



# Oś jelitowo-mięśniowa. Aktywność fizyczna jako czynnik wpływający na stan mikrobioty jelit

Gut-muscle axis. Physical activity as a modulator of gut microbiota status

Barbara Macura<sup>1, B-D</sup>, Marian Szczepanik<sup>1, A, E-F</sup>

<sup>1</sup> Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Wydział Nauk o Zdrowiu, Katedra Nauk Biomedycznych, Polska  
A – Koncepcja i projekt badania, B – Gromadzenie i/lub zestawianie danych, C – Analiza i interpretacja danych,  
D – Napisanie artykułu, E – Krytyczne zrecenzowanie artykułu, F – Zatwierdzenie ostatecznej wersji artykułu

Macura B, Szczepanik M. Oś jelitowo-mięśniowa. Aktywność fizyczna jako czynnik wpływający na stan mikrobioty jelit. Med Og Nauk Zdr. doi: 10.26444/monz/155261

## ■ Streszczenie

**Wprowadzenie i cel pracy.** Powszechnie wiadomo, że wiele funkcji organizmu jest regulowanych przez mikrobiotę jelit. Interakcje biochemiczne, jakie zachodzą pomiędzy mikrobiotą jelit i mięśniami, stały się obecnie nowym obszarem badań. Celem niniejszej pracy jest przedstawienie zarysu sieci interakcji pomiędzy mikrobiotą jelit a tkanką mięśniową, ze szczególnym uwzględnieniem roli wysiłku fizycznego.

**Metody przeglądu.** Przeglądu piśmiennictwa dokonano, korzystając z baz danych PubMed oraz Google Scholar.

**Opis stanu wiedzy.** Wyniki doświadczeń, przeprowadzanych zarówno na modelach zwierzęcych, jak i u ludzi, wskazują na dwukierunkową zależność pomiędzy aktywnością fizyczną a stanem mikrobioty. Obecnie rozważane są różne mechanizmy interakcji biochemicznych pomiędzy mikrobiotą jelit a tkanką mięśniową. Ze strony mikrobioty jelit są to zwłaszcza krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (SCFA), ale również inne związki biologicznie aktywne, natomiast ze strony mięśni są to różnego typu miokiny, m.in. interleukina 6. Poziom tych związków jest regulowany głównie przez dietę oraz wysiłek fizyczny.

**Podsumowanie.** Dysbioza jelit może przyczyniać się do wystąpienia dysfunkcji mięśniowych, a pewne dysfunkcje tkanki mięśniowej mogą ułatwiać pojawienie się dysbiozy jelit. Właściwa dieta i aktywność fizyczna, a także stosowanie probiotyków i prebiotyków mogą okazać się przydatne w profilaktyce i terapii niektórych dysfunkcji tkanki mięśniowej. Aby jednak tak się stało, konieczne jest dokładne poznanie mechanizmów interakcji pomiędzy mikrobiotą jelit a funkcjonowaniem mięśni.

## ■ Słowa kluczowe

aktywność fizyczna, mięśnie, mikrobiota jelit, oś jelitowo-mięśniowa

## ■ Abstract

**Introduction and Objective.** It is well-known that many functions of the human body are modulated by gut microbiota. Currently, the biochemical cross-talk between the gut microbiota and muscles is a new field of research. The aim of this study is the presentation of gut microbiota-muscle interactions with particular consideration of the role of physical activity.

**Review methods.** The literature search was performed using the PubMed and Google Scholar databases.

**Brief description of the state of knowledge.** Available findings of research on animal and human models indicate the presence of two-way relationship between physical activity and the state of gut microbiota. Currently, various mechanisms of biochemical interactions between gut microbiota and muscle tissue are considered. Short chain fatty acids (SCFA) and other bioactive molecules produced by gut microbiota and various myokines e.g. interleukin 6 produced by muscle cells are suspected to be involved in cross-talk between gut microbiota and muscles. The level of these compounds is regulated mainly by diet and physical activity.

**Summary.** Gut dysbiosis may contribute to the development of muscle dysfunction and, in turn, muscle dysfunction may facilitate development of gut dysbiosis. Appropriate diet and physical activity, as well as probiotics and prebiotics, may have beneficial prophylactic and therapeutic properties in muscle disorders. The recognition of accurate mechanisms of gut microbiota-muscle interactions is necessary to apply this knowledge in clinical practice.

## ■ Key words

physical activity, muscle, gut microbiota, gut-muscle axis

## WPROWADZENIE I CEL PRACY

Znaczenie mikrobioty jelit w funkcjonowaniu organizmu człowieka jest szeroko badane w różnych aspektach zdrowia. Efekty prozdrowotnego działania mikrobioty obejmują nie tylko działanie miejscowe, związane z regulacją funkcjonowania układu pokarmowego, ale również ogólnoustrojowe efekty biologiczne, łączące się z wpływem na przebieg procesów metabolicznych oraz funkcjonowanie układu

✉ Adres do korespondencji: Barbara Macura, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Wydział Nauk o Zdrowiu, Katedra Nauk Biomedycznych, ul. Kopernika 7a, 31-034 Kraków, Polska  
E-mail: barbara.macura@uj.edu.pl

Nadesłano: 27.04.2022; zaakceptowano do publikacji: 10.10.2022; publikacja online: 15.10.2022

odpornościowego. Na przykład dysbioza może być związana z patofizjologią demencji lub choroby Parkinsona (oś jelitowo-mózgowa), przewlekłej choroby nerek lub kamicy nerkowej (oś jelitowo-nerkowa), astmy (oś jelitowo-płucna) czy osteoporozy (oś jelitowo-kostna) [1].

Obecnie zwraca się uwagę na istnienie w organizmie kolejnej osi, jaką jest oś jelitowo-mięśniowa. Niezwykle istotną rolę w jej regulacji odgrywa mikrobiota jelitowa. Istnienie takiej zależności odkryto, gdy u osób starszych stwierdzono zależność pomiędzy występowaniem sarkopenii, związanej z obniżeniem masy mięśniowej, a zmianami w składzie mikrobioty jelit. W regulacji działania wspomnianej osi bierze również udział wiele miokyn, także tych o charakterze immunomodulującym, które są intensywnie produkowane przez tkankę mięśniową, zwłaszcza podczas wysiłku fizycznego [2].

Celem niniejszej pracy jest przedstawienie zarysu sieci interakcji pomiędzy mikrobiotą jelit a tkanką mięśniową, ze szczególnym uwzględnieniem czynników immunologicznych.

