

Univerzita Karlova v Praze

1. lékařská fakulta

Specializace ve zdravotnictví

Nutriční terapeut



Šimon Balský

Role střevní bakterie *Akkermansia muciniphila* při obezitě

Role of the gut bacterium *Akkermansia muciniphila* in obesity

Bakalářská práce

Vedoucí závěrečné práce: doc. RNDr. Jiří Hrdý, Ph.D.

Praha, 2024

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 30. 4. 2024

Šimon Balský

Poděkování

Na tomto místě bych rád vyjádřil svou upřímnou vděčnost všem, kteří mi během přípravy této bakalářské práce poskytli cennou podporu a vedení. Speciální dík patří mému vedoucímu práce, doc. RNDr. Jiřímu Hrdému, Ph.D. za jeho neocenitelné rady, trpělivost a odborné vedení, které mě provázelo celým procesem. Velice děkuji také své rodině a přátelům za jejich pochopení, motivaci a neustálou podporu.

Identifikační záznam

BALSKÝ, Šimon. Role střevní bakterie *Akkermansia muciniphila* při obezitě. [Role of the gut bacterium *Akkermansia muciniphila* in obesity]. Praha, 2024. 93 s., 0 příloh. Bakalářská práce (Bc.). Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta, III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze. Vedoucí práce doc. RNDr. Jiří Hrdý, Ph.D.

Abstrakt

Současné vědecké poznatky poukazují na klíčovou roli střevní mikrobioty (SM) v patogenezi různých onemocnění spojených s obezitou. *Akkermansia muciniphila* (AM), komensální střevní bakterie přítomná v lidském trávicím traktu, se stala předmětem mnoha výzkumů. Studie provedené na experimentálních zvířecích modelech ukázaly, že AM má významné funkční schopnosti, mezi které patří snižování obezity, glukózové intolerance, inzulínové rezistence, jaterní steatózy a zlepšení střevní permeability. Lze předpokládat, že podobné efekty budou pozorovány i u lidí, což naznačují již první publikované studie. V současné době je AM identifikována jako probiotikum nové generace díky její schopnosti pozitivně ovlivňovat zdraví hostitele. Zahrnutí modulace SM do celkového plánu léčby obezity, zejména prostřednictvím AM, může významně zvýšit efektivitu hubnutí a zlepšit metabolické parametry. Tento přístup může zahrnovat probiotické/postbiotické, dietní a farmakologické intervence, čímž se podporuje zdravější složení SM a obecně funkce mikrobiomu. Tato bakalářská práce si klade za cíl poskytnout komplexní přehled a analýzu výzkumných studií zaměřených na AM u lidí, aby bylo možné hlouběji porozumět jejímu vlivu a funkcím. Na základě provedené analýzy 10 randomizovaných kontrolních studií (RCT) vyplývá, že je zde korelace mezi AM, obezitou a souvisejícími chorobami. Ukázalo se, že intervence s probiotiky a postbiotiky, zejména s pasterizovanou formou, má příznivý vliv na metabolické parametry. Dietní intervence potvrdily vztah mezi AM a tělesnou kompozicí, zlepšením metabolických parametrů, snížením inzulínové rezistence a vlivem na endokanabinoidní systém. Farmakologické intervence rovněž ukázaly pozitivní souvislost mezi různými látkami zlepšujícími metabolické hodnoty a přítomností AM. Závěrem práce je zjištění, že AM má potenciál podporovat lepší metabolické parametry během obezity a ovlivnit procesy spojené s lipidovým metabolismem a inzulínovou citlivostí. AM představuje významný prvek ve výzkumu obezity a může hrát klíčovou roli v nových terapeutických přístupech. Avšak pro potvrzení těchto nálezů je nezbytné provést přísnější klinické studie.

Klíčová slova: *Akkermansia muciniphila*, obezita, střevní mikrobiota, inzulínová rezistence, probiotika

Abstract

Current scientific knowledge point to a key role of the gut microbiota (GM) in the pathogenesis of various obesity-related diseases. *Akkermansia muciniphila* (AM), a commensal intestinal bacterium present in the human digestive tract, has become the subject of many research projects. Studies using experimental animal models have shown that AM has significant functional capabilities, including reducing obesity, glucose intolerance, insulin resistance, hepatic steatosis and improved intestinal permeability. It can be assumed that similar effects will also be observed in humans, as already suggested by the first published studies. AM is currently identified as a next generation probiotic due to its ability to positively influence host health. The inclusion of GM modulation in the overall obesity treatment plan, particularly through AM, may significantly increase weight loss efficacy and improve metabolic parameters. This approach may include probiotic/postbiotic, dietary and pharmacological interventions, thereby promoting healthier GM composition and microbiome function in general. This bachelor thesis aims to provide a comprehensive review and analysis of research studies focused on AM in humans in order to gain a deeper understanding of its impact and functions. Based on the analysis of 10 randomized controlled trials (RCT) conducted, there is a correlation between AM, obesity and related diseases. Intervention with probiotics and postbiotics, especially with pasteurized form, has a beneficial effect on metabolic parameters. Diet interventions confirmed the relationship between AM and body composition, improving metabolic parameters, reduction of insulin resistance and effect on the endocannabinoid system. Pharmacological interventions have also shown a positive association between different substances and the presence of AM. This thesis concludes with the findings, that AM has the potential to promote better metabolic parameters during obesity and influence processes related to lipid metabolism and insulin sensitivity. AM represents an important element in obesity research and may play a key role in new therapeutic approaches. However, in order to confirm these findings, it is necessary to perform more rigorous clinical trials.

