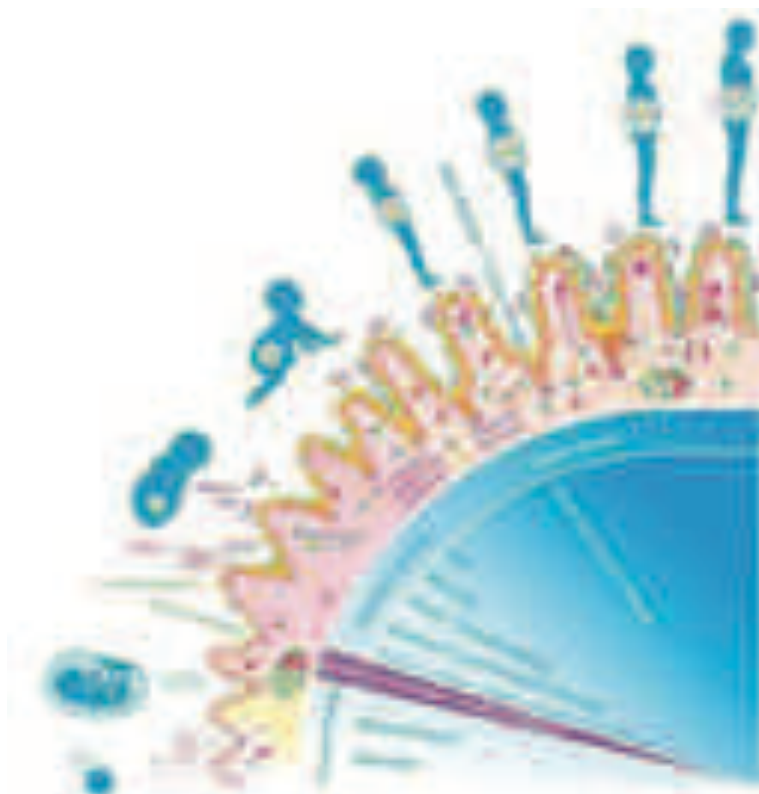


Biuletyn

Akademii Zdrowego Jelita

Rozwój i znaczenie mikrobioty jelitowej

opracowała dr n. o zdr. **Aleksandra Pituch-Zdanowska**



seria edukacyjna **1**



Biuletyn

Akademii Zdrowego Jelita

Drogie Czytelniczki i Drodzy Czytelnicy!

Być lekarzem to nieustannie poszerzać swoją wiedzę. Być przyjaznym lekarzem to porozumiewać się z szukającymi pomocy rodzicami dziecka w taki sposób, by czuli się traktowani poważnie, troskliwie i na fundamencie aktualnej wiedzy.

Pragniemy zwrócić Państwa uwagę na zagadnienia będące przedmiotem świeżych szeroko dyskutowanych doniesień, w szczególności takie, które dotyczą roli prawidłowego żywienia i które warto przybliżyć opiekunom naszych małych pacjentów. Rzucamy hasło: wiedz i daj wiedzieć innym. Od zaciekawienia do zaangażowania – zachęcamy do pójścia tą drogą. Nie ma w terapii pediatrycznej partnera lepszego niż rodzic, który czuje, że może pod każdym względem liczyć na swojego pediatrę.

Zespół Akademii Zdrowego Jelita

Autorka opracowania o sobie

Ukończyłam studia na Wydziale Nauk o Żywieniu Człowieka i Konsumpcji warszawskiej Szkoły Głównej Gospodarstwa Wiejskiego ze specjalnością żywienie człowieka i nauki konsumenckie. Następnie edukację kontynuowałam w Klinice Gastroenterologii i Żywienia Dzieci Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, gdzie uzyskałam tytuł doktora nauk o zdrowiu. Obecnie kontynuuję pracę w Klinice Gastroenterologii i Żywienia Dzieci w Szpitalu Pediatrycznym WUM jako wykładowca i dietetyk kliniczny, na co dzień pracując z dziećmi z różnymi schorzeniami układu pokarmowego.

Aleksandra Pituch-Zdanowska

W serii omawiamy

- Rozwój i znaczenie mikrobioty jelitowej
- Rozwój układu pokarmowego w okresie 1000 pierwszych dni
- Niedojrzałość układu pokarmowego niemowlęcia
- Dolegliwości ze strony układu pokarmowego: kolki i zaparcia
- Dolegliwości ze strony układu pokarmowego: ulewania
- Mleko kobiece

Rozwój i znaczenie mikrobioty jelitowej

Aleksandra Pituch-Zdanowska

Mikrobiota jelitowa ważniejsza niż dotychczas sądzono

W ostatnich latach, w wyniku prowadzonych obserwacji i dokonanych odkryć, wiedza na temat wpływu mikrobioty jelitowej na zdrowie człowieka znacznie się poszerzyła. Obecnie wiadomo, że mikrobiota odgrywa ważną rolę w utrzymaniu zdrowia człowieka, biorąc udział w wielu procesach fizjologicznych, takich jak odżywianie makroorganizmu i modulacja odpowiedzi immunologicznej. Istnieje coraz więcej

dowodów naukowych na to, że zaburzenia składu mikrobioty jelitowej (dysbioza jelitowa) we wczesnym okresie życia mogą wywierać długofalowy niekorzystny wpływ na zdrowie człowieka zarówno w pierwszych latach, jak i w przyszłości. Dysbioza zwiększa ryzyko wystąpienia wielu chorób układu pokarmowego, alergii, chorób metabolicznych, a nawet depresji w późniejszych latach życia.