## METODY PRZEGLĄDU

Dokonano przeglądu piśmiennictwa dotyczącego interakcji pomiędzy mikrobiotą jelit a tkanką mięśniową. W tym celu wykorzystano bazy danych PubMed oraz Google Scholar. Użyto następujących słów kluczowych oraz ich kombinacji: „mikrobiota jelit”, „wysiłek fizyczny”, „aktywność fizyczna”, „trening”, „ćwiczenia”, „mięśnie”, „oś jelitowo-mięśniowa”, „krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (SCFA)”, „miokiny”.

## OPIS STANU WIEDZY

### Aktywność fizyczna a stan mikrobioty

Zależność pomiędzy aktywnością fizyczną a stanem mikrobioty była badana zarówno na modelach zwierzęcych, jak i u ludzi [3].

### Aktywność fizyczna a stan mikrobioty – doświadczenia na zwierzętach

Badania na zwierzętach wykazały, że mikrobiota jelit wpływa na wydajność pracy mięśni, a wysiłek fizyczny wywołuje zmiany w mikrolicie jelitowej. Na przykład Hsu i wsp. porównywali wytrzymałość pływacką trzech grup myszy: myszy hodowanych w warunkach sterylnych (ang. *germ-free*, GF), myszy skolonizowanych przez jeden gatunek bakterii oraz myszy wolnych od patogenów (ang. *specific pathogen-free*, SPF). Najlepszy wynik uzyskały myszy SPF, następnie myszy skolonizowane przez jeden gatunek bakterii, zaś najgorsze rezultaty były udziałem myszy GF. Dodatkowo u myszy GF obserwowano obniżony poziom krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (ang. *short-chain fatty acids*, SCFA) oraz niektórych enzymów o charakterze antyoksydacyjnym [3]. Rola mikrobioty jako producenta SCFA zostanie omówiona dokładniej w dalszej części artykułu. Również inne badania potwierdziły związek pomiędzy intensywnością wysiłku fizycznego a różnorodnością mikrobioty jelit [3]. Zaobserwowano, że wysiłek fizyczny może spowodować modyfikację składu mikrobioty, prowadząc m.in. do zwiększenia ilości bakterii produkujących jeden z SCFA, jakim jest maślan. Wykazano również, że aktywność fizyczna może promować utrzymanie właściwego stosunku bakterii *Firmicutes/*

*Bacteroidetes* (F/B). Ponadto wyniki eksperymentów przeprowadzonych na zwierzętach wskazują, że wysiłek fizyczny zwiększa szansę na utrzymanie prawidłowej ilości i rodzaju bakterii jelitowych. Eksperymenty te dowodzą, że aktywność fizyczna zwiększa ilość bakterii korzystnie działających na organizm, m.in. bakterii z rodzaju *Lactobacillus*. Co więcej, wysiłek fizyczny może złagodzić negatywny wpływ toksycznych substancji egzogennych, np. polichlorowanych bifenyli, na mikrobiotę. Ponadto wpływ ćwiczeń fizycznych na mikrobiotę wydaje się zależny od wieku. Ćwiczenia wywoływały większe zmiany w mikrobiocie jelit u młodych szczurów niż u dorosłych zwierząt [3]. Badania na modelach zwierzęcych wykazały również, że umiarkowany i dobrowolny wysiłek fizyczny łagodzi stan zapalny okrężnicy, podczas gdy intensywny, wymuszony wysiłek fizyczny pogarsza stan zapalny okrężnicy. Te dwa typy wysiłku również odmiennie modulują skład mikrobioty jelita grubego [4].

W licznych doświadczeniach przeprowadzonych na zwierzętach zaobserwowano, że spadek ilości bakterii czy znaczne zmniejszenie zróżnicowania mikrobioty jelitowej pociąga za sobą spadek masy mięśniowej, obniżenie zdolności lokomocyjnych oraz ograniczenie siły uchwytu [5]. Na przykład doświadczenia przeprowadzone przez S. Lahiri i wsp. wykazały, że myszy GF charakteryzują się zmniejszoną masą mięśni szkieletowych z powodu ich zaniku w porównaniu z myszami SPF, które posiadały prawidłową mikrobiotę jelit. Ponadto mięśnie szkieletowe myszy GF wykazywały zmniejszoną ekspresję IGF-1 (ang. *insulin-like growth factor 1*, insulinopodobny czynnik wzrostu 1) i zmniejszoną transkrypcję genów związanych ze wzrostem mięśni szkieletowych i funkcją mitochondriów. Analiza mięśni szkieletowych, wątroby i surowicy myszy GF ujawniła wiele zmian w ilości niektórych aminokwasów. Myszy te wykazywały również zredukowany poziom cholicy w surowicy, która jest prekursorem acetylocholicy, neuroprzekaźnika występującego na połączeniu nerwowo-mięśniowym, oraz zmniejszoną ekspresję niektórych białek istotnych dla funkcjonowania połączeń nerwowo-mięśniowych. Przeszczepienie mikrobioty jelit (ang. *fecal microbiota transplantation*, FMT) od myszy SPF do GF odwracało te procesy. Podanie SCFA myszom GF częściowo odwróciło zmiany w mięśniach szkieletowych. Wyniki te potwierdzają rolę mikrobioty jelitowej w regulacji masy i funkcji mięśni szkieletowych u myszy [6].

Wyniki badań na zwierzętach wskazują również, że suplementacja probiotykami może wywierać korzystny wpływ na tkankę mięśniową i siłę mięśni. Pojawiają się także informacje, że FMT może wpływać na metabolizm biorcy, modyfikując jego przebieg w kierunku podobnym jak u dawcy mikrobioty [5].