Keywords: *Akkermansia muciniphila*, obesity, gut microbiota, insulin resistance, probiotics

Obsah

Úvod.....	9
1 Obezita.....	10
1.1 Definice obezity a nejběžnější metody vyhodnocení.....	10
1.2 Faktory spojené s rozvojem obezity.....	11
1.2.1 Výběr jídla	12
1.2.2 Socioekonomické faktory	13
1.2.3 Genetika	13
1.2.4 Střevní mikrobiota	13
1.2.5 Narušení cirkadiánního rytmu	14
1.3 Obezita a související onemocnění	14
2 Střevní mikrobiota a obezita.....	16
2.1 Definice střevní mikrobioty	16
2.2 Vztah střevní mikrobioty k obezitě	17
2.2.1 Poměr <i>Firmicutes</i> k <i>Bacteroidetes</i>	17
2.2.2 Specifické střevní bakterie.....	18
2.2.3 Střevní diverzita	19
2.3 Mechanismy obezity vyvolané střevní mikrobiotou	19
2.3.1 Absorpce energie	19
2.3.2 Centrální apetit.....	20
2.3.3 Ukládání tuku.....	21
2.3.4 Chronický zánět	21
2.3.5 Cirkadiánní rytmus	23
3 Úloha <i>Akkermansia muciniphila</i> ve střevní mikrobiotě	25
3.1 Charakteristika <i>Akkermansia muciniphila</i>	25
3.2 Bezpečnost a patogenita <i>Akkermansia muciniphila</i>	27
3.3 Kolonizace <i>Akkermansia muciniphila</i> a její interakce s hostitelem.....	29
3.4 <i>Akkermansia muciniphila</i> a regulace rovnováhy mezi zdravím a nemocí.....	30
3.5 Obezita, metabolické poruchy a <i>Akkermansia muciniphila</i>	31
4 Cíle výzkumu.....	34

5	Metodika.....	35
5.1	Vyhledávání literatury.....	35
5.2	Selekce studií	35
6	Výsledky.....	36
6.1	Analýza studií zkoumající vliv probiotických a postbiotických intervencí na AM 39	
6.2	Analýza studií zkoumající vliv dietních intervencí na AM	41
6.3	Analýza studií zkoumající vliv kombinace dietních a farmakologických intervencí na AM.....	43
6.4	Analýza studií zkoumající vliv farmakologických intervencí na AM	44
7	Diskuze	47
8	Závěr.....	58
	Seznam použité literatury	59
	Seznam zkratk	89
	Seznam tabulek.....	92
	Seznam obrázků.....	93

Úvod

V posledních desetiletích stále více pozornosti přitahuje role střevní mikrobioty (SM) v rozvoji a řízení obezity včetně přidružených metabolických poruch. Rovnováha mezi různými mikroorganismy ve střevech má zásadní vliv na zdraví, což zahrnuje nejen procesy, jako je metabolismus živin, ale i celkovou imunitní reakci a energetickou homeostázi. Bakterie AM byla identifikována jako probiotikum nové generace, která může mít pozitivní vliv na regulaci tělesné hmotnosti a snižování rizik spojených s obezitou.

Cílem této práce je prozkoumat roli AM v kontextu obezity a přidružených metabolických poruch. V práci jsou detailně zkoumány interakce AM s hostitelem a její přínos k zlepšení metabolických parametrů v rámci probiotických/postbiotických, dietních a farmakologických intervencí. Zkoumání těchto aspektů může přispět k lepšímu porozumění mechanismů, kterými SM ovlivňuje lidské zdraví a může vést k novým přístupům v léčbě obezity.

Bakalářská práce se věnuje problematice obezity, její definici, faktorům spojeným s jejím rozvojem a souvisejícím onemocněním. Dále se zaměřuje na vztah mezi SM a obezitou, včetně vlivu specifických bakterií a mechanismů obezity vyvolané SM. Následuje kapitola o úloze bakterie AM ve SM, kde se podrobněji popisuje její charakteristika, bezpečnost, kolonizační schopnosti, vztah ke zdraví a její spojitost s obezitou a metabolickými poruchami. Práce také stanovuje cíle výzkumu, popisuje zvolenou metodiku a interpretuje výsledky vybraných studií. V závěrečné části jsou výsledky vzájemně porovnávány a diskutovány v kontextu současných vědeckých poznatků.

Inspirací pro napsání této práce bylo velké množství výzkumů, které naznačují, že AM by mohla představovat způsob, jak významně zvýšit efektivitu hubnutí a zlepšit metabolické parametry.

1 Obezita

Více než miliarda lidí po celém světě trpí obezitou. Od roku 1990 se jejich počet více než zčtyřnásobil (NCD-RisC, 2024). Obezita je důsledkem kombinace genetických, společenských a kulturních faktorů. Stravovací návyky, urbanizace a životní styl mají vliv na četnost výskytu obezity. Tento zdravotní stav může být spojen s určitými nemocemi nebo léčbou. Obezita může také zvyšovat riziko dalších zdravotních komplikací. Lidé s obezitou často čelí vzdělávacím bariérám, mají nižší příjmy a vyšší lékařské náklady, což může mít ekonomický dopad na společnost (Apovian 2016).