Czym jest mikrobiota

Mikrobiota jest to niejednorodny ekosystem, złożony z różnorodnych mikroorganizmów, głównie komórek bakteryjnych, których liczba waha się, w zależności od odcinka układu pokarmowego, od 10^1 komórek bakterii/gram treści w żołądku aż do 10^{12} – 10^{14} komórek bakterii/gram treści jelitowej w okrężnicy (ryc. 1) [1, 2]. Liczebność bakterii w jelicie grubym (ok. 70% wszystkich mikroorganizmów w ciele gospodarza) **przewyższa ok. 10-krotnie liczbę wszystkich komórek** ludzkiego ciała [3]. Masę bakterii jelitowych oceniono na

1,5–2 kilogramy. Z kolei ich różnorodność taksonomiczna jest szacowana na ponad **1000 gatunków** należących do 50 rodzajów i 17 rodzin. Większość należy do jednego z czterech typów: *Firmicutes* (64%), *Bacteroidetes* (23%), *Proteobacteria* (8%) i *Actinobacteria* (3%) [4]. Ponadto w badaniach metagenomowych wykazano, że w jelitach człowieka znajduje się ok. 3,3 miliona unikalnych genów, czyli ok. 150 razy więcej niż w genomie człowieka. Dlatego też uważa się mikrobiotę jelitową za „drugi genom” człowieka.[5].



RYCINA 1.

Różnice liczebności bakterii i ich kompozycji w zależności od odcinka przewodu pokarmowego (na podstawie [3] w modyfikacji własnej)

	komórek/g	
żołądek	10^1	<i>Lactobacillus</i> <i>Veillonella</i> <i>Helicobacter</i>
dwunastnica	10^3	<i>Bacilli</i>
jelito czcze	10^4	<i>Streptococcaceae</i>
jelito kręte	10^7	<i>Actinobacteria</i> <i>Actinomycinaeae</i> <i>Corynebacteriaceae</i>
okrężnica	10^{12-14}	<i>Lachnospiraceae</i> <i>Bacteroidetes</i>

Czynniki mające wpływ na profil mikrobioty jelitowej

Skład mikrobioty jelitowej jest spersonalizowany i unikatowy dla każdego człowieka [6]. Niewątpliwie na jej skład ma wpływ status genetyczny, jednak w badaniach podobieństwo mikrobioty jelitowej u monozygotycznych bliźniaków oceniono tylko na 50–80% [7].

Kluczowe w kształtowaniu mikrobioty jelitowej są czynniki fizjologiczne, kulturalne i środowiskowe. Do najważniejszych należą: rodzaj porodu, wiek ciążowy, środowisko rodzinne, sposób żywienia, styl życia („teoria higieny”), stosowane leki (antybiotyki), choroby i stres.

FAKTY

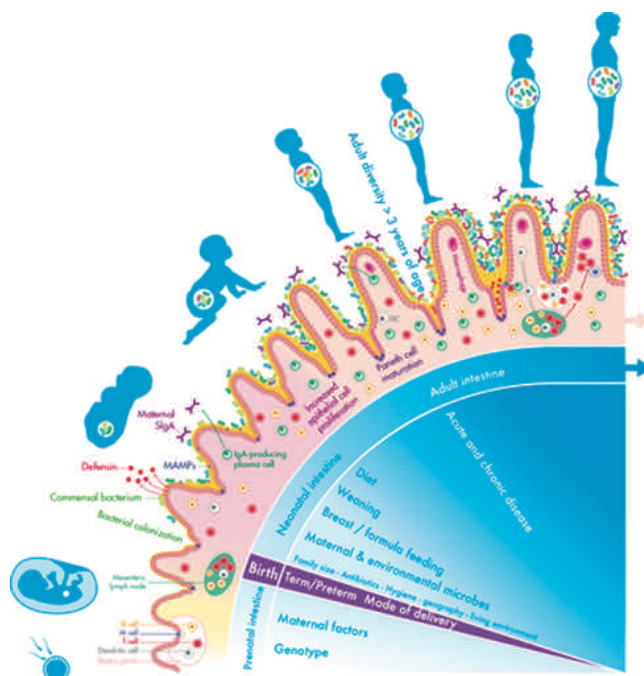
- Różnorodność bakterii jelitowych jest szacowana na ponad 1000 gatunków.
- Masa bakterii zasiedlających przewód pokarmowy człowieka to około 1,5–2 kg.
- Mikrobiota każdego człowieka jest osobniczo zróżnicowana, wręcz unikatowa. Jest indywidualnym odciskiem palca.
- W jelitach człowieka znajduje się ok. 150 razy więcej genów niż w genomie człowieka.

Rozwój mikrobioty jelitowej w okresie 1000 pierwszych dni życia dziecka

Okres życia dziecka liczony od poczęcia i określany jako **1000 pierwszych dni**, stanowi wyjątkowy czas intensywnego rozwoju i wzrastania organizmu. Wtedy różne czynniki środowiskowe, w tym **odpowiednie żywienie**, mają ogromny wpływ na kształtowanie zdrowia dziecka zarówno obecnie jak i w jego dorosłym życiu. **Okres ten nazywa się mianem „okna możliwości”** [8]. W czasie 1000 pierwszych dni skład mikrobioty dziecka rozwija się dynamicznie i stabilizuje się około 2., 3. roku życia, kiedy jakościowo zaczyna przypominać mikrobiom osoby dorosłej (ryc. 2) [9, 10].

RYCINA 2.

Zależności między rozwojem mikrobioty a rozwojem odporności w pierwszych latach życia (źródło: [10], zamieszczono za zgodą).