### Aktywność fizyczna a stan mikrobioty – obserwacje u ludzi

Badania nad zależnościami mikrobiota-mięśnie prowadzone są również u ludzi. W szeroko przytaczanym badaniu graczy rugby wykazano wysoką liczebność i różnorodność mikrobioty u badanych zawodników. Różnorodność mikrobioty korelowała z ilością spożywanego białka oraz stężeniem kinazy kreatynowej. Intensywny wysiłek fizyczny i dieta zostały uznane za kluczowe czynniki wpływające na stan mikrobioty. Autorzy również zwrócili uwagę na rolę *Akkermansia muciniphila*, bakterii, której obecność jest negatywnie skorelowana ze wskaźnikiem masy ciała (BMI), otyłością i zaburzeniami metabolicznymi, co może być związane z poprawą szczelności bariery jelitowej. Obserwowanym

zmianom mikrobiologicznym towarzyszył wzrost stężenia cytokin o charakterze przeciwzapalnym oraz spadek produkcji cytokin o charakterze prozapalnym [3, 5, 7]. Wyniki innych badań wskazują na następujące zmiany w mikrobiocie jelit ludzi uprawiających aktywność fizyczną: niższy stosunek *Firmicutes/Bacteroidetes*, wzrost ilości *Bifidobacterium*, *Veillonella*, *Roseburia*, *Faecalibacterium*, *Prevotella*, *Lactobacillus*, a także możliwy wzrost ilości *Methanobrevibacter*, *Sutterella*, *Clostridium*, *Haemophilus*, *Eisenbergiella*, *Eubacterium*, *Polynucleobacter* czy *Gordonibacter* [8–11]. Istnieją doniesienia, że wyższemu poziomowi sprawności fizycznej towarzyszy bardziej zróżnicowany mikrobiom jelitowy. Różnorodność mikrobioty okazała się powiązana z wzorcami żywieniowymi oraz rodzajem uprawianej dyscypliny. Co ciekawe, BMI wydaje się współdecydować o odpowiedzi mikrobioty na ćwiczenia [12].

Kolejnym interesującym zagadnieniem jest wpływ suplementacji probiotykami na wydolność fizyczną. Wydaje się, że taka suplementacja może wpływać korzystnie na funkcjonowanie całego organizmu, w tym, pośrednio, na pracę mięśni. Wiadomo także, że skład i różnorodność mikrobioty są różne u osób szczupłych i otyłych. Z kolei wysiłek fizyczny jest powiązany z utratą masy ciała. Pytanie, czy utrata masy ciała powoduje zmiany w składzie mikrobioty, czy to zmiana składu mikrobioty reguluje metabolizm tkanki tłuszczowej, również pozostaje otwarte. Kolejną ciekawą kwestią jest ocena wpływu osi podwzgórze–przysadka–nadnercza, ułatwiającej aktywacji podczas wysiłku fizycznego, na mikrobiotę jelit. Zaobserwowano m.in., że wysiłek fizyczny wywołuje zmiany w poziomie hormonów i cytokin, a także moduluje działanie osi mózg–jelito [3, 5, 7, 13, 14].

Nagły wysiłek fizyczny związany jest z produkcją wielu metabolitów i mediatorów stanu zapalnego, natomiast powtarzany wysiłek fizyczny prowadzi do zahamowania wydzielania cytokin prozapalnych. Regularna aktywność fizyczna jest uznawanym sposobem leczenia wielu schorzeń, u podstaw których leży proces zapalny. Efektem działania przeciwzapalnego regularnych ćwiczeń jest poprawa profilu immunologicznego u chorych na cukrzycę typu 2 (T2D), choroby układu krążenia oraz otyłość. Powtarzany trening prowadzi do obniżenia poziomu cytokin prozapalnych IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  oraz wzrostu modulatorów przeciwzapalnych takich jak IL-4 i IL-10 [7].

Wpływ wysiłku fizycznego na stan mikrobioty zależy również od stopnia jego intensywności. Ćwiczenia o umiarkowanej intensywności skracają czas pasażu jelitowego, poprzez wzrost perystaltyki jelit, oraz są związane z mniejszym stopniem przepuszczalności jelit, zachowaniem grubości warstwy śluzu i niższymi wskaźnikami translokacji bakterii. Zaobserwowano także wzrost produkcji białek przeciwdrobnoustrojowych oraz ekspresji genów TNF- $\alpha$  czy IL-10 w limfocytach jelitowych. Z kolei forsowne, wyczerpujące ćwiczenia mogą szkodliwie wpływać na pracę jelit. Dochodzi wówczas do redystrybucji krwi z krążenia trzewnego do aktywnie oddychających tkanek. Przedłużona hipoperfuzja jelitowa zaburza homeostazę śluzówki i powoduje uszkodzenie enterocytów. Może to spowodować niedokrwienie jelit, zwłaszcza w przypadku odwodnienia, objawiające się skurczami brzucha lub biegunką. Powoduje to wzrost przepuszczalności jelit, rozszczelnienie bariery jelitowej i przedostanie się bakteryjnych endotoksyn do krążenia ogólnego, a nawet krwawienia z przewodu pokarmowego, co ostatecznie może prowadzić do rozwinięcia reakcji prozapalnej.

U ekstremalnych biegaczy wytrzymałościowych mogą pojawić się uszkodzenia nabłonka jelitowego i stany zapalne jelita grubego [3, 7]. Dokładne mechanizmy związane z wpływem wysiłku fizycznego na mikrobiotę pozostają jednak niejasne.

### Czynniki wpływające na funkcjonowanie osi jelitowo-mięśniowej

Regulacja osi jelitowo-mięśniowej jest regulacją wieloczynnikową. Osoby prowadzące regularną aktywność fizyczną bardzo często równocześnie prowadzą zdrowy styl życia, dlatego trudno jest oddzielić rolę wysiłku fizycznego w utrzymaniu zdrowej mikrobioty od diety i innych szeroko pojętych czynników, warunkujących zdrowy styl życia [15]. O ile wpływ wysiłku fizycznego na układ krążeniowo-oddechowy, układ ruchu czy układ wydzielania wewnętrzznego jest dość dobrze poznany [16], to rola wysiłku fizycznego w kształtowaniu osi jelitowo-mięśniowej wymaga dalszych badań. Mikrobiota i aktywność fizyczna to główne składniki osi jelitowo-mięśniowej, jednak obie te tkanki produkują również wiele innych substancji biologicznie aktywnych, które mogą wzajemnie regulować swoją aktywność.