1.1 Definice obezity a nejběžnější metody vyhodnocení

Obezita je charakterizována nadměrným množstvím tělesného tuku. Obezitou se rozumí, když muži mají více než 25 % tukové tkáně a ženy více než 30 % (Hainer et al. 2011, s. 166).

Pro její identifikaci se často využívá index tělesné hmotnosti (BMI), což je hmotnost v kilogramech dělená výškou v metrech umocněnou na druhou. U dospělých je hodnota BMI mezi 25,0 a 29,9 kg/m² považována za nadváhu, zatímco hodnota 30 kg/m²a více signalizuje obezitu (Jensen et al., 2014). Hodnocení BMI u dospělých ve vztahu k zdravotním rizikům je uvedeno v Tabulce 1.

U dětí se místo BMI doporučuje využívat percentilové stupnice zohledňující pohlaví a věk. V této věkové skupině odpovídá nadváha hodnotám BMI nad 90. percentilem, zatímco obezita je definována hodnotou nad 97. percentilem (Hainer et al. 2011).

Tabulka 1 Klasifikace BMI podle WHO (Novosad et al., 2013)

Klasifikace	BMI (kg/m ²)	Riziko komorbidit
Podváha	<18,5	Nízké (riziko jiných klinických problémů)
Normální váha	18,5 – 24,9	Průměrné
Nadváha	25,0 – 29,9	Mírné
Obezita 1. stupně	30,0 – 34,9	Střední
Obezita 2. stupně	35,0 – 39,9	Vysoké
Obezita 3. stupně	≥ 40,0	Velmi vysoké

BMI – body mass index (index tělesné hmotnosti), WHO – Světová zdravotnická organizace

BMI je často vnímán jako základní indikátor složení těla, který je dostatečně přesný pro epidemiologické výzkumy. U některých lidí však nemusí být zcela přesný a může vést k chybné diagnostice, zejména u těch s výrazně vyvinutou svalovou hmotou, jako jsou sportovci (Hainer et al. 2011, s. 167).

V praxi se často využívají antropometrické metody, jako je měření obvodu pasu a boků a výpočet poměru pas/boky, známý jako WHR index (waist hip ratio). Tento index má referenční hodnoty 1,0 pro muže a 0,85 pro ženy (Kunešová 2004).

Měření obvodu pasu je jednoduchým ukazatelem rozložení tělesného tuku, který souvisí s rizikem vzniku metabolických a kardiovaskulárních komplikací. Tab. 2 popisuje rizika komplikací vyplývajících z obezity na základě rozložení tělesného tuku (Hainer et al. 2011, s. 170).

Tabulka 2 Obvod pasu a riziko výskytu komplikací způsobených obezitou (Kunešová 2004)

Pohlaví	Zvýšené riziko	Velmi zvýšené riziko
Muži	94 cm	≥ 102 cm
Ženy	80 cm	≥ 88 cm

Rizikový tuk uložený v břiše nám umožnil rozdělit obezitu kvalitativně na androidní a gynoidní typ, nebo centrální a periferní typ. Centrální obezita, známá jako typ jablko, je charakterizována nahromaděním tuku v oblasti břicha a hrudníku, zatímco gynoidní typ, známý jako typ hruška, je spojen s nahromaděním tuku v oblasti hýždí a stehen. Z hlediska zdraví je androidní typ obezity považován za nejrizikovější (Kunešová 2004).

Pokročilejší metoda měření složení těla zahrnuje stanovení elektrického odporu těla při průchodu nízkointenzivním proudem vysoké frekvence, známého jako bioelektrická impedance (Kunešová 2004).

1.2 Faktory spojené s rozvojem obezity

Ačkoli přesná příčina obezity zůstává nejasná, zdá se, že za její vznik může komplexní souhra biologických, psychosociálních a behaviorálních faktorů včetně genetické predispozice, socioekonomického postavení a kulturních vlivů (Skelton et al., 2011).

Obezita je spojována s celou řadou faktorů, jako jsou SM, epigenetické změny, stoupající věk matek při porodu, nedostatek spánku, endokrinní disruptory, farmaceutická iatrogenese a vlivy působící v intrauterinním období a mezigeneračně (McAllister et al., 2009).

Vznik obezity mohou podporovat i komorbidní onemocnění a jejich léčba. Terapie a prevence se soustředí na psychologické a sociální aspekty tohoto stavu. Nejúčinnější neinvazivní zásahy zahrnují dietní opatření a změnu chování, přičemž nejlepší výsledky přináší bariatrická chirurgie (Apovian et al., 2015).

Současná medikamentózní léčba obezity se zaměřuje především na analogy glukagonu podobného peptidu 1 (GLP-1), které se těší značnému úspěchu. Tato léčiva napodobují funkci hormonu GLP-1, který se přirozeně vyskytuje v těle a který pomáhá regulovat chuť k jídlu a množství přijímané potravy (Drucker 2018).

Mezi známé analogy GLP-1 patří:

- **Semaglutid** (obchodní názvy jako Wegovy, Ozempic) - Tento lék je vysoce ceněn pro jeho účinnost v oblasti regulace hmotnosti.
- **Liraglutid** (obchodní název Saxenda) - Další injekční analog GLP-1, který je již nějakou dobu dostupný a používá se pro regulaci hmotnosti.
- **Tirzepatid** - Nedávno schválený lék, který působí jak na receptory GLP-1, tak GIP, a používá se pro regulaci hmotnosti.

