

SZPONAROWICZ, Patrycja, RZESZUTKO, Mateusz, SNOBKOWSKI, Bartosz, RACZKIEWICZ, Przemysław, PANEK, Elias, JASŁOWSKI, Damian, PANASIUK, Dominika, KORZEC, Tomasz, SOSNOWSKI, Jakub & SKRĘTOWICZ, Mateusz. Gut microbiota disorders in obesity and colorectal cancer. Journal of Education, Health and Sport. 2023;20(1):35-44. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.20.01.004>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/43249>
<https://zenodo.org/record/7822261>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu). © The Authors 2023; This article is published with open access at License Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited. The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper. Received: 21.03.2023. Revised: 21.03.2023. Accepted: 12.04.2023. Published: 12.04.2023.

Gut microbiota disorders in obesity and colorectal cancer

Zaburzenia mikrobioty jelitowej u osób z otyłością i rakiem jelita grubego

Patrycja Szponarowicz

szponarowicz.p@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0002-1403-8379>

1 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Lublinie

Mateusz Rzeszutko

mateuszrzeszutko8@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0004-1368-551X>

Samodzielny Publiczny Szpital Wojewódzki im. Jana Pawła II w Zamościu

Bartosz Snopkowski

barteksnopkowski@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0003-2800-592X>

1 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Lublinie

Przemysław Raczkiwicz

600700200x@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-4986-4833>

Students' Scientific Association at the Chair and Department of General and Pediatric Ophthalmology, Medical University of Lublin, 20-079 Lublin, Poland

Eliasz Panek

eliaszpanek@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0001-3291-8188>

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego w Lublinie

Damian Jasłowski

damian.jaslowski997@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-1943-7213>

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego w Lublinie

Dominika Panasiuk

domin.panasiuk@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-2899-2630>

1 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Lublinie

Tomasz Korzec

tkorzec96@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-9396-951X>

Szpital Wojewódzki Im.Św.Łukasza Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Tarnowie.

Jakub Sosnowski

kubasosnowski1@wp.pl

<https://orcid.org/0009-0009-5590-9653>

I Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Lublinie

Mateusz Skrętowicz

mateusz.skrętowicz@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0009-8889-4718>

I Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Lublinie

Abstrakt:

Obesity and related diseases such as colorectal cancer are an important clinical problem in highly developed countries. In this article, the relationship between the occurrence of these diseases and the gut microbiome is presented on the basis of scientific research. The gut microbiome increases the energy value of consumed meals by breaking down to simpler substances not digested by human enzymes, and is involved in the regulation of lipid and glucose metabolism in the body. A proper microbiota influences the formation of SCFAs, or short-chain fatty acids, which have a protective effect on intestinal cells. Intestinal dysbiosis affects endotoxaemia and inflammation, which accompanies cancer and obesity.

Keywords: obesity, colorectal cancer, gut microbiome, short-chain fatty acids, Trimethylamine N-oxide

Wstęp:

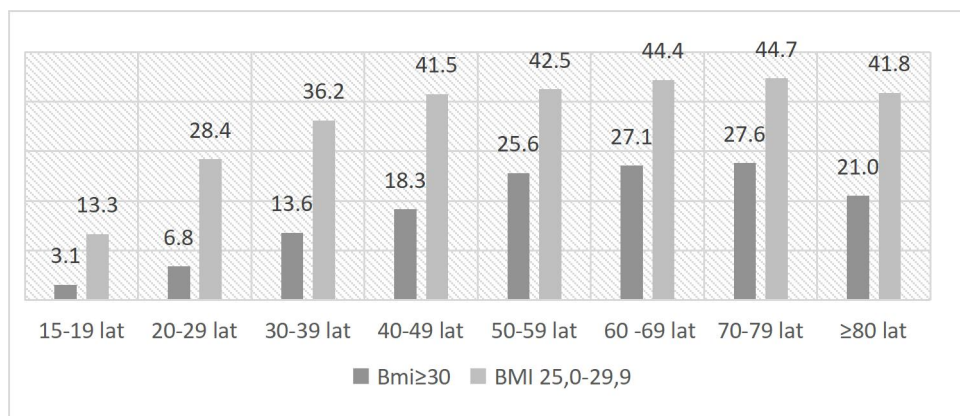
Mikrobiom człowieka to zbiór wszystkich mikroorganizmów, zarówno komensalnych, symbiotycznych, jak i chorobotwórczych które żyją wewnątrz i na powierzchni ludzkiego ciała[1]. Bogato skolonizowana przez bakterie jest skóra, jama ustna, drogi oddechowe oraz przewód pokarmowy. Bakterie te uniemożliwiają kolonizację bakteriami patogennymi, biorą udział w syntezie witamin, trawieniu, modulacji układu odpornościowego [2]. Kiedy liczba i rodzaj bakterii ulegną zmianie, dochodzi do dysbiozy czyli zaburzenia w równowadze mikrobiologicznej organizmu. Od lat trwają badania mające na celu ustalić, jaki wpływ zaburzenia w składzie mikrobioty mają na dobrostan człowieka. Istnieją dowody na to, że zaburzenia w składzie mikrobioty jelitowej mają wpływ na choroby neuropsychiczne takie jak zaburzenia depresyjne, zaburzenia obsesyjno-kompulsywne, schizofrenię, PTSD czy demencję [3]. Nieprawidłowa modulacja układu odpornościowego przez florę jelit może być przyczyną alergii [4]. Do dysbiozy jelit dochodzi również w otyłości, natomiast nie ma jasnych przesłanek czy zaburzenie w składzie bakterii jelitowych jest przyczyną zaburzeń metabolicznych, czy może jednak skutkiem niewłaściwej, wysoko przetworzonej diety [5]. Pewnym jest natomiast, że otyłość stanowi istotny problem w krajach rozwiniętych, powodujący liczne konsekwencje zdrowotne, społeczne i socjalne. Otyłość jest również uważana za ważny czynnik ryzyka rozwoju raka jelita grubego, jednego z najczęstszych nowotworów złośliwych na świecie. Badania sugerują, że bakterie symbiotyczne produkują liczne substancje o działaniu protekcyjnym w raku jelita grubego [6]. Dlatego zapobieganie otyłości i towarzyszącym jej zaburzeniom w składzie mikrobioty może zmniejszyć rozpowszechnienie tego nowotworu na świecie.