Fizjologiczne powiązanie pomiędzy mikrobiotą jelit a mięśniami zostało początkowo zaobserwowane głównie u osób starszych, gdzie dysbioza i sarkopenia to dwa, często współistniejące ze sobą, zaburzenia. Wyniki licznych badań wskazują, że u osób starszych dochodzi do wielu zmian w funkcjonowaniu układu pokarmowego i odpornościowego, co pociąga za sobą niekorzystne zmiany w obrębie mikrobioty jelit, ostatecznie prowadząc do dysbiozy. Jednym z aspektów starzenia się przewodu pokarmowego jest wzrost przepuszczalności bariery jelitowej, co powoduje wzrost ryzyka oddziaływania szkodliwych substancji, dostających się do przewodu pokarmowego wraz z pokarmem oraz samych drobnoustrojów, na organizm i rozwój reakcji zapalnej. Wyniki badań wskazują, że zwiększona cyrkulacja LPS (lipopolisacharyd) powoduje również zmiany w funkcjonowaniu tkanki mięśniowej. Toksyczne działanie LPS może przyczynić się do zmniejszenia syntezy białek mięśniowych oraz zwiększenia produkcji IL-6 oraz TNF- $\alpha$ , promujących rozwój stanu zapalnego. Podwyższony poziom endotoksyn i czynników prozapalnych wraz z wiekiem może przyczynić się do redukcji masy mięśniowej [2, 17, 18]. Doniesienia te zostały potwierdzone w doświadczeniach na zwierzętach [19]. Wraz z wiekiem dochodzi do fizjologicznego spadku masy mięśniowej, co razem z nasilającym się zjawiskiem „przeciekającego” jelita i dysbiozy może prowadzić do stopniowego nasilenia endotoksemii. Nasilająca się wraz z wiekiem dysbioza jest związana ze zmianą ilości produkowanych przez mikrobiotę wielu substancji biologicznie aktywnych. Głównym produktem mikrobioty są SCFA, posiadające szeroki wpływ na funkcjonowanie organizmu człowieka, a których ilość wraz z wiekiem może ulec obniżeniu [2].

Obecnie rozważane są różne mechanizmy dwukierunkowych interakcji pomiędzy metabolizmem mięśni a mikrobiotą jelit. Ze strony mikrobioty jelit są to głównie SCFA, ale również inne związki biologicznie aktywne, natomiast ze strony mięśni są to różnego typu miokiny.

### Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe

Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe są zbudowane z łańcuchów zawierających od 1 do 6 atomów węgla. W organizmie człowieka najliczniejsze SCFA ( $\geq 95\%$ ) to octan (C2), propionian (C3) oraz maślan (C4). Niewielkie ilości SCFA są

pozyskiwane bezpośrednio z pożywienia. Głównym źródłem SCFA pozostaje jednak fermentacja błonnika pokarmowego w okrężnicy. Ilość SCFA zależy od wielu czynników, takich jak ilość dostarczanego błonnika, skład mikrobioty jelitowej czy czas pasażu jelitowego [20].

Cukry złożone, które nie zostały całkowicie strawione w jelicie cienkim, ulegają w okrężnicy fermentacji z udziałem bakterii beztlenowych. Fermentacja węglowodanów prowadzi do syntezy SCFA,  $H_2$  i  $CO_2$ , natomiast fermentacja aminokwasów lub białek prowadzi do syntezy rozgałęzionych SCFA,  $H_2$ ,  $CO_2$ ,  $CH_4$ , fenoli i amin. Wytwarzane SCFA to m.in. kwas octowy, propionowy, masłowy, walerianowy i kapronowy. SCFA to główne produkty metabolizmu bakterii jelita grubego u ssaków. Z kałem zostaje wydalone ok. 5% SCFA, natomiast reszta jest absorbowana przez komórki nabłonka jelita. Na wytwarzanie SCFA największy wpływ ma dieta. Procesy metaboliczne bakterii jelitowych mogą również doprowadzić do powstawania wielu toksycznych metabolitów, np. amoniaku, amin biogennych,  $H_2S$ , indolii lub związków fenolowych. Niektóre z tych związków mogą uszkodzić nabłonek jelit, a także wywoływać reakcje zapalne. W środowisku mikrobioty często występuje zjawisko „cross-feeding”. Polega ono na tym, że produkt metabolizmu jednej grupy bakterii jest substratem dla innej grupy bakterii. Najczęściej octan i propionian są metabolizowane do maślanu, jednak zależy to od indywidualnego składu mikrobioty [21].

Dostępne SCFA są łatwo wychwytywane przez komórki gospodarza, ale osiągają różne poziomy dystrybucji ogólnoustrojowej. Maślan służy jako główne źródło energii dla komórek nabłonka okrężnicy. Pozostały maślan ulega degradacji w wątrobie. Znaczne ilości propionianu i octanu są przemieszczane do wątroby. W wątrobie propionian w większości ulega degradacji, natomiast octan jest uwalniany do krążenia ogólnego [22]. A więc światło jelita jest głównym miejscem produkcji SCFA, ale gradient stężenia spada ze światła do obwodu z selektywnym wychwytem maślanu w nabłonku jelita, propionianu w wątrobie i octanu na obwodzie. Znaczenie tego gradientu dla fizjologii żywiciela jest słabo poznane [23].

Wyniki badań wskazują, że SCFA wykazują wielokierunkowy wpływ na stan zdrowia człowieka. Wykazano, że poprawiają one funkcję i pracę jelit (odpowiadają m.in. za utrzymanie integralności bariery jelitowej, wykazują działanie przeciwzapalne, stymulują motorykę jelita, zwiększają produkcję śluzu w jelicie), aktywują brunatną tkankę tłuszczową, obniżają poziom cholesterolu oraz glukozy (poprzez pobudzenie wysp trzustki do wydzielania insuliny), zmniejszają wewnątrzkomórkową aktywność lipidów, zmniejszają stres oksydacyjny oraz wydłużają fazę snu NREM [20]. Dowiedziono także, że SCFA obniżają insulinooporność komórek, hamują proces zapalny oraz apetyt, podwyższają wrażliwość mięśni na insulinę, obniżają atrofię mięśniową, podwyższają siłę mięśni oraz zdolność do wysiłku [5]. Ponadto SCFA pobudzają komórki L do produkcji peptydu YY (PYY) oraz glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1), które uczestniczą w procesie wydzielania insuliny po posiłku. SCFA nasilają również glukoneogenezę w enterocytach, co poprawia insulino-wrażliwość, oraz ułatwiają utlenianie kwasów tłuszczowych w mięśniach [5].

SCFA wykazują również działanie immunomodulujące. Powodują wzmocnienie migracji neutrofilów oraz produkcję działającej przeciwzapalnie IL-10 przez limfocyty T regulatorowe (Treg). SCFA hamują ekspresję genów cytokin

prozapalnych, takich jak IL-5 oraz IL-17A, indukowalnej syntazy tlenku azotu (iNOS), TNF- $\alpha$  oraz IL-6 w komórkach jelita. Makrofagi i komórki dendrytyczne produkują pod wpływem SCFA m.in. IL-10 i dehydrogenazę aldehydową, które powodują konwersję naiwnych limfocytów T w komórki Treg oraz hamują wytwarzanie limfocytów Th17, jednego z typów komórek odpowiedzialnych za indukcję stanu zapalnego i karcynogenezę w jelitach [20]. Maślan nie tylko jest znany z właściwości przeciwzapalnych, ale również aktywuje kilka szlaków regulacyjnych, co powoduje zwiększoną produkcję ATP i poprawę wydajności włókien mięśniowych [24].