Tato léčiva fungují tak, že napodobují signalizaci GLP-1, čímž zvyšují sekreci inzulinu v reakci na vysokou hladinu glukózy v krvi, zpomalují vyprazdňování žaludku a snižují chuť k jídlu, což vede ke snížení příjmu kalorií a úbytku hmotnosti. Obvykle jsou předepisována společně s úpravou životního stylu, včetně diety a cvičení, a jsou uvažována v případě, kdy jiné metody hubnutí nepřinesly dostatečné výsledky (Wilding et al., 2021; Lundgren et al., 2021; Jastreboff et al., 2022).

1.2.1 Výběr jídla

Vlivem prostředí, jako je domov, dětské domovy, školy, pracoviště a komunity, dochází ke změnám ve výběru potravin, což má za následek odlišný druh a množství konzumovaných kalorií. V posledním století došlo kvůli technologickému rozvoji v oblasti potravinářství k výrazné změně v konzumaci potravin. Nyní jsou běžně dostupné potraviny s nižším obsahem vlákniny a vyšším obsahem tuku, jednoduchých cukrů, soli a kalorií, které jsou často levnější než jejich zdravější protějšky. Tento trend konzumace průmyslově zpracovaných potravin od šedesátých let minulého století vedl k nárůstu průměrného denního kalorického příjmu jedince o 205 kilokalorií (Crino et al., 2015).

1.2.2 Socioekonomické faktory

- **Příjmová nerovnost:** Nižší příjmové skupiny často čelí omezenému přístupu k zdravým potravinám, jako jsou čerstvé ovoce a zelenina, kvůli jejich vyšším cenám v porovnání s levnějšími, výživově méně hodnotnými potravinami (Kim, von dem Knesebeck, 2018).
- **Vzdělání:** I když je tento vztah komplexnější, nižší úroveň vzdělání může omezovat povědomí o významu výživy a fyzické aktivity pro udržení zdravé tělesné hmotnosti (Ogden et al., 2017).
- **Bydlení a životní prostředí:** Osoby žijící v chudších oblastech často nemají přístup k bezpečným prostorům pro cvičení nebo k parkům, což omezuje možnosti pro fyzickou aktivitu. Navíc, v těchto oblastech je často vyšší koncentrace rychlého občerstvení a jiných nezdravých možností stravování (Daniels et al., 2021).

1.2.3 Genetika

Genetické faktory hrají významnou roli v rozvoji obezity, přičemž různé polymorfní geny mohou být jejími příčinami. Podle studie od Li et al. (2010) bylo identifikováno dvanáct genetických lokusů, které zvyšují predispozici k obezitě. Tato studie zkoumala vztah mezi těmito lokusy a různými ukazateli, jako jsou BMI, obvod pasu, hmotnost a výška. Také hodnotila, do jaké míry tyto genetické varianty předpovídají riziko obezity. Bylo zjištěno, že tyto varianty mají kumulativní vliv na míru obezity, přičemž každá další alela zvyšuje hmotnost o přibližně 444 gramů a riziko obezity o 10,8 %. Přestože kombinace těchto alel představuje určitý rizikový faktor, jejich prediktivní hodnota pro vývoj obezity je pouze omezená.

1.2.4 Střevní mikrobiota

SM, sestávající z bakterií, virů, bakteriofágů, archeí a eukaryotických mikrobů (např. kvasinky, houby, plísně), které kolonizují naše střevo, hraje klíčovou roli ve fyziologii člověka. Její vliv se projevuje zejména v oblasti metabolismu (Shreiner et al., 2015). Výzkumy ukazují, že SM může efektivně zvyšovat množství energie, kterou získáváme ze stravy. Zajímavým zjištěním je, že tzv. "obézní SM" přispívá k vyššímu procentu tělesného tuku ve srovnání se "štíhlou SM" (Turnbaugh et al., 2006). V současnosti je potřeba realizovat další klinické studie, které by se zaměřily na možnosti léčby obezity a jejích komplikací prostřednictvím změn nebo nahrazení SM. Pro hlubší pochopení a detailnější rozbor této problematiky viz kapitola střevní mikrobiota a obezita.