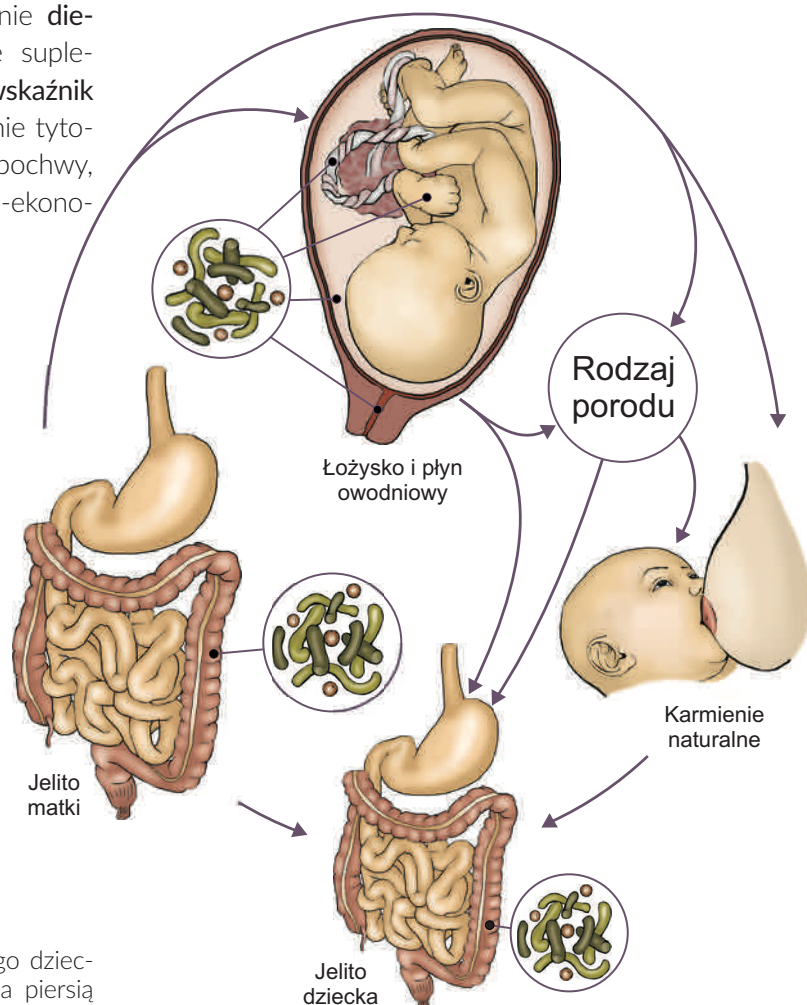


Wpływ czynników prenatalnych na mikrobiotę jelitową

Dotychczas uważano, że dziecko w jamie macicy znajduje się w jałowym środowisku i dopiero w czasie porodu jego układ pokarmowy jest kolonizowany przez pierwsze bakterie pochodzące z dróg rodnych kobiety. Rautava i wsp. w swoim przeglądzie piśmiennictwa z 2012 roku wskazują jednak na to, że pierwszy etap kolonizacji bakteryjnej układu pokarmowego dziecka występuje

już w okresie wewnątrzmacicznym [11]. Ta mikrobiologiczna ekspozycja odbywa się poprzez płyn owodniowy, który dziecko połyka. Translokacja bakteryjna zachodzi drogą krwiopochodną przez łożysko (ryc. 3). Jednym z dowodów na wczesną wewnątrzmaciczną kolonizację bakteryjną dziecka jest obecność bakterii w smółce [12].

Prenatalne czynniki, które mogą mieć wpływ a rozwój mikrobioty niemowląt, to głównie **dieta kobiety w ciąży** (w tym stosowanie suplementów diety, takich jak probiotyki), jej **wskaźnik masy ciała** (*body mass index* – BMI), palenie tytoniu, infekcje, np. zakażenie bakteryjne pochwy, jak również stres czy status społeczno-ekonomiczny [13].



RYCINA 3.

Kolonizacja bakteryjna przewodu pokarmowego dziecka w okresie życia płodowego oraz karmienia piersią (na podstawie [11]).

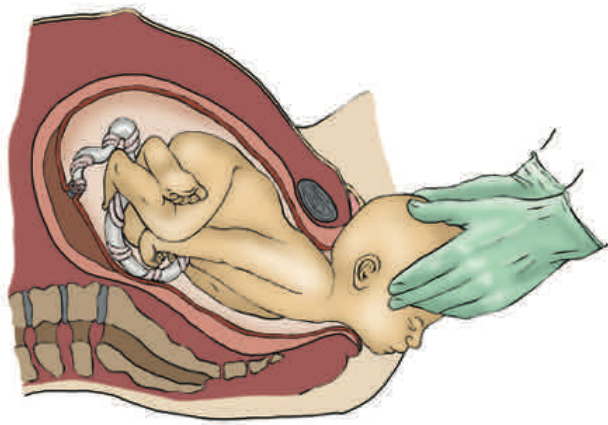
Wpływ rodzaju porodu na skład mikrobioty dziecka

Zasadnicza ekspozycja noworodka na mikroorganizmy odbywa się w trakcie narodzin. Podczas porodu naturalnego następuje **intensywna kolonizacja układu pokarmowego noworodka**, zwłaszcza bakteriami z rodzaju *Lactobacillus*, które dominują we florze bakteryjnej pochwy matki [14]. Dodatkowo, tuż po porodzie naturalnym, bezpośredni kontakt skóry noworodka ze skórą matki ułatwia transfer bakterii matki do organizmu dziecka.