Otyłość-epidemiologia:

Otyłość jest chorobą przewlekłą, w której dochodzi do nadmiernego przyrostu tkanki tłuszczowej co prowadzi do negatywnych skutków zdrowotnych [7]. Nadmierna masa ciała jest problemem globalnym, charakterystycznym dla krajów rozwiniętych. Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), w 2016 roku na świecie około 1,9 miliarda dorosłych miała nadwagę, a ponad 650 milionów z nich było otyłych [7]. W badaniu przeprowadzonym przez GUS w 2019 roku wśród Polaków po ukończeniu 15 roku życia prawidłową masę ciała miało zaledwie 40,4%, z nadwagą zmagало się 38,1% a otyły jest już prawie co piąty Polak [8]. Problem ten częściej dotyka mężczyzn niż kobiet, nie omija również dzieci i młodzieży. Według WHO Polskie dzieci tyją najszybciej w Europie [7].

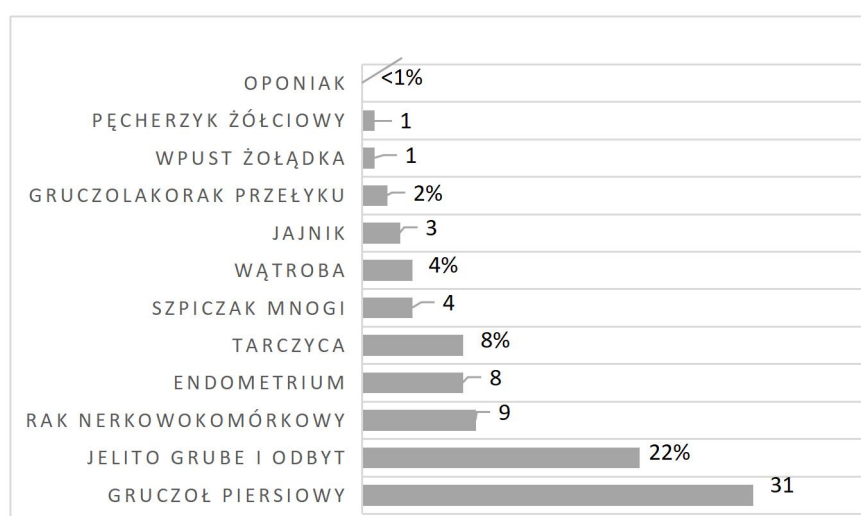
U podstawy otyłości leży dodatni bilans energetyczny, czyli spożywanie większej ilości kalorii niż jest wydatkowana na metabolizm i aktywność fizyczną organizmu [9]. Nadmiar spożywanej energii gromadzi się w postaci tkanki tłuszczowej. Najczęściej wykorzystywanym wskaźnikiem wykorzystywanym do diagnostyki nadwagi i otyłości jest BMI (Body Mass Index), czyli stosunek masy ciała i wzrostu badanego. Wskaźnik ten, nie uwzględnia różnic w składzie ciała masy mięśniowej, tłuszczowej czy kostnej, które mogą mieć szczególne

znacznie u osób o dużej masie mięśniowej czy osób starszych. W takich przypadkach warto wykonać analizę składu ciała bądź pomiar grubości fałdu skórniego. BMI pomiędzy 25,0-29,9 kg/m² świadczy o nadwadze, wynik większy niż 30 kg/m² o otyłości.



Wykres 1. Wykres przedstawia odsetek osób powyżej 15 roku życia z nadwagą oraz otyłością w Polsce z podziałem na grupy wiekowe. Na podstawie badań GUS z 2019r[7].

Otyłość jest zarówno chorobą, jak również ważnym czynnikiem ryzyka wielu chorób. Istotnie zwiększa ryzyko sercowo-naczyniowe, prowadzi do zespołu metabolicznego, któremu towarzyszy nadciśnienie tętnicze, cukrzyca typu II, dyslipidemia, niealkoholowe stłuszczenie wątroby [9]. Zwiększa ryzyko chorób układu oddechowego takich jak przewlekła obturacyjna choroba płuc czy astma, jest też kluczowym czynnikiem ryzyka obturacyjnego bezdechu sennego [9]. Niewątpliwy jest również wpływ na układ kostno-stawowy. Badania wykazały, że osoby chorujące na otyłość częściej niż ich rówieśnicy o prawidłowej masie ciała cierpią z powodu choroby zwyrodnieniowej stawów. Masa ciała ma największy wpływ na rozwój choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego, która występuje pięciokrotnie częściej u osób z BMI 35,0-39,9 niż w populacji [10]. Otyłość zwiększa ryzyko zachorowania na depresję o 55%, warto również podkreślić, że osoby chorujące na depresję mają o 58% większe ryzyko otyłości [11]. Niewątpliwym jest również związek pomiędzy otyłością a nowotworami. Według badań Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem (IARC) występowanie aż 13 nowotworów wykazuje silne powiązanie z otyłością wśród nich jest rak jelita grubego [12]. Zwiększona zdolność do nowotworzenia związana jest z przewlekłym stanem zapalnym towarzyszącym otyłości, zaburzeniami równowagi hormonalnej zwłaszcza hormonów płciowych, nadmiernym wydzielaniem insuliny i insulinopodobnego czynnika wzrostu IGF-1 [13]. Zarówno otyłość uogólniona, jak i otyłość brzuszna wykazuje dodatnią korelację z rakiem jelita grubego [14].



Wykres 2. Częstość występowania inwazyjnego raka związanego z nadwagą i otyłością skorygowana o wiek. Vital Signs: Trends in Incidence of Cancers Associated with Overweight and Obesity, United States, 2005–2014 [15].