SCFA wykazują zdolność hamowania aktywności deacetyazy histonowej (HDAC). Deacetylaza histonów jest enzymem odpowiedzialnym za usuwanie grup acetylowych z histonów, co umożliwia ściślejsze owinięcie helisy DNA wokół histonów i w konsekwencji powoduje zahamowanie aktywności transkrypcyjnej chromatyny. Inhibicja HDAC przez SCFA prowadzi do zwiększenia aktywności transkrypcyjnej chromatyny. Działanie blokujące deacetylazę zależy od typu SCFA oraz rodzaju komórek i tkanek. Najsilniejszym inhibitorem HDAC jest kwas masłowy [21]. Hamowanie aktywności deacetyazy histonowej zapobiega apoptozie i chroni przed katabolizmem białek mięśniowych [24]. Za sprawą mechanizmu inhibicji HDAC dochodzi do indukcji komórek Treg z naiwnych limfocytów T  $CD4^+$ . Także przeciwzapalne działanie maślanu na makrofagi jelitowe polega na zahamowaniu aktywności HDAC, które powoduje spadek wytwarzania cytokin prozapalnych, takich jak TNF- $\alpha$ , IL-6 oraz IL-8 [21].

Wiadomo także, że SCFA, wytwarzane przez mikrobiotę, są substratem dla procesów zachodzących w mitochondriach. Złuszcz maślan uważany jest za źródło energii dla komórek jelita i wykorzystywany w cyklu Krebsa. A zatem produkty metabolizmu bakteryjnego posiadają zdolność modulowania procesów produkcji energii w mitochondriach, doprowadzając do zwiększonej produkcji energii. Obserwacje te sugerują, że mitochondria odgrywają ważną rolę podczas interakcji mikrobioty z komórką gospodarza. Wyniki badań wskazują również, że dieta może modulować funkcję mitochondriów w zależności od jakości i różnorodności mikrobioty. Występuje także zależność odwrotna – aktywność mitochondriów może być ważnym czynnikiem modulującym różnorodność mikrobioty, gdyż jak wiadomo, mitochondria odgrywają istotną rolę w kształtowaniu reakcji zapalnych i immunologicznych. Wpływ na aktywność reakcji energetycznych zachodzących w mitochondriach posiadają również inne związki produkowane przez mikrobiotę, takie jak  $H_2S$  oraz NO. Maślan i propionian promują także wytwarzanie obwodowych komórek Treg. Wydaje się, że SCFA zwiększają tempo metabolizmu i modulują działanie układu odpornościowego oraz przebieg reakcji zapalnej. Jest to związane z faktem, że mitochondria uczestniczą również w odpowiedzi immunologicznej, m.in. poprzez generowanie reaktywnych form tlenu. Wolne rodniki uczestniczą m.in. w uśmiercaniu patogenów sfagocytowanych przez komórki układu odpornościowego [25].

Reasumując, SCFA prowadzą do licznych działań przeciwzapalnych, takich jak indukowanie ekspansji i różnicowania *de novo* limfocytów Treg, hamowanie dojrzewania komórek dendrytycznych i promowanie przeciwzapalnego fenotypu oraz zmniejszenie wytwarzania prozapalnych cytokin przez komórki wrodzonego układu odpornościowego. Być może

najsilniejszą aktywnością przeciwzapalną SCFA jest promowanie przez nie powstawania limfocytów Treg, które hamują aktywność efektorowych limfocytów T [22].

### Inne metabolity mikrobioty wpływające na funkcjonowanie osi jelitowo-mięśniowej

Mikrobiota produkuje wiele substancji chemicznych o różnicowanej aktywności biologicznej. Są wśród nich zarówno metabolity wytwarzane przez bakterie ze składników diety (np. SCFA, pochodne indolu, poliaminy), metabolity wytwarzane przez gospodarza i modyfikowane biochemicznie przez bakterie jelitowe (np. wtórne kwasy żółciowe, tauryna) oraz metabolity syntetyzowane *de novo* przez mikrobiotę (np. ATP, polisacharyd A) [22].

Wiele produktów metabolicznych, produkowanych przez mikrobiotę jelit, reguluje homeostazę glukozy, przebieg procesów energetycznych oraz wpływa na syntezę białek. Na przykład pochodne tryptofanu i drugorzędowe kwasy tłuszczowe nasilają produkcję PYY oraz GLP-1 [5]. Tryptofan oraz glicyna-betaina stymulują procesy anaboliczne i proliferację komórek poprzez wzrost syntezy IGF-1 [24]. Drugorzędowe i trzeciorzędowe kwasy tłuszczowe wpływają na wydatki energetyczne poprzez wpływ na wzrost poziomu hormonu tarczycy T3. Produkty fenolowe mogą stymulować mięśniowy wychwyty glukozy. Z kolei rozgałęzione aminokwasy mogą mieć niekorzystne działanie poprzez związek z insulinoopornością, niekompletnym utlenianiem lipidów oraz utratą masy mięśniowej [5]. Urolityny wzmacniają procesy anabolizmu mięśniowego oraz wpływają na aktywność mitochondriów i pełnią funkcje ochronne w stosunku do komórek mięśni szkieletowych [24]. Z kolei imidazol i propionian osłabiają sygnalizację insulinową i tolerancję glukozy, a poziom rozgałęzionych aminokwasów może korelować z insulinoopornością. Metabolity fenolowe zwiększają wychwyty glukozy i metabolizm linii komórkowych mioblastów. Pochodne kwasu linolowego zwiększają masę ciała i wydajność fizyczną. Drugo- i trzeciorzędowe kwasy żółciowe zwiększają homeostazę glukozy i wydatki energetyczne. Trimetyloaminy związane są z gospodarką lipidową, poziomem kreatyny oraz zaburzeniami kardiometabolicznymi. Witamina B8 współuczestniczy w produkcji i magazynowaniu energii [5], witamina B2 wpływa na właściwy przebieg reakcji redoks i produkcję energii, witamina B12 hamuje wystąpienie stresu oksydacyjnego oraz uszkodzenie śródbłonna, związanych z działaniem homocysteiny [24]. Niedobór witaminy B12 związany jest z dysfunkcjami mięśniowymi i obniżoną tolerancją wysiłkową i energetyczną. Witamina K2 odpowiada za przebieg interakcji mięśniowo-kostnych [5]. Kwas foliowy reguluje biosyntezę aminokwasów, syntezę, metylację i naprawę DNA [24]. Wyniki badań wskazują, że dieta bogata w skrobię może poprawić wrażliwość na insulinę [26].