1.2.5 Narušení cirkadiánního rytmu

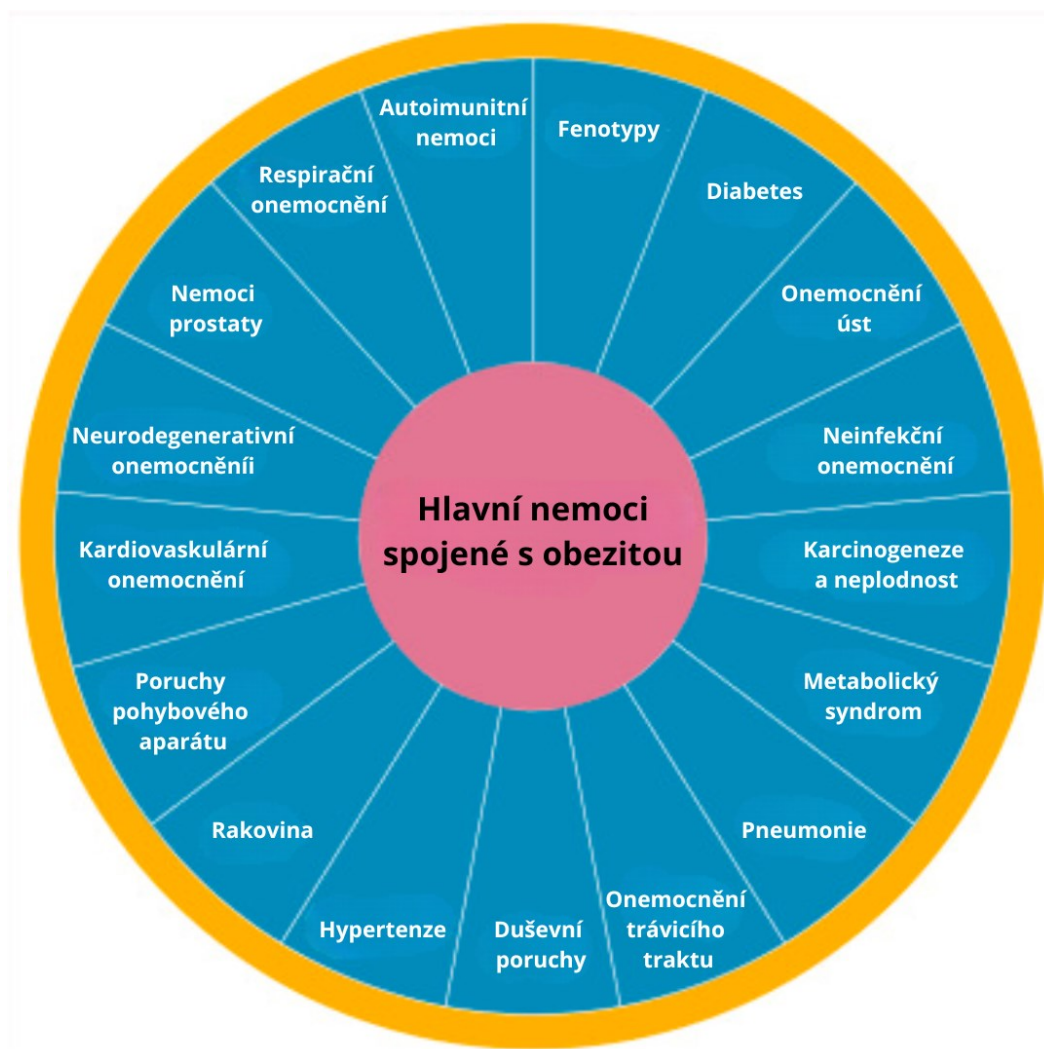
Narušení cirkadiánního rytmu je spojeno s rozvojem obezity, prediabetu, diabetu a poruchami lipidů. Tento stav může být způsoben prací na směny, nedostatkem spánku nebo posunem obvyklé doby jídla do nočních hodin (Garaulet, Madrid, 2009; Garaulet et al., 2010). Obecnější přehled příčin obezity je na Obr. 1.



Obrázek 1 Obecné rozdělení příčin obezity (Safaei et al., 2021)

1.3 Obezita a související onemocnění

Další klíčový důvod pro zvýšenou pozornost vůči obezitě spočívá v jejím přímém přispění k vyššímu výskytu primárních civilizačních onemocnění. Patří sem ischemická choroba srdeční, hypertenze, mozková mrtvice, diabetes mellitus 2. typu (DM2), spánková apnoe a osteoartróza. Obr. 2 poskytuje komplexní přehled onemocnění a zdravotních stavů, které jsou spojené s obezitou (Chatterjee et al., 2020).



Obrázek 2 Hlavní nemoci spojené s obezitou (Safaei et al., 2021)

Radikální posun v pojetí obezity z pohledu osobní slabosti k uznání jako lékařského stavu představuje významný pokrok. Tento posun by měl působit jako katalyzátor pro zdravotnické pracovníky, aby přijímali proaktivní opatření a zasahovali včas u osob, které jsou považovány za rizikové nebo které spadají do kategorie obezity.

Je nezbytné, aby lékaři a lékárníci rozuměli patofyziologii obezity, což jim umožní správně indikovat vhodné postupy. Se znalostí preventivních rizikových faktorů obezity mohou lékaři a nutriční terapeuti lépe poradit pacientům, jak těmto rizikům předcházet nebo je minimalizovat. Vzhledem k tomu, že obezita je závažným problémem veřejného zdravotnictví s výraznými finančními a zdravotními dopady v ČR, je klíčové, aby lékaři a lékárníci věnovali zvýšenou pozornost možnostem léčby a prevence se speciálním zaměřením na osvětovou činnost.

2 Střevní mikrobiota a obezita

2.1 Definice střevní mikrobioty

SM se skládá z bakterií, virů, bakteriofágů, archeí a eukaryotických mikrobu (např. kvasinky, houby, plísně), které kolonizují naše střevo. Hraje klíčovou roli ve fyziologii člověka. Její vliv se projevuje zejména v oblasti metabolismu. SM je soubor všech mikroorganismů, které kolonizují střevní trakt, a jejich specifických populací v různých částech těla. Oproti tomu střevní mikrobiom popisuje genetický materiál všech mikroorganismů přítomných ve střevě. Střevní mikrobiom tedy zahrnuje veškerou DNA a geny mikroorganismů ve SM, což umožňuje hlubší pochopení funkčních kapacit a potenciálních vlivů těchto mikroorganismů na zdraví hostitele. (Shreiner et al., 2015).