Prawidłowy mikrobiom jelit:

Rozwój mikrobioty zaczyna się już podczas życia płodowego, następnie intensyfikuje się podczas porodu [16,17]. Dzieci urodzone drogami natury kolonizowane są głównie bakteriami pochodzącymi z dróg rodnych matki, natomiast dzieci urodzone drogą cesarskiego cięcia przejmują w dużej mierze florę pochodzącą ze skóry matki [16,17]. Różnorodność bakterii zależna jest również od sposobu żywienia. Dzieci karmione mlekiem kobiecym mają przewagę bakterii z grup Bifidobacteria i Lactobacillus. [16,17,18], podczas gdy flora dzieci karmione mlekiem zastępczymi była zdominowana przez bakterie z grup Bacteroides, Clostridium, Streptococcus [17,19]. Następnie podczas rozszerzania diety zwiększa się różnorodność w składzie mikrobioty. U dzieci około 3 roku życia skład mikrobioty jest zbliżony do tej, występującej u dorosłego człowieka [16]. U osoby dorosłej zdrowej osoby występują głównie cztery grupy bakterii: Bacteroidetes, Firmicutes, Actinobacteria i Proteobacteria [20].

Zmiany w mikroflorze związane z otyłością:

U osób chorujących na otyłość dochodzi do zmian w mikrobiocie jelitowej. Wraz ze wzrostem masy ciała zmniejsza się różnorodność bakterii jelitowej [21]. W badaniach przeprowadzonych na myszach obserwuje się, zmianę stosunku bakterii z grupy Bacteroidetes i Firmicutes. U myszy z otyłością Bacteroidetes było mniej w porównaniu z osobnikami o prawidłowej masie ciała. Proporcjonalnie zwiększył się natomiast udział Firmicutes [22]. Podobne zmiany zauważono również u człowieka [5,23,24], chociaż wyniki badań nie są spójne [25].

Wraz z każdym utraconym kilogramem masy ciała, rośnie bioróżnorodność bakterii jelitowych i zmniejsza się przepuszczalność jelit [26,27].

Kluczową rolę w poznaniu zależności między otyłością a mikrobiotą jelitową miały badania Fredrika Bäckhed'a na myszach [28]. Przybliżyły one rolę bakterii jelitowej w procesie trawienia, przyswajania i magazynowania energii z pożywienia. Do badania zostały użyte myszy GF-germ-free- zwierzęta całkowicie pozbawione mikroorganizmów, hodowane w sterylnych warunkach. Stanowią one system modelowy, do którego można wprowadzać mikroorganizmy by obserwować jaki wpływ mają one na funkcjonowanie gospodarza [29]. Od mysz hodowanych tradycyjnie (CONV-R) pobrano zawartość jelita, a następnie przeniesiono ją na futro myszy GF uzyskując myszy konwencjonalne (CONV-D). Myszy GF, CONV-R i CONV-D były izolowane oraz karmione w ten sam sposób. W wynikach badań myszy CONV-R miały o 42% większą zawartość tkanki tłuszczowej, mimo że spożywały o 29% mniej karmy niż myszy GF, natomiast myszy CONV-D zwiększyły zawartość tkanki tłuszczowej o 57% mimo spożywania mniejszej ilości karmy niż myszy GF. Dalsze badanie pokazało, że tempo metabolizmu u gryzoni pozbawionych mikroflory jelitowej było mniejsze, w porównaniu do myszy skolonizowanych przez bakterie. U myszy CONV-R i CONV-D doszło do istotnego wzrostu leptyny, insuliny

i glukozy we krwi, a ich poziom korelował z zawartością tkanki tłuszczowej w organizmie. Rozwinęła się insulinooporność [29]. Mikrobiota jelitowa w procesie fermentacji rozkłada niestawialne przez enzymy człowieka polisacharydy. W wyniku tych przemian powstają łatwo wchłanialne krótkołańcuchowe nasycone kwasy tłuszczowe SCFA głównie kwas octowy, propionowy, masłowy [30]. Większość kwasów SCFA ulega absorpcji w jelicie dostarczając 4-10% dziennego zapotrzebowania kalorycznego [30,31]. Czynniki tkankowy indukowany głodem (fiat) odpowiedzialny jest za uwalnianie kwasów tłuszczowych z tkanki tłuszczowej. Mikrobiota jelitowa obniża ekspresję tego czynnika, w wyniku czego wzrasta poziom krążącego inhibitora lipazy lipoproteinowej, co prowadzi do przerostu adipocytów i tendencji do gromadzenia w nich trójglicerydów [29].

W kolejnym badaniu przeprowadzonym przez zespół Bäckhed'a wykazano, że myszy germ-free nie są zagrożone otyłością pomimo stosowania wysokokalorycznej diety [32]. Myszy GF oraz myszy CONV-D podzielono na dwie grupy, z czego jedna grupa była żywiona wysokokaloryczną karmą o wysokiej zawartości tłuszczu i węglowodanów prostych, druga część zwierząt stanowiąca grupę kontrolną otrzymywała karmę o niskiej zawartości tłuszczu. Badania wykazały znaczny przyrost masy ciała mysz CONV-D podczas gdy u mysz GF żywione wysokotłuszczową nie doszło do znaczącego wzrostu masy ciała. Dodatkowo obserwowano różnice w metabolizmie trójglicerydów we krwi w obu grupach mysz. Po podaniu przez zgłębnik oliwy w zauważono wyraźny wzrost trójglicerydów we krwi po 2h, w obu badanych grupach, jednak u myszy GF utrzymywało się ono dłużej niż u myszy CONV-D. Badanie wykazało, że u zwierząt GF wyższy jest poziom AMPK w mięśniach i wątrobie [32]. AMPK czyli kinaza aktywowana 5'AMP) aktywowana jest gdy dochodzi do spadku energii komórkowej i ma na celu aktywację alternatywnych szlaków pozyskiwania energii [33]. AMPK hamuje syntezę kwasów tłuszczowych, cholesterolu i trójglicerydów oraz aktywuje proces β -oksydacji. Zwiększa również wychwyt glukozy przez mięśnie przez co zwiększa insulinowrażliwość [34]. Wykazano również, że bakterie Bacteroides thetaiotaomicron za pośrednictwem komórek Panetha stymulują wytwarzanie naczyń krwionośnych

w obrębie kosmków jelitowych. Myszy GF mają słabiej rozwiniętą sieć naczyń włosowatych w obrębie jelita, w porównaniu z myszami hodowanymi konwencjonalnie. Zwiększa to powierzchnię wchłaniania w jelicie i ułatwia przyswajanie składników odżywczych. [35,36].