Wymienione produkty metabolizmu bakteryjnego wykazują, bezpośredni lub pośredni, wpływ na funkcjonowanie tkanki mięśniowej. Jednak różny skład mikrobioty jelitowej u poszczególnych osobników i wzajemne interakcje pomiędzy różnymi związkami sprawiają, że wpływ metabolitów bakteryjnych na stan komórek mięśniowych jest niezwykle trudny do przewidzenia i zrozumienia. Równocześnie należy pamiętać o związkach, produkowanych przez mięśnie szkieletowe, które posiadają zdolność oddziaływania na stan mikrobioty jelit.

### Miokiny

Mięśnie szkieletowe to największy organ w organizmie ludzkim, stanowiący ok. 40% całkowitej masy ciała. Układ mięśniowo-szkieletowy nie tylko pełni funkcje podporowe i lokomocyjne, ale także jest rezerwuarem składników odżywczych, chroni narządy wewnętrzne, utrzymuje temperaturę głęboką oraz produkuje wiele związków o charakterze hormonalnym, co zapewnia komunikację z innymi organami. Działanie i regulacja wzajemnych interakcji pomiędzy mięśniami i pozostałymi częściami ustroju pozostają jednak nadal słabo poznane [17].

Bezpośrednim bodźcem, stymulującym mięśnie szkieletowe do zwiększonej czynności endokrynnej, jest wysiłek fizyczny, którego efektem jest m.in. uwalnianie miokiny [27–29]. Miokiny definiuje się jako cytokiny i inne peptydy, które są produkowane i uwalniane przez włókna mięśniowe i mają działanie autokrynne, parakrynne lub endokrynne. Związki te pośredniczą w komunikacji, często dwukierunkowej, między mięśniami i innymi narządami, w tym mózgiem, tkanką tłuszczową, tkanką kostną, wątrobą, jelitami, trzustką, śródbłonkiem naczyń i skórą, a także odpowiadają za komunikację pomiędzy komórkami budującymi sam mięsień. Miokiny wywierają wpływ m.in. na funkcje poznawcze, metabolizm lipidów i glukozy, brązowienie białej tkanki tłuszczowej, tworzenie kości, funkcję komórek śródbłonna, strukturę skóry i wzrost guzów nowotworowych [27, 29]. Receptory specyficzne dla miokiny ulegają ekspresji w wielu tkankach i narządach, wpływając tym samym na różnorodne szlaki metaboliczne [28].

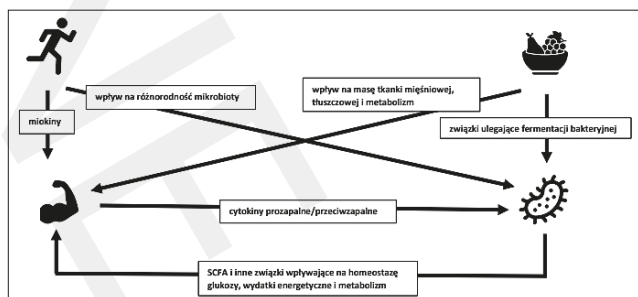
Miokiny mogą być przydatnymi biomarkerami nie tylko dla osób prowadzących intensywny trening sportowy, ale również dla pacjentów obciążonych chorobami nowotworowymi, neurodegeneracyjnymi, sercowo-naczyniowymi lub cukrzycą, służąc do monitorowania rodzaju i intensywności ćwiczeń. Z kolei identyfikacja nowych miokiny oraz zdefiniowanie ich działania może prowadzić do określenia nowych celów terapeutycznych. Obecnie funkcja biologiczna została opisana tylko dla 5% wszystkich znanych miokiny, których liczbę szacuje się na ponad 600 (w zależności od źródła) [27, 29], z których część jest również produkowana przez komórki układu odpornościowego. Jedną z najlepiej poznanych miokiny jest IL-6.

### Interleukina 6 (IL-6)

IL-6 była pierwszą z odkrytych i nadal pozostaje najlepiej zbadaną miokiną. Tylko IL-6 uwalniana z mięśni nosi miano miokiny. IL-6 uwalniana przez leukocyty bądź komórki tkanki tłuszczowej jest traktowana jako cytokina o działaniu prozapalnym [27]. Podwyższony poziom IL-6 w osoczu jest powiązany z insulinoopornością i upośledzonym metabolizmem glukozy, prowadzącymi do otyłości i cukrzycy [27, 28]. IL-6 wykazuje również wiele korzystnych efektów działania. Uwalnianie IL-6 łączące się z pracą mięśni jest związane z lokalnym wzrostem wychwyty glukozy i utleniania tłuszczów poprzez aktywację kinazy białkowej aktywowanej przez AMP (AMPK) i/lub kinazy 3-fosfatydyloinozytolu (PI3-K). IL-6 stymuluje komórki satelitarne mięśni szkieletowych, przyczyniając się do przyrostu tkanki mięśniowej. IL-6 może działać także dystalnie, gdyż uwalniana podczas wysiłku fizycznego przyczynia się do stymulacji glukoneogenezy w wątrobie i wzrostu poziomu glukozy uwalnianej z wątroby, dostarczając w ten sposób substrat dla kurczących się mięśni. W tkance tłuszczowej IL-6 działa jako hormon lipolityczny,

przyspieszając uwalnianie wolnych kwasów tłuszczowych. IL-6 wydzielana w odpowiedzi na wysiłek fizyczny prowadzi do zwiększenia wydzielania insuliny poprzez zwiększenie sekrecji GLP-1 z jelitowych komórek L i komórek alfa trzustki. Wyniki licznych badań wskazują, że IL-6 może wykazywać działanie przeciwzapalne w mięśniach poprzez hamowanie produkcji cytokin prozapalnych, takich jak TNF- $\alpha$ , oraz stymulowanie wytwarzania cytokin przeciwzapalnych, takich jak IL-10, przyczyniając się w ten sposób do zmniejszenia ogólnoustrojowego stanu zapalnego, co ostatecznie prowadzi do zmniejszenia ryzyka rozwoju insulinooporności i T2D [16, 27–29]. Ilość IL-6 uwalnianej do krwiobiegu zależy od intensywności i czasu trwania aktywności fizycznej. Regularna aktywność fizyczna zwiększa poziom glikogenu w mięśniach przed wysiłkiem, co powoduje obniżenie wydzielania IL-6. Nieaktywny tryb życia zwiększa spoczynkowy poziom IL-6 we krwi. Co ciekawe, wraz ze wzrostem poziomu wytrenowania zwiększa się ekspresja receptora IL-6, co może być związane ze wzrostem wrażliwości mięśni na IL-6 [27, 29].