Ve střevech je přítomno přibližně $3,8 \cdot 10^{13}$ bakterií, což je srovnatelné s odhadovaným počtem $3,0 \cdot 10^{13}$ buněk v lidském těle, čímž se aktualizuje dříve citovaný poměr 10:1 na poměr přibližně 1:1. (Bäckhed et al., 2005; Sender et al., 2016).

Kombinovaná analýza dat z projektů MetaHit a Human Microbiome Project přinesla nejpodrobnější pohled na soubor mikrobu asociovaných s lidským organismem (Hugon et al., 2015; Li et al., 2014). Tyto studie dohromady odhalily existenci 2 172 mikrobiálních druhů v lidském těle, rozdělených do 12 rodů, přičemž převážná většina (93,5 %) spadá do skupin *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Actinobacteria* a *Bacteroidetes*. Zajímavostí je, že tři rody obsahují jen po jednom druhu specificky izolovaném od člověka, včetně AM, což je jediný známý druh ve fyle *Verrucomicrobia*. Také bylo zjištěno, že 386 z identifikovaných druhů jsou striktně anaerobní, což znamená, že se přirozeně vyskytují v oblastech bohatých na sliznice, jako je ústní dutina nebo trávicí trakt (Hugon et al., 2015).

Byla také vytvořena rozsáhlá databáze funkčních genů lidského střevního mikrobiomu, zahrnující analýzu 249 nově sekvenovaných a 1018 již publikovaných vzorků, díky čemuž bylo identifikováno téměř 9,88 milionu genů. Výzkum odhalil, že v mikrobiálních komunitách střev existují specifické mikrobiální vzorce, které se liší v závislosti na zemi, což ukazuje, že složení střevního mikrobiomu je ovlivněno environmentálními faktory, jako je stravování, a možná i genetikou hostitelského organismu (Li et al., 2014).

SM čerpá živiny z potravních zbytků, které lidské tělo nezpracuje, z hlenu produkovaného střevy a z mrtvých buněk, které poskytují potřebné živiny pro její růst a rozmnožování (Gentile, Weir, 2018).

Aktivní SM produkuje mnoho biologicky aktivních látek, například mastné kyseliny s krátkým řetězcem (SCFA), vitamíny a látky s přínosnými účinky na zdraví, jako jsou

protizánětlivé, analgetické a antioxidační produkty, ale také potenciálně škodlivé produkty, včetně neurotoxinů, karcinogenů a imunotoxinů (Miyamoto et al., 2019; Canfora et al., 2019).

Tyto sloučeniny mohou vstoupit do krevního oběhu, regulovat expresi genů a ovlivňovat imunitní a metabolické funkce těla. Vyrovnaná SM je klíčová pro správné fungování metabolismu a energetickou rovnováhu těla. Nerovnováha ve SM může vést k metabolickým problémům a zvýšit centrální chuť k jídlu, což může přispět k nárůstu tělesné hmotnosti a obezitě (Liu et al., 2021).

2.2 Vztah střevní mikrobioty k obezitě

2.2.1 Poměr *Firmicutes* k *Bacteroidetes*

Hypotéza, že SM může hrát klíčovou roli v obezitě jako environmentální faktor, iniciovala výzkumy střevních bakterií v obézní populaci. První důkazy o spojení SM s obezitou byly odvozeny ze studií prováděných na myších bez SM (tzv. germ free mice (bezmikrobní myši)). Po transplantaci střevních bakterií z normálně chovaných myší (tzv. konvenčních) do myši bez SM došlo k nárůstu tukové tkáně a zvýšené inzulinové rezistenci, přestože byl snížen příjem potravy, což naznačuje, že střevní bakterie mohou podporovat tukovou akumulaci v organismu (Bäckhed et al., 2004).

Dále sekvenování genu 16S rDNA ukázalo, že obezitu lze spojit s dvěma hlavními skupinami bakterií: *Firmicutes* a *Bacteroidetes*. Ve SM obézních myší bylo zaznamenáno snížení množství *Bacteroidetes* o 50% a zvýšení *Firmicutes* (Ley et al., 2005).

Turnbaugh et al. (2006) také upozornili na zvýšený poměr *Firmicutes* k *Bacteroidetes* u obézních myší a zjistili, že jejich střevní mikroorganismy efektivněji zpracovávají energii z jídla. U lidí byly zaznamenány obdobné změny, například u obézních dětí byl větší počet *Firmicutes* a menší *Bacteroidetes* (Indiani et al., 2018).

Výzkum zaměřený na ukrajinskou populaci ukázal, že poměr *Firmicutes* k *Bacteroidetes* roste se zvyšujícím se BMI (Indiani et al., 2018). Avšak některé další studie přinesly rozdílná zjištění. Zhang et al. (2019) nenašli významný rozdíl v počtu *Bacteroidetes* mezi obézními a štíhlými lidmi. Americký výzkum, který analyzoval SM z veřejné databáze, porovnával 1 655 zdravých a 898 obézních dospělých a zjistil nižší poměr *Firmicutes* k *Bacteroidetes* mezi obézními (Wu et al., 2020). Vzhledem k těmto nálezům je nutné provést další studie zaměřené na spojení obezity a poměrem mezi *Firmicutes* k *Bacteroidetes*. Nicméně se zdá, že toto zjednodušené vnímání složení mikrobioty dle poměru *Firmicutes* k *Bacteroidetes* bude muset být nahrazeno detailnějšími analýzami

mikrobioty cílícími na funkční vlastnosti jednotlivých bakterií patřících do těchto kmenů, než pouhým stanovením poměrů těchto dvou kmenů bakterií.