U osób z nadwagą i otyłością obserwuje się przewlekły stan zapalny o niskiej intensywności. Badania pokazują, że wraz ze wzrostem BMI rośnie również poziom interleukiny-6, białka CRP oraz innych markerów zapalnych. [37]. Zastosowanie diety niskokalorycznej u osób z nadmierną masą ciała wiąże się natomiast ze spadkiem białka CRP w badaniach laboratoryjnych [38]. Bariera jelitowa zbudowana jest z kilku warstw, których celem jest między innymi zapobieganie kontaktu treści jelitowej z układem odpornościowym człowieka. Wewnętrzną ścianę jelita okrywa warstwa śluzu, która jest siedliskiem do życia bakterii jelitowych. Zawiera ona substancję przeciwbakteryjne działające na bakterie patogenne oraz immunoglobuliny A. Kolejną warstwę stanowi jedna warstwa komórek nabłonkowych, która zawiera głównie enterocyty, komórki kubkowe, komórki układu odpornościowego (w tym komórki Panerha) i endokrynnego. Pomiedzy komórkami znajdują się połączenia ścisłe, którym przypisuje się główną rolę w nieszczelności jelit [39]. Jak już wcześniej wspomniano, u osób z otyłością dochodzi do dysbiozy, czego wynikiem może być zwiększony odsetek bakterii gram ujemnych. W ścianie bakterii gram ujemnych występuje LPS, lipopolisacharyd będący immunogenną endotoksyną bakteryjną. Badania wskazują, że u osób z nadmierną masą ciała dochodzi do wzrostu LPS w osoczu krwi, co świadczy o endotoksemii i nieszczelności bariery jelitowej. Jednocześnie zastosowanie zrównoważonej diety zmniejsza stężenie LPS w surowicy [40]. W badaniu przeprowadzonym na myszach podawanie LPS w ciągłym podskórnym wlewie wiązało się ze wzrostem parametrów zapalnych, masy ciała oraz insulinooporności [41].

Dysbioza jelit powiązana jest nie tylko z insulinoopornością, może mieć również wpływ na hipercholesterolemię i NAFLD. Badania wykazują, że wzrost odsetka bakterii z grupy Coriobacteriaceae u zwierząt na diecie zachodniej silnie korelował ze wzrostem cholesterolu nie-HDL w osoczu krwi [42]. Dysbioza w diecie sprzyja rozwojowi niealkoholowej stłuszczeniowej chorobie wątroby (NAFLD) oraz niealkoholowemu stłuszczeniowemu zapaleniu wątroby (NASH) poprzez zwiększenie uwalniania z jelit czynnika wzrostu fibroblastów, stan zapalny oraz wpływ na gospodarkę lipidową oraz kwasy tłuszczowe [43]. Badania wskazują również, że niedobór choliny w diecie może mieć wpływ na rozwój zmian w wątrobie [43,44]. U myszy na diecie bogatej w cholinę oraz wysokotłuszczowej dochodziło do zmiany składu mikrobiomu, a następnie do przekształcania choliny w metyloaminy w jelicie przez bakterie, co ostatecznie wywoływało efekt diety niskocholinowej [44].

Obiecującym może wydać się wpływ przeszczepów makrobioty jelitowej jako dodatkowy element terapii odchudzającej. W badaniu przeprowadzonym na ludziach przeszczep mikroflory od osób o BMI <23 kg/m² osobom z zespołem metabolicznym, spowodował poprawę insulinooporności tkanek już po 6 tygodniach od dokonania przeszczepu [45]. Inne badanie wykazało, że za spadek insulinooporności mogą być odpowiedzialne bakterie z rodzin Kermansiaceae, Christensenellaceae, i Tanerellaceae [46]. W podobnym badaniu przeprowadzonym na grupie nastolatków z Nowej Zelandii z otyłością transfer mikrobioty jelitowej nie wpłynął na masę ciała badanych, natomiast doszło do zmniejszenia się otyłości brzusznej oraz redukcji objawów zespołu metabolicznego w porównaniu z grupą placebo [47].

Zmiany w mikrobiocie związane z rakiem jelita grubego:

Rak jelita grubego jest trzecim pod względem częstości zachorowania, a drugim pod względem śmiertelności nowotworem na świecie. Wzrost zachorowalności silnie koresponduje ze wzrostem Wskaźnika Rozwoju Społecznego. Głównymi modyfikowalnymi czynnikami ryzyka są otyłość, dieta oraz brak aktywności fizycznej [48]. Zmiany w diecie oraz stylu życia mogłyby zapobiec rozwojowi nawet 70% przypadków raka jelita grubego [49].

Zaobserwowano zmianę w składzie mikroflory jelit u pacjentów z gruczolakiem i rakiem jelita grubego w porównaniu do ludzi zdrowych. Wykazano, że bakterie *Fusobacterium nucleatum*, *Alistipes finegoldii*, *Porphyromonas Asaccharolytica*, *Escherichia coli* i *Bacteroides fragilis* wykazują dodatnią korelację z występowaniem raka jelita grubego [50,51]. U osób z chorobą nowotworową odnotowano mniejszy odsetek bakterii z grup *Bifidobacterium* i *Eubacterium* w porównaniu z populacją osób zdrowych, natomiast spadek bakterii *Verrucomicrobia* u pacjentów z gruczolakiem, może posłużyć za biomarker stanów przedrakowych [51]. Dysbioza jelit związana jest z modelem odżywiania pacjenta. Jak już wcześniej wspomniano SCFA powstają w jelicie w wyniku fermentacji przez bakterie włókien roślinnych. Ryzyko zachorowania na raka jelita grubego jest odwrotnie proporcjonalne do zawartości błonnika w diecie [52]. U otyłych pacjentów z rakiem okrężnicy zmniejsza się ilość bakterii produkujących SCFA [53]. Maślan odgrywa kluczową rolę w prawidłowym funkcjonowaniu nabłonka jelit. Wykazano, że stymuluje on prawidłową proliferację komórek nabłonka jelitowego, zapobiega proliferacji oraz indukuje apoptozę komórek nowotworowych [54,55]. Jest on również