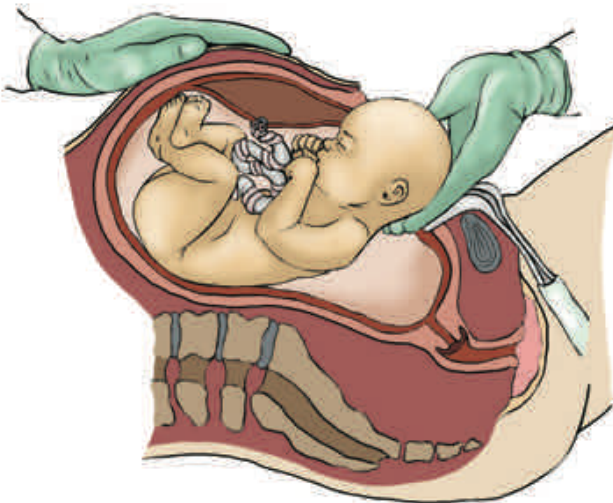
Badania wskazują, że kolonizacja bakteryjna jelit u dzieci z porodów przez cięcie cesarskie przebiega z opóźnieniem, a mikrobiotę jelitową tworzą bakterie pochodzące ze skóry matki oraz ze środowiska szpitalnego. Są to głównie bakterie z rodzaju *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Propionibacterium* i *Clostridium* [15]. Liczba bakterii

z rodzaju *Bifidobacterium* jest zdecydowanie obniżona [16]. Po cięciu cesarskim niejednokrotnie kontakt skóra-skóra, jak również przebywanie matki i dziecka w jednym pokoju są utrudnione, co może opóźnić rozpoczęcie karmienia piersią. U dzieci urodzonych poprzez cięcie cesarskie jeszcze w 3. dobie życia pomimo karmienia piersią nie odnotowano obecności bifidobakterii.

Również wiek ciążowy ma wpływ na skład mikrobioty. U dzieci urodzonych przedwcześnie dominują *Proteobacteria*. Nie obserwuje się natomiast obecności bakterii z rodzaju *Bifidobacterium* i *Lactobacillus*. Na zaburzenia mikrobioty jelitowej wcześniaków ma wpływ stosowana antybiotykoterapia i/lub przedłużona hospitalizacja [17].



Lactobacillus



głównie *Staphylococcus*, *Corynebacterium*,
Propionibacterium i *Clostridium*

RYCINA 4.

Kolonizacja układu pokarmowego noworodka w zależności od rodzaju porodu (na podstawie [14–16]).

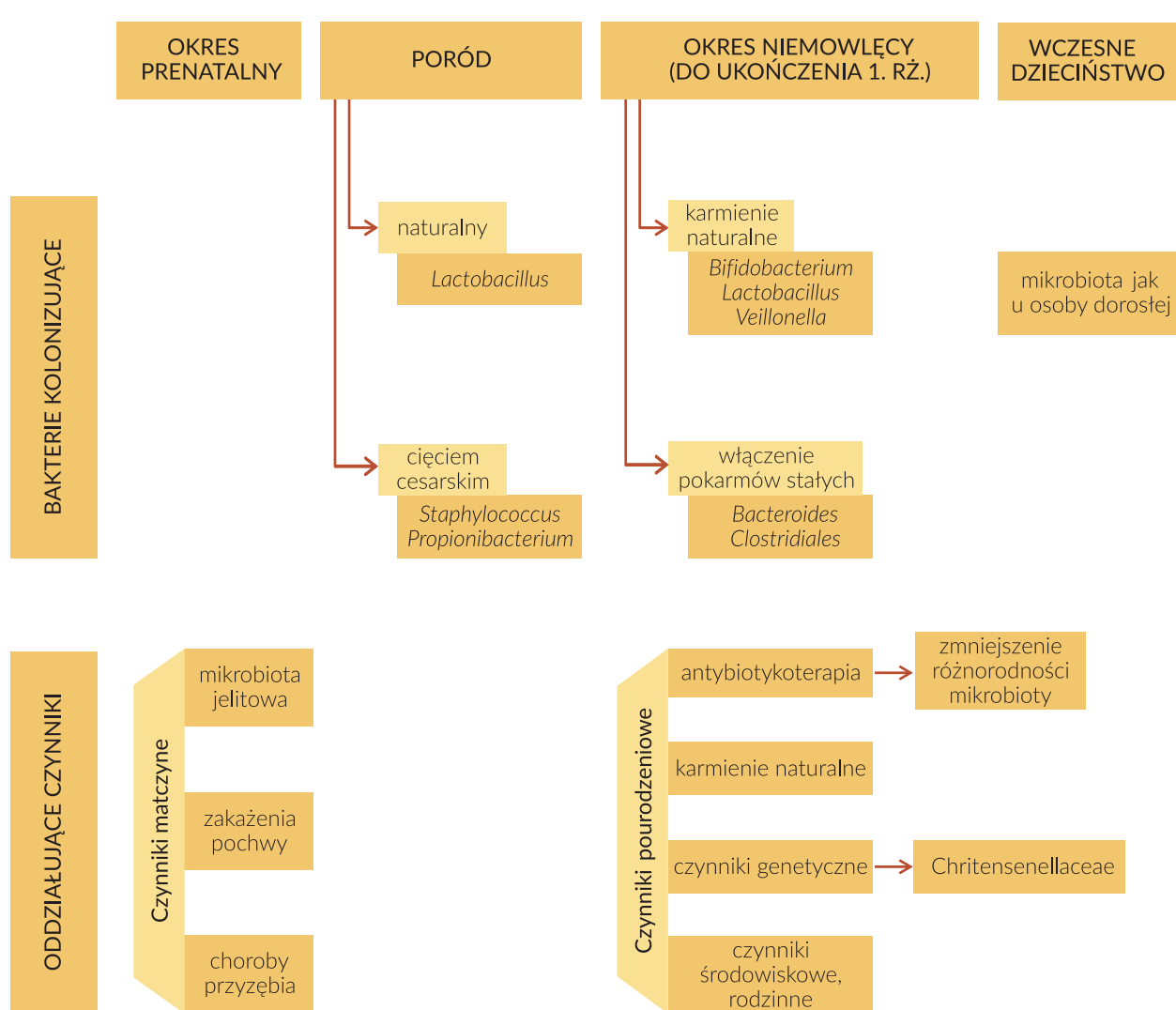
Rola mleka kobiecego w kształtowaniu mikrobioty jelitowej dziecka

