grubego ⁽⁷⁾.

4. Bezpieczeństwo stosowania probiotyków

Zgodnie z wytycznymi FAO/WHO dotyczącymi oceny bezpieczeństwa stosowania probiotyków stwierdzono, że ich przyjmowanie może wywoływać teoretycznie cztery rodzaje skutków ubocznych: szkodliwa aktywność metaboliczna, infekcje ogólnoustrojowe, nadmierna stymulacja układu immunologicznego u osób immunoniekompetentnych oraz translokacja genów ^(5,6,10,15). Najbardziej narażone na niepożądane działania probiotyków są

osoby z nieszczelnymi jelitami, z obniżoną odpornością (np. osoby z chorobą nowotworową, AIDS, po przeszczepach)^(6,21). Z powodu upośledzonej bariery jelitowej, niedojrzałości jelit u wcześniaków, bądź immunosupresji może dochodzić do translokacji bakteryjnej z przewodu pokarmowego do miejsc pozajelitowych. Translokacja probiotyczna może prowadzić do ogólnoustrojowych infekcji (np. zapalenie wsierdza, sepsa, ropień wewnątrzbrzuszy, infekcje oportunistyczne)⁽⁶⁾. Jako infekcję ogólnoustrojową opisano fungemię po zastosowaniu *Saccharomyces cerevisiae* lub *S. boulardi*^(15,5,23). Wysoki potencjał do translokacji przypisuje się także pałeczkom kwasu mlekowego *L. rhamnosus*⁽⁶⁾. Opisano przypadki bakteriemii związanej z *L. acidophilus*, *L. casei* oraz *L. rhamnosus GG*, a także przypadki jawnej sepsy po stosowaniu *Bifidobacterium breve*, *Bacillus subtilis*, *L. rhamnosus GG*^(15,23). Co więcej dostępne są dane wskazujące na związek występowania ropni i zapalenia wsierdza z stosowaniem *Lactobacillus* spp. (*L. rhamnosus*, *L. casei*, *L. acidophilus*, *L. jensenii*, *L. plantarum* i *L. paracasei*)^(15,6). Zapalenie wsierdza spowodowane infekcją *Lactobacillus* jest rzadkim, ale poważnym stanem klinicznym charakteryzującym się śmiertelnością na poziomie 30%. Jako potencjalnie patogenne właściwości szczepu *Lactobacillus* wymienia się ich zdolność do tworzenia kompleksów ze składnikami krwi (np. fibrynogenem, kolagenami typu V i I oraz fibronektyną), wpływ na agregację płytek krwi oraz na nadmierną produkcję enzymów takich jak proteazy i glikozydazy. Najbardziej narażoną grupą pacjentów na rozwój zapalenia wsierdza w wyniku infekcji *Lactobacillus* są osoby z upośledzoną odpornością, chorobami serca, infekcjami zębów, po długotrwałej antybiotykoterapii oraz przebyłym zabiegu operacyjnym⁽⁶⁾. Szczepy probiotyków (jako bakterie przejściowe) mogą również przenosić geny oporności na antybiotyki pośrednio lub bezpośrednio do mikroflory bytującej w jelitach^(6,21,23). Proces przenoszenia genów oporności na antybiotyki może zachodzić także w odwrotnym kierunku tzn. z patogennych bakterii jelitowych na probiotyki⁽⁶⁾. Bakterie kwasu mlekowego zawierają plazmidy, które posiadają geny oporności na erytromycynę, tetracyklinę, linkozamidy, chloramfenikol, steptomycynę i streptograminę^(15,23). Badania wykazały, że *L. acidophilus* oraz *E. faecium* (szczep SF68) mogą być odbiorcami klastra genów oporności na wankomycynę (fenotyp vanA). Oporność na wankomycynę i erytromycynę wykazano w przypadku szczepów *L. paracasei* zaś szczepy *Pediococcus* oraz *Leuconostoc* posiadają oporność na wankomycynę, która przekazana została prawdopodobnie przez bakterie chorobotwórcze: *Enterococcus faecalis* oraz *Staphylococcus aureus*⁽¹⁰⁾. Ponadto preparaty zawierające enterokoki mogą być potencjalnym odbiorcą genów oporności na glikopeptydy, co stanowi potencjalne zagrożenie dla zdrowia osób je przyjmujących⁽¹⁾. Kolejną obawą wynikającą z przyjmowania probiotyków jest ich wpływ na szlaki metaboliczne^(6,10) co może przyczynić się do rozwoju takich chorób jak otyłość czy cukrzyca⁽⁶⁾. Opisano przypadki pacjentów z zapaleniem trzustki, u których zaobserwowano wzrost śmiertelności po stosowaniu probiotyków jako skutek pogłębienia niedotlenienia śluzówki jelita w wyniku wzrostu zapotrzebowania na tlen^(15,23). Ponadto opublikowano badania opisujące przypadki występowania kwasicy D-mleczanowej u pacjentów z zespołem krótkiego jelita, u których stosowano probiotyki, zwłaszcza *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*^(5,15). Kwas mlekowy uznano za czynnik wywołujący objawy neurologiczne takie jak np. zamglenie mózgu^(5,21). Wykazano, że niektóre bakterie kwasu mlekowego stosowane w fermentacji spożywczej wytwarzają aminy biogenne (np. histamina, tyramina, kadaweryna, agmatyna, putrescyna), które są neuroprzekaznikami i mediatorami immunologicznymi. Związki te