głównym substratem energetycznym dla kolonocytów, a w czasie jego niedoboru metabolizm tych komórek przestawia się z lipolizy na glikolizę [56]. Glikoliza tlenowa jest głównym szlakiem metabolicznym w komórkach nowotworowych. Wykazano zależność pomiędzy wysoką zawartością *Fusobacterium nucleatum*, nasileniem glikolizy a karcynogenezą [57]. Wspólnym mianownikiem otyłości i nowotworów jelita grubego jest towarzyszący stan zapalny. U pacjentów z nowotworem obserwuje się wyższy poziom prozapalnej Il-1B i niższy poziom hamującej zapalenie Il-10 w porównaniu z pacjentami zdrowymi, a dysproporcja ta jest jeszcze większa u pacjentów u których rak współwystępuje z otyłością [53]. Maślan wpływa modulująco na układ odpornościowy jelit, stymulując powstawanie limfocytów Treg oraz Il-10, hamuje jednocześnie powstawanie Il-2, TNF α oraz tlenku azotu [58,59]. Zmniejsza również przepuszczalność bariery jelitowej oraz odpowiedź na LPS [59].

U badanych z nowotworem jelita grubego, którym towarzyszy otyłość występuje istotnie wyższe stężenie TMAO we krwi w porównaniu z badanymi bez tych obciążeń [53,60]. TMAO, czyli N-tlenek trimetyloaminy jest toksyną, która powstaje z cholicy i L-karnityny jako produkt metabolizmu bakterii jelitowych [53]. Zwiększone spożycie czerwonego mięsa wiąże się ze wzrostem tej substancji we krwi. Wykazano związek TMAO

ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym, nowotworzeniem, zespołem metabolicznym, nadciśnieniem, cukrzycą, insulinoopornością, stanem zapalnym oraz niewydolnością nerek [53,61]. TMAO sprzyja karcynogenezie poprzez indukcję proliferacji komórek oraz zwiększenie wydzielania VEGF-A i nasilenie angiogenezy [62].

Leczenie raka jelita grubego opiera się na leczeniu operacyjnym, chemioterapii, immunoterapii oraz radioterapii. Chemioterapia i radioterapia znacząco zmniejsza bioróżnorodność mikrobiomu jelitowego czego konsekwencją mogą być biegunki po zastosowanym leczeniu [63]. Mikrobiom wpływa również na skuteczność immunoterapii poprzez modulację inhibitorów punktów kontrolnych [64]. Mimo tych licznych zależności brak jest skutecznej terapii raka jelita grubego za pomocą mikroflory, natomiast w praktyce klinicznej należy zwrócić szczególną uwagę na sposób odżywiania się pacjentów zarówno z aktywną chorobą, jak i będących w grupie ryzyka.

Podsumowanie:

Istnieje niewątpliwa zależność między otyłością, rakiem jelita grubego oraz dysbiozą jelit. Liczne badania dostarczają nam nowych informacji na temat mechanizmów tej zależności, natomiast aktualnie wciąż brak skutecznej terapii z zastosowaniem mikrobioty jelitowej. Na podstawie przedstawionych w tej pracy wyników wydaje się, że modulacja mikrobioty przez odpowiednio zbilansowaną dietę o odpowiedniej zawartości błonnika może przynieść pozytywne efekty zarówno u chorych z otyłością, jak i rakiem jelita grubego.

Bibliografia:

1. Peterson J, Garges S, Giovanni M i inni. The NIH Human Microbiome Project. 2009; 19: 2317- 23.
2. Vitetta L, Vitetta G, Hall S. Immunological Tolerance and Function: Associations Between Intestinal Bacteria, Probiotics, Prebiotics, and Phages. *Front Immunol.* 2018 Oct 9;9:2240. doi: 10.3389/fimmu.2018.02240. PMID: 30356736; PMCID: PMC6189397.
3. Halverson T, Alagiakrishnan K. Gut microbes in neurocognitive and mental health disorders. *Ann Med.* 2020 Dec;52(8):423-443. doi: 10.1080/07853890.2020.1808239. Epub 2020 Aug 31. PMID: 32772900; PMCID: PMC7877977.
4. Bunyavanich S, Berin MC. Food allergy and the microbiome: Current understandings and future directions. *J Allergy Clin Immunol.* 2019 Dec;144(6):1468-1477. doi: 10.1016/j.jaci.2019.10.019. PMID: 31812181; PMCID: PMC6905201
5. Ley R.E., Turnbaugh P.J., Klein S., Gordon J.I. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006; 444: 1022–1023
6. O'Keefe SJ. Diet, microorganisms and their metabolites, and colon cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016 Dec;13(12):691-706. doi: 10.1038/nrgastro.2016.165. Epub 2016 Nov 16. PMID: 27848961; PMCID: PMC6312102.
7. Odsetek osób w wieku powyżej 15 lat według indeksu masy ciała (BMI), 2019r Dane GUS <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/odsetek-osob-w-wieku-powyzej-15-lat-wedlug-indeksu-masy-ciala-bmi,23,1.html>
8. Uranga RM, Keller JN. The Complex Interactions Between Obesity, Metabolism and the Brain. *Front Neurosci.* 2019 May 24;13:513. doi: 10.3389/fnins.2019.00513. PMID: 31178685; PMCID: PMC6542999.
9. <https://www.who.int/health-topics/obesity>