Następnym elementem, który w sposób niezwykle znaczący kształtuje skład mikrobioty niemowląt zwłaszcza w pierwszych miesiącach życia, jest **żywienie**. Mikrobiota jelitowa dzieci karmionych wyłącznie mlekiem kobiecym obfituje w oddziałujące korzystnie bakterie z rodzaju *Bifidobacterium* i *Lactobacillus*. Mleko kobiece nie jest jałowe. Stanowi bezpośrednie źródło bakterii, które zasiedlają układ pokarmowy niemowlęcia. **Niemowlę, które spożywa ok. 800 ml pokarmu kobiecego w ciągu dnia, przyjmuje 10^5 – 10^7 bakterii/dobę.** Są to głównie bakterie z rodzaju *Bifidobacterium*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* oraz bakterie kwasu mlekowego [18].

Dodatkowo wzrost korzystnej mikrobioty stymulują obecne w mleku kobiecym **prebiotyki (oli-**

gosacharydy złożone, takie jak galaktooligosacharydy i fruktooligosacharydy). Są to substancje pokarmowe nieulegające hydrolizie i wchłanianiu w górnym odcinku przewodu pokarmowego, które selektywnie stymulują wzrost i aktywność korzystnych bakterii w jelicie grubym. Jednocześnie hamują one adhezję patogenów do nabłonka jelitowego [19].

Mikrobiota jelitowa dzieci karmionych standardowym mlekiem modyfikowanym bez dodatku prebiotyków charakteryzuje się zdecydowanie mniejszą niż u dzieci karmionych piersią liczebnością bakterii z rodzaju *Bifidobacterium*, a dużą liczebnością bakterii potencjalnie patogennych z rodzaju *Bacteroides*, *Clostridium* i *Enterobacteriaceae* [20].



RYCINA 5.

Czynniki kształtujące mikrobiotę jelitową dziecka (na podstawie [21] w modyfikacji własnej).

Rozszerzanie diety dziecka

Zgodnie ze stanowiskiem Komitetu ds. Żywienia Europejskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci (ESPGHAN) pokarmy uzupełniające należy wprowadzać do diety dziecka po ukończeniu przez nie 17. tygodnia życia i nie później niż w 26. tygodniu życia [22]. Szczególnie istotne jest wprowadzenie do diety niemowlęcia warzyw, owoców i produktów zbożowych, które są źródłem różnych frakcji błonnika pokarmowego. W czasie rozszerzania diety mikrobiota jelitowa dziecka staje się coraz bardziej różnorodna, a liczebność bakterii wzrasta [23].

Rozwój dziecka, zmiana diety oraz jego coraz większy kontakt z otaczającym je środowiskiem sprawiają, że skład jego mikrobioty stabilizuje się między 2. a 3. rokiem życia, upodabniając się pod względem jakościowym do mikrobioty występującej u osób dorosłych. Jednak w następstwie niewłaściwej diety, infekcji czy przyjmowania leków może dojść do zaburzeń w składzie mikrobioty jelitowej. Stosowanie antybiotyków opóźnia kolonizację jelit bakteriami z rodzaju *Bifidobacterium* i *Lactobacillus*, a stymuluje wzrost innych bakterii, np. *Proteobacteria*.

Funkcje mikrobioty jelitowej

Mikrobiota jelitowa odpowiedzialna jest m.in. za **biosyntezę niektórych witamin** oraz wytwarzanie, w wyniku fermentacji beztlenowej, wybranych frakcji błonnika pokarmowego, **krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (KKT)**. KKT uważane są za kluczowe w utrzymywaniu homeostazy jelitowej, stanowią źródło energii dla kolonocytów, działają przeciwzapalnie i stymulują wzrost korzystnej mikrobioty jelitowej [24]. Mikrobiota

bierze też udział w zachowaniu homeostazy energetycznej, przyczynia się do prawidłowego rozwoju i funkcjonowania jelit. **Aż 70–80% komórek odpornościowych człowieka znajduje się w jelitach.** Tworzą one specyficzny układ immunologiczny (**gut-associated lymphoid tissue – GALT**) [25]. Na rycinie 6 przedstawiono główne, opisane wcześniej funkcje mikrobioty jelitowej.

GŁÓWNE FUNKCJE MIKROBIOTY JELITOWEJ

ODŻYWCZA

- biodostępność i wchłanianie składników
- wytwarzanie SCFA
- wytwarzanie zasadniczych składników odżywczych, np. witaminy B12, witaminy K, kwasu foliowego

FIZJOLOGICZNA

- wpływ na rozwój jelit
- ochrona przed kolonizacją przez patogeny (hamowanie kompetycyjne, wytwarzanie substancji przeciwbakteryjnych)
- wpływ na rozwój i funkcjonowanie jelitowej bariery śluzówkowej/nabłonkowej

IMMUNOLOGICZNE

- steruje rozwojem układu odpornościowego niemowlęcia
- przyczynia się do rozwoju odpowiedniej tolerancji pokarmowej
- chroni przed rozwojem chorób zapalnych, atopowych i autoimmunologicznych

METABOLICZNA I INNE

- pomaga regulować homeostazę energetyczną
- uczestniczy w wytwarzaniu metabolitów
- przyczynia się do rozwoju i utrzymania funkcji czuciowych/ruchowych jelita
- przyczynia się do dobrego samopoczucia ogólnego

RYCINA 6.

Funkcje mikrobioty jelitowej w organizmie człowieka (na podstawie [26] w modyfikacji własnej).