u osób wrażliwych mogą zwiększać lub zmieszać przepływ krwi do OUN i powodować bóle głowy^(5,6,10). Z kolei bakterie proteolityczne do których należą m.in. szczepy *Escherichia coli*, tak zwane biovare (nieposiadające właściwości immunostymulujących) i *Clostridium* spp. metabolizują niebiałkowe związki azotowe oraz białka, które zwłaszcza w podwyższonym pH w jelicie, są przekształcane w związki (np. amoniak, skatol, indol) które mogą być toksyczne dla komórek wątroby i nabłonka⁽¹⁴⁾. Inne badania wskazują, że do działań niepożądanych probiotyków należy zaliczyć zwiększone ryzyko wystąpienia: alergicznego nieżytu nosa, poważnych stanów astmatycznych, zapalenia oskrzeli oraz alergii atopowych⁽⁶⁾. Co więcej wykazano, że probiotyki wydzielają enzym, który został opisany jako nowy potencjalny czynnik środowiskowy indukujący celiakię. Ponadto w ostatnich latach pojawiły się badania potwierdzające, że probiotyki zaburzają proces poantybiotykowej odbudowy mikrobiomu błony śluzowej jelit^(21, 22). Warto, także zaznaczyć, że probiotyki posiadają zdolność do zmiany farmakokinetyki i aktywności niektórych leków. Wykazano, że szczepy probiotyczne posiadające aktywność azoreduktazy takie jak np. *L. acidophilus* L10, *Bifidobacterium lactis* B94 i *Streptococcus salivarius* K12 zwiększają metabolizm sulfasalazyny. Z kolei w badaniach przeprowadzonych na szczurach szczep *E. coli* Nissle 1917 (EcN) wpływał na wchłanianie amidaronu powodując wzrost jego stężenia w osoczu o 43%⁽²⁴⁾. Dlatego potrzebne są kolejne badania ukierunkowane na ocenę wpływu mikrobiomu na farmakokinetykę leków.

5. Podsumowanie

W ostatnich latach obserwujemy wyraźny wzrost spożycia probiotyków w celu złagodzenia pewnych zaburzeń klinicznych powiązanych głównie z dysbakteriozą. Większość dostępnych na rynku preparatów probiotycznych posiada status suplementu diety w związku z czym traktowana jest jako żywność. Uważane do tej pory za bezpiecznie i przynoszące korzyści zdrowotne (GRAS) probiotyczne szczepy bakterii, stały się tematem wielu rozważań i analiz opisujących ich możliwe działania niepożądane oraz negatywny wpływ na ludzkie zdrowie. Skuteczność ich działania zależy bowiem od gatunku, zastosowanej dawki a także wskazania klinicznego i stanu zdrowia pacjenta. Dobrą tolerancję probiotyków potwierdzono w populacji zdrowych ludzi, u których niekorzystne działania niepożądane występowały rzadko i kwalifikowane były jako łagodne (np. wzdęcia, bóle brzucha). Ciężkie oraz zagrażające życiu działania niepożądane obserwowane były w populacji ludzi z określonymi stanami chorobowymi. Proces oceny bezpieczeństwa stosowania probiotyków powinien być przeprowadzany w kontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem ludzi, w którym uwzględniono identyfikację wykorzystywanego probiotyku, cel oraz sposób jego podawania, a także ocenę stanu zdrowia pacjenta. FDA zaleca również konieczność przeprowadzania badań na zwierzętach immunoniekompetentnych celem oceny ryzyka działań niepożądanych w grupie chorych z niedoborami odporności. Ponadto istotne jest także badanie wpływu mikrobiomu jelitowego na farmakokinetykę przyjmowanych przez pacjenta leków. Obecnie trudno jest jednoznacznie odpowiedzieć na pytanie czy stosowanie probiotyków jest korzystne dla zdrowia z uwagi na często niespójne, niejednoznaczne i sprzeczne wyniki metaanaliz. Dlatego mając na uwadze potencjalne zagrożenie zdrowia wynikające ze stosowania probiotyków należy przyjmować je w postaci produktów leczniczych tylko

w sytuacjach klinicznych, w których ich skuteczność i bezpieczeństwo stosowania zostało potwierdzone rzetelnymi badaniami.