2.2.2 Specifické střevní bakterie

Některé výzkumy ukazují souvislost mezi obezitou a specifickými bakteriemi, jako jsou například *Christensenellaceae* a různé rody jako *Methanobacteriales*, *Lactobacillus*, *Bifidobacteria* a *Akkermansia*. Bylo nedávno odhaleno, že čeleď *Christensenellaceae* má vztah k hubnutí a je spojena s hubnutím a její relativní četnost je nepřímo úměrná BMI hostitele (Waters, Ley, 2019)

Akkermansia muciniphila (AM) je považována za klíčovou střevní bakterii pro hubnutí. Přidávání AM jako doplňku stravy pozitivně ovlivňuje metabolické ukazatele u jedinců s nadváhou nebo obezitou (Depommier et al., 2019). *Lactobacillus* a *Bifidobacterium* jsou známá probiotika, která se podílejí na udržování rovnováhy SM člověka. Crovesy et al. (2017) zdůrazňuje, že účinky *Lactobacillus* na tělesnou hmotnost u lidí s nadváhou jsou specifické pro jednotlivé druhy. Zatímco *Lactobacillus paracasei* ukazuje negativní korelaci s obezitou, *L. reuteri* a *L. gasseri* s obezitou korelují pozitivně.

V současné době byly získány důkazy o rezistenci bifidobakterií vůči obezitě z pokusů provedených na zvířatech. Po podání bifidobakterií zvířecím modelům s obezitou vyvolanou stravou byl zaznamenán účinek na obezitu, který závisel na konkrétním kmenu bakterie (Ya-Ni Yin et al., 2010). Avšak se ukazuje, že snížený počet celkových bifidobakterií ve střevech je spojen s obezitou (WalDRAM et al., 2009).

Výzkum provedený Million et al. (2012) identifikoval *M. smithii* a *B. animalis* jako spojené s normální hmotností, zatímco *L. reuteri* byl spojen s obezitou. Tyto poznatky poukazují na to, že vztahy mezi mikroorganismy a obezitou jsou specifické pro druh a bakterie ze stejného rodu mohou mít rozdílné efekty na obezitu, což může být odrazem složitého metabolického mechanismu obezity, ale i odlišnostmi v enzymatické výbavě nejen jednotlivých rodů ale i jednotlivých kmenů.

Podávání specifických střevních bakterií má také příznivý vliv na viscerální obezitu. Bylo zjištěno, že vyšší množství AM vedlo ke snížení váhy a viscerálního tuku u myší, které byly krmeny stravou s vysokým obsahem tuků a cukrů (Anhê et al., 2015). Kombinace probiotik s *L. acidophilus*, *L. rhamnosus*, *L. paracasei*, *Pediococcus pentosaceus*, *B. lactis* a *B. breve* efektivně redukovala BMI a množství tuku v játrech u lidí trpících nealkoholovou steatózou jater (NAFLD) po dobu 12 týdnů (Ahn et al., 2019). Dle Tavella et al. (2021) velký počet *Christensenellaceae*, *Porphyromonadaceae* a *Rikenellaceae* v mikrobiotě starších osob může pomoci snížit množství viscerálního tuku.

Z analýzy je zřejmé, že význam mikroorganismů v obezitě je specifický pro konkrétní kmeny, jelikož v jednom taxonu mohou být bakterie jak prospěšné, tak škodlivé. Proto není jednoduché je klasifikovat podle taxonomie. Novější výzkumy přicházejí s pojmem "cech" (bacterial guilds), který sdružuje mikroorganismy s podobnými funkcemi či zdroji. Tento koncept může pomoci identifikovat skupiny mikroorganismů spojené s konkrétními chorobnými stavy (Wu et al., 2021).

2.2.3 Střevní diverzita

Různorodost SM je klíčovým faktorem spojeným s obezitou. Mnoho výzkumů ukázalo, že obézní lidé mají sníženou různorodost střevních bakterií (Denou et al., 2016; Ciobârca et al., 2020; Heiss & Olofsson, 2018).

Bylo zjištěno, že alfa-diverzita obézních jedinců je nižší ve srovnání se zdravými, avšak v beta-diverzitě mezi oběma skupinami nebyl nalezen podstatný rozdíl (Wu et al., 2020).

Přesto některé studie naznačují, že spojení mezi střevní diverzitou a nemocemi nemusí být jasné (Ma et al., 2019)

Statistické analýzy odhalily, že jen asi v třetině případů byl významný vztah mezi bakteriální diverzitou a nemocemi spojenými s mikrobiotou. Vzhledem k tomu, že bakteriální ekosystémy mohou mít značnou míru stability (včetně odolnosti vůči nemocem), vzniká dojem, že bakteriální diverzita úzce souvisí s výskytem a progresí nemocí (Ma et al., 2019)

2.3 Mechanismy obezity vyvolané střevní mikrobiotou

2.3.1 Absorpce energie

Výzkumy ukazují, že geneticky obézní myši využívají více sacharidů a bílkovin z jejich SM k získávání energie pro svého hostitele (Krajmalnik-Brown et al., 2012; Festi et al., 2014).