Jak już wspomniano, IL-6 może wykazywać działanie przeciwzapalne. Miokina ta działa na makrofagi, powodując obniżenie syntezy TNF- $\alpha$  oraz wzrost syntezy IL-10 i antagonisty receptora dla IL-1. Antagonista ten hamuje produkcję sygnału IL-1 $\beta$ , a IL-10 hamuje syntezę TNF- $\alpha$ . IL-6 stymuluje również produkcję kortyzolu w korze nadnerczy, co powoduje spadek liczby limfocytów oraz wzrost liczby neutrofilów. Podczas ćwiczeń dochodzi do wzrostu poziomu limfocytów i neutrofilów we krwi. Podczas długotrwałego wysiłku fizycznego liczba limfocytów zaczyna spadać do wartości sprzed rozpoczęcia aktywności fizycznej, natomiast liczba neutrofilów cały czas rośnie. We wpływie na liczbę limfocytów i neutrofilów pośredniczą adrenalina, natomiast w powysiłkowym zmniejszaniu liczby limfocytów i dalszym wzroście liczby neutrofilów pośredniczą zarówno adrenalina, jak i kortyzol. Badania sugerują, że spożycie węglowodanów podczas wysiłku, a także suplementacja przeciwutleniaczami hamują wzrost poziomu IL-6 [29].



Rycina 1. Główne czynniki modyfikujące działanie osi mikrobiota jelit–tkanka mięśniowa

### Aktywność fizyczna a działanie przeciwzapalne

Brak aktywności fizycznej wiąże się z rozwojem przewlekłego stanu zapalnego o niskim nasileniu (ang. *low-grade inflammation*). Zależność ta widoczna jest zwłaszcza u osób z otyłością. Działanie przeciwzapalne aktywności fizycznej jest widoczne zarówno podczas pojedynczego wysiłku fizycznego, jak i jako efekt adaptacji do powtarzającego się obciążenia fizycznego [29].

Eksperymenty na myszach sugerują, że IL-6 może wierać działanie pro- lub przeciwzapalne w zależności od miejsca syntezy. Stwierdzono, że IL-6 pochodząca z adipocytów nasila, a IL-6 pochodząca z komórek szpiku i mięśni

hamuje naciek makrofagów w tkance tłuszczowej. Wykazano również, że myszy z genetycznym niedoborem IL-6 wykazują podwyższony poziom TNF- $\alpha$ . Długotrwałe działanie przeciwzapalne IL-6 jest ułatwione dzięki redukcji tkanki tłuszczowej podczas treningu. Brak ruchu powoduje gromadzenie się tłuszczu trzewnego, co prowadzi do przewlekłego ogólnoustrojowego zapalenia, które predysponuje do rozwinięcia m.in. chorób sercowo-naczyniowych i metabolicznych. W ten sposób powstaje błędne koło przewlekłego zapalenia [29].

Badania wykazały, że ćwiczenia fizyczne u osób, którym wcześniej podano niską dawkę endotoksyny, zapobiegły wzrostowi poziomu krążącego TNF- $\alpha$ , który zaobserwowano podczas spoczynku. Eksperymenty na ludzkich monocytach wykazały, że IL-6 zapobiega indukowanej przez endotoksynę produkcji TNF- $\alpha$ . Iniekcja ludzkiej IL-6 przed podaniem endotoksyny osłabiła wydzielanie TNF- $\alpha$  u ludzi. Intensywny wysiłek fizyczny indukuje działanie przeciwzapalne medowane, przynajmniej częściowo, poprzez IL-6, adrenalinę i kortyzol [29].

### PODSUMOWANIE

W świetle ostatnich badań wiadomo, że zależność pomiędzy mikrobiotą jelit a funkcjonowaniem mięśni szkieletowych może odbywać się na drodze wielu mechanizmów, takich jak wpływ na przemiany biochemiczne glukozy i lipidów, przebieg procesów metabolicznych i energetycznych w mięśniach oraz zjawiska immunomodulujące. Interesujące jest, że prawidłowa mikrobiota może również przyczynić się do zmniejszenia poziomu markerów stanu zapalnego [30]. Wydaje się, że dysbioza jelit może prowadzić do wystąpienia pewnych zaburzeń metabolicznych, a także dysfunkcji mięśniowych, a pewne schorzenia mogą ułatwiać pojawienie się dysbiozy jelit. Obiecującą alternatywą jest modyfikacja składu mikrobioty poprzez przyjmowanie probiotyków i prebiotyków. Powszechnie stosuje się je w profilaktyce dysbiozy jelit, ale mogą również mieć korzystne działanie terapeutyczne w przypadku innych schorzeń. Aby jednak tak się stało, konieczne jest dokładne poznanie mechanizmów wzajemnego wpływu mikrobioty jelitowej i różnych narządów, w tym tkanki mięśniowej. Zarówno brak pełnej informacji na temat różnorodnych szlaków komórkowych, aktywowanych wysiłkiem fizycznym, jak i ich wzajemnych powiązań i zależności utrudniają obecnie wykorzystanie tej wiedzy w praktyce klinicznej. Ponadto zarówno tło genetyczne, jak i wiek pacjenta są odpowiedzialne za osobniczo zmienną odpowiedź na wysiłek fizyczny, a co za tym idzie za zmianę składu mikrobioty. W konsekwencji trudno jest określić dla każdego pacjenta optymalny rodzaj i intensywność wysiłku fizycznego. Niemniej jednak perspektywa wykorzystania tej wiedzy nie tylko w zapobieganiu sarkopenii, ale również jako działanie wspomagające w leczeniu innych zaburzeń, w tym niektórych typów zaburzeń metabolicznych lub mięśniowych, sprawia, że ten obszar wiedzy stanowi obiecujące pole dalszych badań [31].

### PIŚMIENICTWO

1. Ticinesi A, Lauretani F, Tana C, et al. Exercise and immune system as modulators of intestinal microbiome: implications for the gut-muscle axis hypothesis. *EIR* 2019; 25: 84–95.