Bibliografia:

1. Stavropoulou, E., & Bezirtzoglou, E. (2020). Probiotics in medicine: a long debate. *Frontiers in Immunology*, *11*, 2192.
2. LeBegue, C. E., Love, B. L., & Wyatt, M. D. (2020). Microbes as drugs: the potential of pharmabiotics. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, *40*(2), 102-106.
3. Halloran, K., & Underwood, M. A. (2019). Probiotic mechanisms of action. *Early human development*, *135*, 58-65.
4. Wilkins, T., & Sequoia, J. (2017). Probiotics for gastrointestinal conditions: a summary of the evidence. *American family physician*, *96*(3), 170-178.
5. Pace, F., Macchini, F., & Castagna, V. M. (2020). Safety of probiotics in humans: A dark side revealed? *Digestive and Liver Disease*, *52*(9), 981-985.
6. Kothari, D., Patel, S., & Kim, S. K. (2019). Probiotic supplements might not be universally-effective and safe: A review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, *111*, 537-547.
7. Yue, Y., Ye, K., Lu, J., Wang, X., Zhang, S., Liu, L., ... & Lv, J. (2020). Probiotic strain *Lactobacillus plantarum* YYC-3 prevents colon cancer in mice by regulating the tumour microenvironment. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, *127*, 110159.
8. Sivamaruthi, B. S., Fern, L. A., Hji, D. S. N. R. P., & Chaiyasut, C. (2020). The influence of probiotics on bile acids in diseases and aging. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, *128*, 110310.
9. Updated list of QPS status recommended biological agents in support of EFSA risk assessments <https://doi.org/10.5281/zenodo.1146566> EFSA Journal 2021;19(7):6689
10. Sionek, B., & Kołożyn-Krajewska, D. (2019). Bezpieczeństwo stosowania probiotyków przez ludzi. *ŻYWNOŚĆ-Nauka Technologia Jakość*, *26*(3 (120)).
11. Capurso, L. (2019). Thirty years of *Lactobacillus rhamnosus* GG: a review. *Journal of clinical gastroenterology*, *53*, S1-S41.
12. Wilkins, T., & Sequoia, J. (2017). Probiotics for gastrointestinal conditions: a summary of the evidence. *American family physician*, *96* (3), 170-178.
13. Dworzański, T., Fornal, R., Koźba, Ł., Celiński, K., & Dworzańska, E. (2018). Rola mikrobioty jelitowej w zespole jelita nadwrażliwego. *Advances in Hygiene & Experimental Medicine/Postepy Higieny i Medycyny Doswiadczalnej*, *72*.
14. Gałęcka, M., Basińska, A. M., & Bartnicka, A. (2018). Znaczenie mikrobioty jelitowej w kształtowaniu zdrowia człowieka—implikacje w praktyce lekarza rodzinnego. In *Forum Medycyny Rodzinnej* (Vol. 12, No. 2, pp. 50-59).
15. Wanke- Rytt, M. Probiotyki- za i przeciw. Aktualności Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków. Numer 1/2015
16. Tenorio-Jiménez, C., Martínez-Ramírez, M. J., Gil, Á., & Gómez-Llorente, C. (2020). Effects of probiotics on metabolic syndrome: A systematic review of randomized clinical trials. *Nutrients*, *12*(1), 124.

17. Chwalba, A., & Otto-Buczowska, E. (2018). Udział flory jelitowej w patogenezie cukrzycy. *Varia Medica*, 2(1), 1-5.
18. Majewska, K., Smolarek, I., & Jablecka, A. (2017). Mikroflora przewodu pokarmowego i jej rola w patogenezie cukrzycy typu 2. *Farmacja Współczesna*, 10, 158-162.
19. Wallace, C. J., & Milev, R. V. (2021). The efficacy, safety, and tolerability of probiotics on depression: Clinical results from an open-label pilot study. *Frontiers in Psychiatry*, 12, 132.
20. Akkasheh, G., Kashani-Poor, Z., Tajabadi-Ebrahimi, M., Jafari, P., Akbari, H., Taghizadeh, M., ... & Esmailzadeh, A. (2016). Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition*, 32(3), 315-320.
21. Lerner, A., Shoenfeld, Y., & Matthias, T. (2019). Probiotics: if it does not help it does not do any harm. Really?. *Microorganisms*, 7(4), 104.
22. Khoruts, A. (2018). Targeting the microbiome: from probiotics to fecal microbiota transplantation. *Genome medicine*, 10(1), 1-3.
23. Sotoudegan, F., Daniali, M., Hassani, S., Nikfar, S., & Abdollahi, M. (2019). Reappraisal of probiotics' safety in human. *Food and Chemical Toxicology*, 129, 22-29.
24. Flowers, S. A., Bhat, S., & Lee, J. C. (2020). Potential implications of gut microbiota in drug pharmacokinetics and bioavailability. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 40(7), 704-712.
25. Zagórska, A., Marcinkowska, M., Jamrozik, M., Wiśniowska, B., & Paśko, P. (2020). From probiotics to psychobiotics—the gut-brain axis in psychiatric disorders. *Beneficial Microbes*, 11(8), 717-732.
26. Mirmiranpour, H., Huseini, H. F., Derakhshanian, H., Khodaii, Z., & Tavakoli-Far, B. (2020). Effects of probiotic, cinnamon, and synbiotic supplementation on glycemic control and antioxidant status in people with type 2 diabetes; a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, 19(1), 53-60.
27. Tomazic, P. V., & Lang-Loidolt, D. (2021). Current and emerging pharmacotherapy for pediatric allergic rhinitis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 22(7), 849-855.