10. Peeters A, Barendregt JJ, Willekens F, Mackenbach JP, Al Mamun A, Bonneux L et al. Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy: a life-table analysis. *Ann Intern Med.* 2003;138(1):24–32. doi: 10.7326/0003-4819-138-1-200301070-00008.
11. Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF, Stijnen T, Cuijpers P, Penninx BW, Zitman FG. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry.* 2010 Mar;67(3):220-9. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.2. PMID: 20194822.
12. Lauby-Secretan, B., Scoccianti, C., Loomis, D., Grosse, Y., Bianchini, F., & Straif, K. (2016). Body Fatness and Cancer — Viewpoint of the IARC Working Group. *New England Journal of Medicine,* 375(8), 794–798. doi:10.1056/nejmsr1606602
13. Calle, E. E., & Kaaks, R. (2004). Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nature Reviews Cancer,* 4(8), 579–591. doi:10.1038/nrc1408
14. Ma Y, Yang Y, Wang F, Zhang P, Shi C, Zou Y, Qin H. Obesity and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies. *PLoS One.* 2013;8(1):e53916. doi: 10.1371/journal.pone.0053916. Epub 2013 Jan 17. PMID: 23349764; PMCID: PMC3547959.
15. Steele CB, Thomas CC, Henley SJ, et al. Vital Signs: Trends in Incidence of Cancers Associated with Overweight and Obesity — United States, 2005–2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2017;66:1052–1058. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6639e1>
16. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, Knight R. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010 Jun 29;107(26):11971-5. doi: 10.1073/pnas.1002601107. Epub 2010 Jun 21. PMID: 20566857; PMCID: PMC2900693.
17. Milani, C., Duranti, S., Bottacini, F., Casey, E., Turrone, F., Mahony, J., ... Ventura, M. (2017). The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiology and Molecular Biology Reviews,* 81(4). doi:10.1128/mmb.00036-17
18. Arrieta MC, Stiemsma LT, Amenogbe N, Brown EM, Finlay B. The intestinal microbiome in early life: health and disease. *Front Immunol.* 2014 Sep 5;5:427. doi: 10.3389/fimmu.2014.00427. PMID: 25250028; PMCID: PMC4155789.
19. Adlerberth, I., & Wold, A. (2009). *Establishment of the gut microbiota in Western infants. Acta Paediatrica,* 98(2), 229–238. doi:10.1111/j.1651-2227.2008.01060.x
20. Sanduzzi Zamparelli M, Compare D, Coccoli P, Rocco A, Nardone OM, Marrone G, Gasbarrini A, Grieco A, Nardone G, Miele L. The Metabolic Role of Gut Microbiota in the Development of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Disease. *Int J Mol Sci.* 2016 Jul 29;17(8):1225. doi: 10.3390/ijms17081225. PMID: 27483246; PMCID: PMC5000623.
21. Hu J, Guo P, Mao R, Ren Z, Wen J, Yang Q, Yan T, Yu J, Zhang T, Liu Y. Gut Microbiota Signature of Obese Adults Across Different Classifications. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2022 Dec 29;15:3933-3947. doi: 10.2147/DMSO.S387523. PMID: 36601354; PMCID: PMC9807070.
22. Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005 Aug 2;102(31):11070-5. doi: 10.1073/pnas.0504978102. Epub 2005 Jul 20. PMID: 16033867; PMCID: PMC1176910.
23. Harris K, Kassis A, Major G, Chou CJ. Is the gut microbiota a new factor contributing to obesity and its metabolic disorders? *J Obes.* 2012;2012:879151. doi: 10.1155/2012/879151. Epub 2012 Jan 24. Erratum in: *J Obes.* 2012;2012:782920. PMID: 22315672; PMCID: PMC3270440.
24. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, Collini S, Pieraccini G, Lionetti P. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010 Aug 17;107(33):14691-6. doi: 10.1073/pnas.1005963107. Epub 2010 Aug 2. PMID: 20679230; PMCID: PMC2930426.
25. Pinart M, Dötsch A, Schlicht K, Laudes M, Bouwman J, Forslund SK, Pischon T, Nimptsch K. Gut Microbiome Composition in Obese and Non-Obese Persons: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2021 Dec 21;14(1):12. doi: 10.3390/nu14010012. PMID: 35010887; PMCID: PMC8746372.
26. Duncan, S., Lopley, G., Holtrop, G. et al. Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss. *Int J Obes* 32, 1720–1724 (2008). <https://doi.org/10.1038/ijo.2008.155>
27. Ley, Ruth E. Obesity and the human microbiome. *Current Opinion in Gastroenterology* 26(1):p 5-11, January 2010. | DOI: 10.1097/MOG.0b013e328333d751
28. Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, Semenkovich CF, Gordon JI. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004 Nov 2;101(44):15718-23. doi: 10.1073/pnas.0407076101. Epub 2004 Oct 25. PMID: 15505215; PMCID: PMC524219