Dysbioza jelitowa i jej konsekwencje zdrowotne

Dysbioza jelitowa definiowana jest jako **jakościowo-ilościowe zaburzenia w składzie mikrobioty**. Wiele danych naukowych wskazuje na jej potencjalny udział w patogenezie różnych chorób i zaburzeń.

We wczesnym dzieciństwie obserwowano wpływ zaburzeń w składzie mikrobioty m.in. na rozwój i/lub przebieg:

- alergii [27, 28],
- celiakii [29, 30],
- zaparcia, biegunek,
- kolki niemowlęcej [31],
- martwiczego zapalenia jelit (z ang. *necrotizing enterocolitis* – NEC) [32].

Natomiast poza okresem niemowlęcym aż do dorosłości obserwowano wpływ zaburzeń w składzie mikrobioty m.in. na rozwój i/lub przebieg:

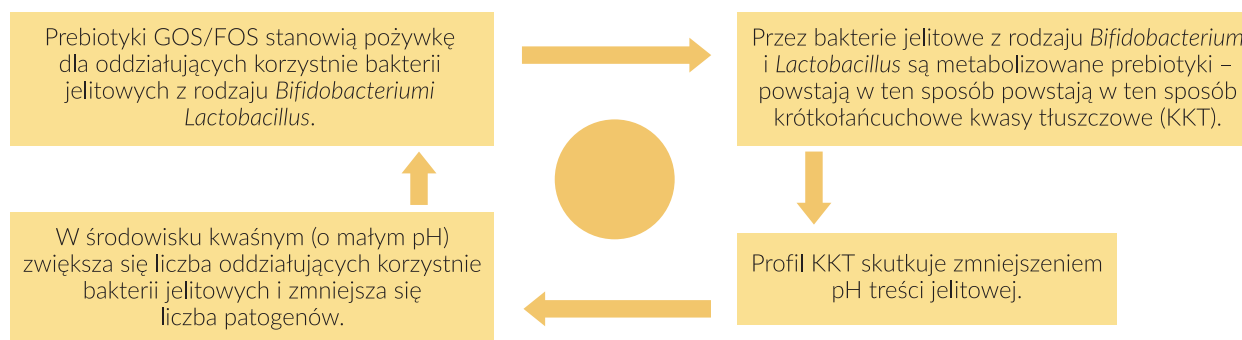
- alergii, astmy [33],
- cukrzycy typu 1 [34],
- nadwagi, otyłości, cukrzycy typu 2 [35],
- zespołu jelita drażliwego [36],
- nieswoistego zapalenia jelit [37, 38],
- niektórych nowotworów, np. jelita grubego [39],
- chorób wątroby [40, 41],
- zaburzeń psychicznych, depresji [42].

Jak wspomóc prawidłowy rozwój mikrobioty jelitowej niemowląt?

Jeżeli chodzi o wspomaganie prawidłowej kolonizacji jelit u niemowląt będących w grupie ryzyka wystąpienia dysbiozy jelitowej, np. u wcześniaków, dzieci urodzonych przez cięcie cesarskie lub dzieci, u których zastosowano antybiotykoterapię, w badaniach naukowych wskazuje się na korzyści płynące z zastosowania odpowiednich **probiotyków i prebiotyków stymulujących wzrost korzystnej mikrobioty**. Taka suplementacja może wywrzeć ogromny, pozytywny wpływ na funkcjonowanie układu pokarmowego i całego organizmu dziecka [43].

Suplementacja niemowląt prebiotykami ma na celu głównie zwiększenie liczebności bakterii z rodzaju *Bifidobacterium* spp., czyli uzyskanie tzw. **efektu bifidogenego**. W licznych badaniach klinicznych, prowadzonych w grupach niemowląt karmionych mlekiem modyfikowanym, były stosowane przede

wszystkim **krótkołańcuchowe galaktooligosacharydy (GOS) oraz długołańcuchowe fruktooligosacharydy (FOS)** w stosunku 9 : 1. Wykazano korzystny wpływ kompozycji **GOS/FOS** na modyfikację składu mikrobioty jelitowej. Podawanie niemowlętom mleka modyfikowanego wzbogaconego w GOS/FOS korzystnie wpłynęło na konsystencję stolców, skład mikrobioty jelitowej, a także skróciło czas pasażu jelitowego w porównaniu do grupy dzieci, które nie otrzymywały prebiotyków [44]. W badaniach klinicznych odnotowano istotny wzrost liczebności bakterii z rodzaju *Bifidobacterium* i *Lactobacillus* w kale niemowląt karmionych mlekiem modyfikowanym zawierającym odpowiedni dodatek GOS/FOS [45, 46, 47]. Na rycinie 5 przedstawiono potencjalne korzyści płynące z zastosowania takiej suplementacji u niemowląt.



RYCINA 7.

Wpływ oligosacharydów GOS/FOS na mikrobiotę jelitową (na podstawie [44–47] w modyfikacji własnej).

Podsumowanie

Mikrobiota zasiedlająca przewód pokarmowy istotnie wpływa na funkcjonowanie całego organizmu. Kluczowe znaczenie w tworzeniu prawidłowej mikrobioty jelitowej u dziecka ma okres 1000 pierwszych dni liczonych już od poczęcia do około 3 roku życia. To czas, w którym istnieje możliwość wpływu na kształtowanie biocenozy jelitowej. Czynniki takie jak rodzaj porodu, sposób żywienia czy stosowanie suplementacji prebiotykami GOS/FOS odgrywają fundamentalną rolę w rozwoju prawidłowej mikrobioty dziecka i jego zdrowia w przyszłym życiu.