2. Bilski J, Pierzchalski P, Szczepanik M, et al. Multifactorial mechanism of sarcopenia and sarcopenic obesity. Role of physical exercise, microbiota and myokines. *Cells* 2022; 11(1): 160. doi: 10.3390/cells11010160
3. Codella R, Luzi L, Ileana Terruzzi I. Exercise has the guts: how physical activity may positively modulate gut microbiota in chronic and immune-based diseases. *Dig Liver Dis*. 2018; 50(4): 331–341. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dld.2017.11.016>
4. Allen JM, Berg Miller ME, Pence BD, Whitlock K, Nehra V, Gaskins HR, White BA, Fryer JD, Woods JA. Voluntary and forced exercise differentially alters the gut microbiome in C57BL/6J mice. *J Appl Physiol* (1985). 2015; 118(8): 1059–1066.
5. Gizard F, Fernandez A, De Vadder F. Interactions between gut microbiota and skeletal muscle. *Nutr Metab Insights*. 2020; 13. doi: 10.1177/1178638820980490
6. Lahiri S, Kim H, Garcia-Perez I, et al. The gut microbiota influences skeletal muscle mass and function in mice. *Sci Transl Med*. 2019; 11. doi: 10.1126/scitranslmed.aan5662
7. O'Sullivan O, Cronin O, Clarke SF, et al. Exercise and the microbiota. *Gut Microbes* 2015; 6: 131–6. doi: 10.1080/19490976.2015.1011875
8. Mohr AE, Jäger R, Carpenter KC, Kerksick CM, et al. The athletic gut microbiota. *J Int Soc Sports Nutr*. 2020; 17: 24. doi: 10.1186/s12970-020-00353-w
9. Dorelli B, Gallè F, De Vito C, et al. Can physical activity influence human gut microbiota composition independently of diet? A systematic review. *Nutrients*. 2021; 13: 1890. doi: 10.3390/nu13061890
10. Gallè F, Valeriani F, Cattaruzza MS, et al. Exploring the association between physical activity and gut microbiota composition: a review of current evidence. *Ann Ig*. 2019; 31: 582–589. doi: 10.7416/ai.2019.2318
11. Mach N, Fuster-Botella D. Endurance exercise and gut microbiota: a review. *J Sport Health Sci*. 2017; 6: 179–197. doi: 10.1016/j.jshs.2016.05.001
12. Aya V, Flórez A, Perez L, et al. Association between physical activity and changes in intestinal microbiota composition: A systematic review. *PLoS One* 2021; 16: e0247039. doi: 10.1371/journal.pone.0247039
13. Divella R, DE Palma G, Tufaro A, et al. Diet, probiotics and physical activity: the right allies for a healthy microbiota. *Anticancer Res*. 2021; 41: 2759–2772. doi: 10.21873/anticancerres.15057
14. Bermon S, Petriz B, Kajėnienė A, et al. The microbiota: an exercise immunology perspective. *Exerc Immunol Rev*. 2015; 21: 70–9.
15. Gomma EZ. Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 2020; 113: 2019–2040. doi: 10.1007/s10482-020-01474-7
16. Górski J. Podstawy fizjologii wysiłku. In: Górski J, editor. *Fizjologia wysiłku i treningu fizycznego*. Warszawa: PZWL Wydawnictwo Lekarskie; 2019.
17. Grosicki GJ, Fielding RA, Lustgarten MS. Gut microbiota contribute to age-related changes in skeletal muscle size, composition, and function: biological basis for a gut-muscle axis. *Calcif Tissue Int*. 2018; 102: 433–442. doi: 10.1007/s00223-017-0345-5
18. Rastelli M, Knauf C, Cani PD. Gut microbes and health: a focus on the mechanisms linking microbes, obesity, and related disorders. *Obesity (Silver Spring)* 2018; 26: 792–800. doi: 10.1002/oby.22175
19. Collins KH, Paul HA, Hart DA, et al. A high-fat high-sucrose diet rapidly alters muscle integrity, inflammation and gut microbiota in male rats. *Sci Rep*. 2016; 6: 37278. doi: 10.1038/srep37278
20. Włodarczyk J, Płoska M, Płoski K, et al. Rola krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych w nieswoistych chorobach zapalnych jelit i raku jelita grubego. *Postępy Biochem*. 2021; 67(3): [https://doi.org/10.18388/pb.2021\\_396](https://doi.org/10.18388/pb.2021_396)
21. Czajkowska A, Szponar B. Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (SCFA) jako produkty metabolizmu bakterii jelitowych oraz ich znaczenie dla organizmu gospodarza. *Postępy Hig Med. Dośw*. 2018; 72: 131–142.
22. Postler TS, Ghosh S. Understanding the holobiont: how microbial metabolites affect human health and shape the immune system. *Cell Metab*. 2017; 26: 110–130. doi: 10.1016/j.cmet.2017.05.008
23. Morrison DJ, Preston T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut microbes*. 2016; 7: 189–200. doi: 10.1080/19490976.2015.1134082
24. Ticinesi A, Lauretani F, Milani C, et al. Aging gut microbiota at the cross-road between nutrition, physical frailty, and sarcopenia: is there a gut-muscle axis? *Nutrients*. 2017; 9: 1303. doi: 10.3390/nu9121303
25. Chaumet YS-G, Edeas M. Microbiota-mitochondria inter-talk: consequence for microbiota-host interaction. *Patog Dis*. 2016; 74. doi: 10.1093/femspd/ftv096
26. Robertson MD, Bickerton AS, Dennis AL, et al. Insulin-sensitizing effects of dietary resistant starch and effects on skeletal muscle and adipose tissue metabolism. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 559–67, doi: 10.1093/ajcn.82.3.559
27. Ziemann E. Jak mięśnie komunikują się z innymi narządami i co z tego wynika? *Kosmos*. 2020; 69(4), 673–687.
28. Suriano F, Van Hul M, Cani PD. Gut microbiota and regulation of myokine-adipokine function. *Curr Opin Pharmacol* 2020; 52: 9–17. doi: 10.1016/j.coph.2020.03.006
29. Severinsen MCK, Pedersen BK. Muscle-organ crosstalk: the emerging roles of myokines. *Endocr Rev*. 2020; 41: 594–609. doi: 10.1210/endo/bnaa016
30. Przewłocka K, Folwarski M, Kaźmierczak-Siedlecka K, et al. Gut-muscle axis exists and may affect skeletal muscle adaptation to training. *Nutrients* 2020; 12: 1451. doi: 10.3390/nu12051451
31. Bindels LB, Delzenne NM. Muscle wasting: the gut microbiota as a new therapeutic target? *Int J Biochem Cell Biol*. 2013; 45: 2186–90. doi: 10.1016/j.biocel.2013.06.021