29. Grover M, Kashyap PC. Germ-free mice as a model to study effect of gut microbiota on host physiology. *Neurogastroenterol Motil.* 2014 Jun;26(6):745-8. doi: 10.1111/nmo.12366. PMID: 24860967; PMCID: PMC4083815.
30. Szponar, Czajkowska Short chain fatty acids (SCFA), the products of gut bacteria metabolism and their role in the host 2018, *Postepy Hig Med Dosw* 2018; 72 : 131-142, doi: 10.5604/01.3001.0011.6468, GICID: 01.3001.0011.6468
31. Kristina Harris, Amira Kassis, Geneviève Major, Chieh J. Chou, "Is the Gut Microbiota a New Factor Contributing to Obesity and Its Metabolic Disorders?", *Journal of Obesity*, vol. 2012, Article ID 879151, 14 pages, 2012. <https://doi.org/10.1155/2012/879151>
32. Bäckhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, Gordon JI. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007 Jan 16;104(3):979-84. doi: 10.1073/pnas.0605374104. Epub 2007 Jan 8. PMID: 17210919; PMCID: PMC1764762.
33. Lin SC, Hardie DG. AMPK: Sensing Glucose as well as Cellular Energy Status. *Cell Metab.* 2018 Feb 6;27(2):299-313. doi: 10.1016/j.cmet.2017.10.009. Epub 2017 Nov 16. PMID: 29153408.
34. Jeon SM. Regulation and function of AMPK in physiology and diseases. *Exp Mol Med.* 2016 Jul 15;48(7):e245. doi: 10.1038/emm.2016.81. PMID: 27416781; PMCID: PMC4973318.
35. Stappenbeck TS, Hooper LV, Gordon JI. Developmental regulation of intestinal angiogenesis by indigenous microbes via Paneth cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002 Nov 26;99(24):15451-5. doi: 10.1073/pnas.202604299. Epub 2002 Nov 13. PMID: 12432102; PMCID: PMC137737.
36. Bayer F, Ascher S, Pontarollo G, Reinhardt C. Antibiotic Treatment Protocols and Germ-Free Mouse Models in Vascular Research. *Front Immunol.* 2019 Sep 12;10:2174. doi: 10.3389/fimmu.2019.02174. PMID: 31572384; PMCID: PMC6751252.
37. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA.* 1999 Dec 8;282(22):2131-5. doi: 10.1001/jama.282.22.2131. PMID: 10591334.
38. Kemalasari I, Fitri NA, Sinto R, Tahapary DL, Harbuwono DS. Effect of calorie restriction diet on levels of C reactive protein (CRP) in obesity: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Metab Syndr.* 2022 Mar;16(3):102388. doi: 10.1016/j.dsx.2022.102388. Epub 2022 Jan 5. PMID: 35219261
39. Węgrzyn D, Adamek K, Łoniewska B. Structure of the intestinal barrier. *Pomeranian J Life Sci.* 2017; 63(3): 6–9.
40. Pendyala, S., J.M. Walker, and P.R. Holt, A high-fat diet is associated with endotoxemia that originates from the gut. *Gastroenterology*, 2012. 142(5): p. 1100–1101.e2
41. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, Neyrinck AM, Fava F, Tuohy KM, Chabo C, Waget A, Delmée E, Cousin B, Sulpice T, Chamontin B, Ferrières J, Tanti JF, Gibson GR, Casteilla L, Delzenne NM, Alessi MC, Burcelin R. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes.* 2007 Jul;56(7):1761-72. doi: 10.2337/db06-1491. Epub 2007 Apr 24. PMID: 17456850.
42. Martínez I, Wallace G, Zhang C, Legge R, Benson AK, Carr TP, Moriyama EN, Walter J. Diet-induced metabolic improvements in a hamster model of hypercholesterolemia are strongly linked to alterations of the gut microbiota. *Appl Environ Microbiol.* 2009 Jun;75(12):4175-84. doi: 10.1128/AEM.00380-09. Epub 2009 May 1. PMID: 19411417; PMCID: PMC2698331.
43. Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, Sanyal AJ. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nat Med.* 2018 Jul;24(7):908-922. doi: 10.1038/s41591-018-0104-9. Epub 2018 Jul 2. PMID: 29967350; PMCID: PMC6553468.
44. Dumas ME, Barton RH, Toye A, Cloarec O, Blancher C, Rothwell A, Fearnside J, Tatoud R, Blanc V, Lindon JC, Mitchell SC, Holmes E, McCarthy MI, Scott J, Gauguier D, Nicholson JK. Metabolic profiling reveals a contribution of gut microbiota to fatty liver phenotype in insulin-resistant mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006 Aug 15;103(33):12511-6. doi: 10.1073/pnas.0601056103. Epub 2006 Aug 8. PMID: 16895997; PMCID: PMC1567909.
45. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, Salojarvi J, Kootte RS, Bartelsman JF, Dallinga-Thie GM, Ackermans MT, Serlie MJ, Oozeer R, Derrien M, Druesne A, Van Hylckama Vlieg JE, Bloks VW, Groen AK, Heilig HG, Zoetendal EG, Stoes ES, de Vos WM, Hoekstra JB, Nieuwdorp M. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology.* 2012 Oct;143(4):913-6.e7. doi: 10.1053/j.gastro.2012.06.031. Epub 2012 Jun 20. Erratum in: *Gastroenterology.* 2013 Jan;144(1):250. PMID: 22728514.
46. Sowah SA, Milanese A, Schübel R, Wirbel J, Kartal E, Johnson TS, Hirche F, Grafetstätter M, Nonnenmacher T, Kirsten R, López-Nogueroles M, Lahoz A, Schwarz KV, Okun JG, Ulrich CM, Nattenmüller J, von Eckardstein A, Müller D, Stangl GI, Kaaks R, Kühn T, Zeller G. Calorie restriction improves metabolic state independently of gut microbiome composition: a randomized dietary