PIŚMIENNICTWO

1. Hattori M., Taylor T.D. *The human intestinal microbiome: a new frontier of human biology*. DNA Res. 2009; 16(1): 1–12. doi: 10.1093/dnares/dsn033.
2. Ley R.E., Peterson D.A., Gordon J.I. et al. *Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine*. Cell 2006; 124(4): 837–848.
3. Sekirov I., Russell S.L., Antunes L.C. et al. *Gut microbiota in health and disease*. Physiol. Rev. 2010; 90(3): 859–904. doi: 10.1152/physrev.00045.2009.
4. Frank D.N., St. Amand A.L., Feldman R.A. et al. *Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2007; 104(34): 13780–13785.
5. Zhu B., Wang X., Li L. *Human gut microbiome: the second genome of human body*. Protein Cell 2010; 1(8): 718–725. doi: 10.1007/s13238-010-0093-z.
6. Franzosa E.A., Morgan X.C., Segata N. et al. *Relating the metatranscriptome and metagenome of the human gut*. Proc.

- Natl. Acad. Sci. USA. 2014; 111(22): E2329–2338. doi: 10.1073/pnas.1319284111.
7. Zoetendal E.G., Akkermans A.D.L., Akkermans-van Vliet W.M. et al. *The Host Genotype Affects the Bacterial Community in the Human Gastrointestinal Tract*. Microb. Ecol. Health Dis. 2001; 13: 129–134.
 8. Silveira P.P., Portella A.K., Goldani M.Z. et al. *Developmental origins of health and disease (DOHAD)*. J. Pediatr. (Rio. J.) 2007; 83(6): 494–504.
 9. Palmer C., Bik E.M., DiGiulio D.B. et al. *Development of the human infant intestinal microbiota*. PLoS Biol. 2007; 5(7): e177.
 10. Wopereis H., Oozeer R., Knipping K. et al. *The first thousand days – intestinal microbiology of early life: establishing a symbiosis*. Pediatr. Allergy Immunol. 2014; 25(5): 428–438. doi: 10.1111/pai.12232.
 11. Rautava S., Luoto R., Salminen S. et al. *Microbial contact during pregnancy, intestinal colonization and human disease*. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2012; 9(10): 565–576. doi: 10.1038/nrgastro.2012.144.
 12. Jimenez E., Marin M.L., Martin R. et al. *Is meconium from healthy newborns actually sterile?* Res. Microbiol. 2008; 159: 187–193.
 13. Munyaka P.M., Khafipour E., Ghia J.E. *External influence of early childhood establishment of gut microbiota and subsequent health implications*. Front. Pediatr. 2014; 2: 109. doi: 10.3389/fped.2014.00109.
 14. Dominguez-Bello M.G., Costello E.K., Contreras M. et al. *Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2010; 29; 107(26): 11971–11975. doi: 10.1073/pnas.1002601107.
 15. Bäckhed F., Roswall J., Peng Y. et al. *Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life*. Cell Host Microbe 2015; 17(5): 690–703. doi: 10.1016/j.chom.2015.04.004.
 16. Clarke G., O'Mahony S.M., Dinan T.G. et al. *Priming for health: gut microbiota acquired in early life regulates physiology, brain and behaviour*. Acta Paediatr. 2014; 103(8): 812–819. doi: 10.1111/apa.12674.
 17. Barrett E., Guinane C.M., Ryan C.A. et al. *Microbiota diversity and stability of the preterm neonatal ileum and colon of two infants*. Microbiologyopen 2013; 2: 215–225.
 18. Zivkovic A.M., German J.B., Lebrilla C.B. et al. *Human milk glycomiome and its impact on the infant gastrointestinal microbiota*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2011; 108(Suppl 1): 4653–4658.
 19. Heikkilä M.P., Saris P.E.J. *Inhibition of Staphylococcus aureus by the commensal bacteria of human milk*. J. Appl. Microbiol. 2003; 95: 471–478.
 20. Gerritsen J., Smidt H., Rijkers G.T. et al. *Intestinal microbiota in human health and disease: the impact of probiotics*. Genes Nutr. 2011; 6(3): 209–240. doi: 10.1007/s12263-011-0229-7.
 21. Tamburini S., Shen N., Wu H.C. et al. *The microbiome in early life: implications for health outcomes*. Nat. Med. 2016; 22(7): 713–722. doi: 10.1038/nm.4142.
 22. ESPGHAN Committee on Nutrition, Agostoni C., Braegger C., Decsi T. et al. *Breast-feeding: A commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition*. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2009; 49: 112–125.
 23. Scholtens P.A., Oozeer R., Martin R. et al. *The early settlers: intestinal microbiology in early life*. Annu. Rev. Food Sci. Technol. 2012; 3: 425–447. doi: 10.1146/annurev-food-022811-101120.
 24. Topping D.L., Clifton P.M. *Short-chain fatty acids and human colonic function: roles of resistant starch and nonstarch polysaccharides*. Physiol. Rev. 2001; 81; 1031–1064.
 25. Furness J.B., Kunze W.A., Clerc N. *Nutrient tasting and signaling mechanisms in the gut. II. The intestine as a sensory organ: neural, endocrine, and immune responses*. Am. J. Physiol. 1999; 277(5 Pt 1): G922–928.
 26. Shamir R., van Elburg R., Knol J. et al. *Zdrowie jelit we wczesnym dzieciństwie: znaczenie mikrobioty jelitowej i żywienia dla rozwoju i stanu zdrowia w przyszłości*, 2015, Wiley.