- intervention trial. *Genome Med.* 2022 Mar 14;14(1):30. doi: 10.1186/s13073-022-01030-0. PMID: 35287713; PMCID: PMC8919571.
47. Leong KSW, Jayasinghe TN, Wilson BC, Derraik JGB, Albert BB, Chiavaroli V, Svirskis DM, Beck KL, Conlon CA, Jiang Y, Schierding W, Vatanen T, Holland DJ, O'Sullivan JM, Cutfield WS. Effects of Fecal Microbiome Transfer in Adolescents With Obesity: The Gut Bugs Randomized Controlled Trial. *JAMA Netw Open.* 2020 Dec 1;3(12):e2030415. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.30415. PMID: 33346848; PMCID: PMC7753902.
 48. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018 Nov;68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492. Epub 2018 Sep 12. Erratum in: *CA Cancer J Clin.* 2020 Jul;70(4):313. PMID: 30207593.
 49. Giovannucci E. Modifiable risk factors for colon cancer. *Gastroenterol Clin North Am.* 2002 Dec;31(4):925-43. doi: 10.1016/s0889-8553(02)00057-2. PMID: 12489270
 50. Tilg H, Adolph TE, Gerner RR, Moschen AR. The Intestinal Microbiota in Colorectal Cancer. *Cancer Cell.* 2018 Jun 11;33(6):954-964. doi: 10.1016/j.ccell.2018.03.004. Epub 2018 Apr 12. PMID: 29657127.
 51. Tarallo S, Ferrero G, Gallo G, Francavilla A, Clerico G, Realis Luc A, Manghi P, Thomas AM, Vineis P, Segata N, Pardini B, Naccarati A, Cordero F. Altered Fecal Small RNA Profiles in Colorectal Cancer Reflect Gut Microbiome Composition in Stool Samples. *mSystems.* 2019 Sep 17;4(5):e00289-19. doi: 10.1128/mSystems.00289-19. Erratum in: *mSystems.* 2020 Feb 18;5(1): PMID: 31530647; PMCID: PMC6749105.
 52. Dahm CC, Keogh RH, Spencer EA, Greenwood DC, Key TJ, Fentiman IS, Shipley MJ, Brunner EJ, Cade JE, Burley VJ, Mishra G, Stephen AM, Kuh D, White IR, Luben R, Lentjes MA, Khaw KT, Rodwell Bingham SA. Dietary fiber and colorectal cancer risk: a nested case-control study using food diaries. *J Natl Cancer Inst.* 2010 May 5;102(9):614-26. doi: 10.1093/jnci/djq092. Epub 2010 Apr 20. Erratum in: *J Natl Cancer Inst.* 2011 Oct 5;103(19):1484. PMID: 20407088.
 53. Sánchez-Alcoholado L, Ordóñez R, Otero A, Plaza-Andrade I, Laborda-Illanes A, Medina JA, Ramos-Molina B, Gómez-Millán J, Queipo-Ortuño MI. Gut Microbiota-Mediated Inflammation and Gut Permeability in Patients with Obesity and Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci.* 2020 Sep 16;21(18):6782. doi: 10.3390/ijms21186782. PMID: 32947866; PMCID: PMC7555154.
 54. Velázquez OC, Lederer HM, Rombeau JL. Butyrate and the colonocyte. Implications for neoplasia. *Dig Dis Sci.* 1996 Apr;41(4):727-39. doi: 10.1007/BF02213129. PMID: 8674394.
 55. Hague A, Manning AM, Hanlon KA, Huschtscha LI, Hart D, Paraskeva C. Sodium butyrate induces apoptosis in human colonic tumour cell lines in a p53-independent pathway: implications for the possible role of dietary fibre in the prevention of large-bowel cancer. *Int J Cancer.* 1993 Sep 30;55(3):498-505. doi: 10.1002/ijc.2910550329. PMID: 8397167.
 56. Boursi B, Werner TJ, Gholami S, Houshmand S, Mamtani R, Lewis JD, Wu GD, Alavi A, Yang YX. Functional imaging of the interaction between gut microbiota and the human host: A proof-of-concept clinical study evaluating novel use for 18F-FDG PET-CT. *PLoS One.* 2018 Feb 15;13(2):e0192747. doi: 10.1371/journal.pone.0192747. PMID: 29447210; PMCID: PMC5813966.
 57. Hong J, Guo F, Lu SY, Shen C, Ma D, Zhang X, Xie Y, Yan T, Yu T, Sun T, Qian Y, Zhong M, Chen J, Peng Y, Wang C, Zhou X, Liu J, Liu Q, Ma X, Chen YX, Chen H, Fang JY. *F. nucleatum* targets lncRNA ENO1-IT1 to promote glycolysis and oncogenesis in colorectal cancer. *Gut.* 2021 Nov;70(11):2123-2137. doi: 10.1136/gutjnl-2020-322780. Epub 2020 Dec 14. PMID: 33318144.
 58. Singh N, Gurav A, Sivaprakasam S, Brady E, Padia R, Shi H, Thangaraju M, Prasad PD, Manicassamy S, Munn DH, Lee JR, Offermanns S, Ganapathy V. Activation of Gpr109a, receptor for niacin and the commensal metabolite butyrate, suppresses colonic inflammation and carcinogenesis. *Immunity.* 2014 Jan 16;40(1):128-39. doi: 10.1016/j.immuni.2013.12.007. Epub 2014 Jan 9. PMID: 24412617; PMCID: PMC4305274.
 59. Vinolo MA, Rodrigues HG, Hatanaka E, Sato FT, Sampaio SC, Curi R. Suppressive effect of short-chain fatty acids on production of proinflammatory mediators by neutrophils. *J Nutr Biochem.* 2011 Sep;22(9):849-55. doi: 10.1016/j.jnutbio.2010.07.009. Epub 2010 Dec 16. PMID: 21167700.
 60. Bae S, Ulrich CM, Neuhaus ML, Malysheva O, Bailey LB, Xiao L, Brown EC, Cushing-Haugen KL, Zheng Y, Cheng TY, Miller JW, Green R, Lane DS, Beresford SA, Caudill MA. Plasma choline metabolites and colorectal cancer risk in the Women's Health Initiative Observational Study. *Cancer Res.* 2014 Dec 15;74(24):7442-52. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-1835. Epub 2014 Oct 21. PMID: 25336191; PMCID: PMC4268282.
 61. Li D, Lu Y, Yuan S, Cai X, He Y, Chen J, Wu Q, He D, Fang A, Bo Y, Song P, Bogaert D, Tsilidis K, Larsson SC, Yu H, Zhu H, Theodoratou E, Zhu Y, Li X. Gut microbiota-derived metabolite trimethylamine-N-oxide and multiple health outcomes: an umbrella review and updated meta-analysis.

- Am J Clin Nutr. 2022 Jul 6;116(1):230-243. doi: 10.1093/ajcn/nqac074. PMID: 35348578; PMCID: PMC9257469.
62. Yang S, Dai H, Lu Y, Li R, Gao C, Pan S. Trimethylamine N-Oxide Promotes Cell Proliferation and Angiogenesis in Colorectal Cancer. *J Immunol Res.* 2022 Jul 4;2022:7043856. doi: 10.1155/2022/7043856. PMID: 35832644; PMCID: PMC9273394.
 63. van Vliet MJ, Harmsen HJ, de Bont ES, Tissing WJ. The role of intestinal microbiota in the development and severity of chemotherapy-induced mucositis. *PLoS Pathog.* 2010 May 27;6(5):e1000879. doi: 10.1371/journal.ppat.1000879. PMID: 20523891; PMCID: PMC2877735.
 64. Li W, Deng Y, Chu Q, Zhang P. Gut microbiome and cancer immunotherapy. *Cancer Lett.* 2019 Apr 10;447:41-47. doi: 10.1016/j.canlet.2019.01.015. Epub 2019 Jan 23. PMID: 30684593.