 27. West C.E., Jenmalm M.C., Prescott S.L. *The gut microbiota and its role in the development of allergic disease: a wider perspective*. Clin. Exp. Allergy 2015; 45(1): 43–53. doi: 10.1111/cea.12332.
 28. Prince B.T., Mandel M.J., Nadeau K. et al. *Gut microbiome and the development of food allergy and allergic disease*. Pediatr. Clin. North Am. 2015; 62(6): 1479–1492. doi: 10.1016/j.pcl.2015.07.007.
 29. Cenit M.C., Olivares M., Codoñer-Franch P. et al. *Intestinal microbiota and celiac disease: cause, consequence or co-evolution?* Nutrients 2015; 7(8): 6900–6923. doi: 10.3390/nu7085314.
 30. Marasco G., Di Biase A.R., Schiumerini R. et al. *Gut microbiota and celiac disease*. Dig. Dis. Sci. 2016; 61(6): 1461–1472. doi: 10.1007/s10620-015-4020-4022.
 31. de Weerth C., Fuentes S., de Vos W.M. *Crying in infants: on the possible role of intestinal microbiota in the development of colic*. Gut Microbes. 2013; 4(5): 416–421. doi: 10.4161/gmic.26041.
 32. Patel R.M., Denning P.W. *Intestinal microbiota and its relationship with necrotizing enterocolitis*. Pediatr. Res. 2015; 78(3): 232–238. doi: 10.1038/pr.2015.97.
 33. Fujimura K.E., Lynch S.V. *Microbiota in allergy and asthma and the emerging relationship with the gut microbiome*. Cell Host Microbe 2015; 17(5): 592–602. doi: 10.1016/j.chom.2015.04.007.
 34. Knip M., Siljander H. *The role of the intestinal microbiota in type 1 diabetes mellitus*. Nat. Rev. Endocrinol. 2016; 12(3): 154–167. doi: 10.1038/nrendo.2015.218.
 35. Moreno-Indias I., Cardona F., Tinahones F.J. et al. *Impact of the gut microbiota on the development of obesity and type 2 diabetes mellitus*. Front Microbiol. 2014; 29; 5: 190. doi: 10.3389/fmicb.2014.00190.
 36. Distrutti E., Monaldi L., Ricci P. et al. *Gut microbiota role in irritable bowel syndrome: New therapeutic strategies*. World J. Gastroenterol. 2016; 22(7): 2219–2241. doi: 10.3748/wjg.v22.i7.2219.
 37. Miyoshi J., Chang E.B. *The gut microbiota and inflammatory bowel diseases*. Transl. Res. 2017; 179: 38–48. doi: 10.1016/j.trsl.2016.06.002.
 38. Dalal S.R., Chang E.B. *The microbial basis of inflammatory bowel diseases*. J. Clin. Invest. 2014; 124(10): 4190–4196. doi: 10.1172/JCI72330.
 39. Gagnière J., Raisch J., Veziat J. et al. *Gut microbiota imbalance and colorectal cancer*. World J. Gastroenterol. 2016; 22(2): 501–518; doi: 10.3748/wjg.v22.i2.501.
 40. Cho I., Blaser M.J. *The Human Microbiome: at the interface of health and disease*. Nat. Rev. Genet. 2012; 13(4): 260–270.
 41. Chen Y., Yang F., Lu H. et al. *Characterization of fecal microbial communities in patients with liver cirrhosis*. Hepatology 2011; 54: 562–572.
 42. Lyte M. *Microbial endocrinology in the microbiome-gut-brain axis: how bacterial production and utilization of neurochemicals influence behavior*. PLoS Pathog. 2013; 9(11): e1003726. doi: 10.1371/journal.ppat.1003726.
 43. Lifschitz C. *Is the intestinal microbiota controlling our lives?* KOM Gastroenterology 2016, 3: 2.
 44. Vivatvakin B., Mahayosnond A., Theamboonlers A. et al. *Effect of a whey-predominant starter formula containing LCPUFAs and oligosaccharides (FOS/GOS) on gastrointestinal comfort in infants*. Asia Pac. J. Clin. Nutr. 2010; 19: 473–480.
 45. Rinne M.M., Gueimonde M., Kalliomäki M. et al. *Similar bifidogenic effects of prebiotic-supplemented partially hydrolyzed infant formula and breastfeeding on infant gut microbiota*. FEMS Immunol. Med. Microbiol. 2005; 43(1): 59–65.
 46. Moro G., Minoli I., Mosca M. et al. *Dosage-related bifidogenic effects of galacto- and fructooligosaccharides in formula-fed term infants*. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2002; 34: 291–295.
 47. Knol J., Scholtens P., Kafka C. et al. *Colon microflora in infants fed formula with galacto- and fructo-oligosaccharides: more like breast-fed infants*. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2005; 40(1): 36–42.

© Copyright by Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2017

Wszystkie prawa zastrzeżone.

Przedruk i reprodukcja w jakiejkolwiek postaci całości bądź części książki bez pisemnej zgody wydawcy są zabronione.



Wydawca: *Damian Strzeszewski*

Redaktor prowadzący: *Beata Bednarczuk*

Redakcja merytoryczna: *Beata Bakoń*

Producent: *Anna Bączkowska*

Specjalista ds. Kluczowych Klientów: *Monika Gramek*

(monika.gramek@pwn.pl)

Projekt okładki i segregatora: Jarosław Dąbrowski, Pro Arte studio

Wydanie I

Warszawa 2017

Odcinek 1

ISBN 978-83-200-[do uzupełnienia]

Seria

ISBN 978-83-200-[do uzupełnienia]

Wydawnictwo Lekarskie PZWL

02-460 Warszawa, ul. Gottlieba Daimlera 2

tel. 22 695-43-21

www.pzwl.pl

Biuro Reklamy i Sprzedaży B2B

Wydawnictwo Lekarskie PZWL

e-mail: reklama@pzwl.pl



Skład i łamanie: Lidia Michalak-Mirońska

Druk i oprawa: [do uzupełnienia]