Přestože strava a hmotnost zůstaly konzistentní ve zkoumaných skupinách, myši bez SM kolonizované "obézní mikrobiotou" měly výrazně vyšší procento tělesného tuku ve srovnání s těmi kolonizovanými "štíhlou mikrobiotou" (Turnbaugh et al., 2006).

Tato data podporují teorii, že SM spojená s obezitou může efektivněji vstřebávat energii z konzumovaných potravin. Další multiomický výzkum odhalil zvýšené vstřebávání lipidů u obézních jedinců, zatímco kolonizace klostridii u myši bez SM snížila expresi genů spojených s vstřebáváním lipidů (Petersen et al., 2019).

Z toho vyplývá, že SM obézních jedinců může zvyšovat vstřebávání energie, což může přispět k nadměrnému ukládání energie a zvýšení tělesné hmotnosti.

SM rozkládá těžce stravitelné sacharidy na SCFA, jež se buď absorbují v trávicím traktu, nebo jsou vyloučeny ve stolici. SCFA hrají klíčovou roli v udržování energetické homeostázy (Cani et al., 2019).

Hlavními složkami SCFA jsou acetát, propionát a butyrát. Acetát může pozitivně ovlivňovat energetické procesy hostitele tím, že stimuluje vylučování GLP-1, peptid YY (PYY) a další střevní hormony, redukuje lipolýzu, snižuje hladiny prozánětlivých cytokinů a zvyšuje oxidaci tuků (Hernández et al., 2019). Propionát podporuje střevní lipolýzu a udržuje energetickou rovnováhu u myši prostřednictvím mechanismu adenosin 5' monofosfát aktivovaná proteinkináza a lysin-specifická demethyláza 1 (AMPK/LSD1) (Wang et al., 2019). Butyrát je primárním zdrojem energie pro buňky tlustého střeva, kde získávají energii především z jeho oxidace. Přítomnost vyššího počtu bakterií produkujících butyrát může vést k větší produkci této sloučeniny, což může podporovat metabolismus lipidů skrze dráhu butyrát-SESN2/CRTC2. Nicméně přebytek butyrátu může negativně ovlivnit střevní bakterie a metabolické reakce (Yu et al., 2019).

V poslední době byly SCFA intenzivně zkoumány kvůli jejich pozitivním vlivům na střevní a energetickou rovnováhu, ale v kontextu obezity zůstává jejich role kontroverzní. Vyšší hladiny SCFA ve stolici byly spojeny se střevní propustností, metabolickými dysfunkcemi, obezitou a vysokým krevním tlakem (de la Cuesta-Zuluaga et al., 2018). Dle Teixeira et al. (2013) je pozitivní korelace mezi fekálními SCFA a ukazateli obezity u žen. Zdá se, že SCFA mohou působit dvousečně. Ačkoliv mohou pomáhat chránit před obezitou, přebytek SCFA může zvyšovat energetický příjem a tím podporovat obezitu.

2.3.2 Centrální apetit

SM je klíčovým prvkem v regulaci vzájemné interakce střeva a mozku. Osa střevo-mozek hraje významnou roli ve výzkumu obezity a s ní spojených chorob. Mezi SM a mozkem probíhá komunikace skrze endokrinní, imunitní a nervové dráhy (Cryan et al., 2019).

SM může ovlivňovat centrální nervový systém (CNS) a naopak, CNS může měnit SM. Střevní bakterie hrají roli v regulaci chuti k jídlu například tím, že podporují tvorbu neuromodulátorů, jako je serotonin, důležitý pro gastrointestinální funkce (Shajib, Khan, 2015). Laktát, vytvořený bakteriemi *Lactobacillus* a *Bifidobacterium*, může prodloužit pocit sytosti po jídle (Silberbauer et al., 2000).

Střevní hormony, jako jsou PYY, pankreatický polypeptid a GLP-1, jsou klíčové v komunikaci osy střevo - mozek. PYY a pankreatický polypeptid jsou hormony anorexie vylučované střevem. GLP-1 snižuje hladinu glukagonu, zpomaluje vyprazdňování

žaludku, stimuluje syntézu inzulínu a snižuje příjem potravy. U obézních pacientů jsou jejich hladiny sníženy, avšak po bariatrické operaci se tyto hladiny normalizují (Wu et al., 2019; Salehi, Purnell, 2019; Federico et al., 2016).

Dle Schéle et al. (2013) SM může ovlivnit genovou expresi neuropeptidů spojených s tělesným tukem u myši. Byl také zaznamenán vliv SM a jejích metabolitů na pocit sytosti ve střevech. Toto krátkodobé ovlivnění pocitu sytosti související s bakteriálním růstem může být spojeno s dlouhodobým regulováním apetitu prostřednictvím energetických neuropeptidových okruhů v hypotalamu (Fetissov 2017).

2.3.3 Ukládání tuku

V roce 2004 bylo odhaleno, že SM má schopnost ovlivňovat proces ukládání tuků. Jedním ze způsobů, jak SM působí, je zvýšením vstřebávání glukózy ve střevě hostitele a zvyšováním hladiny glukózy v krvi. Toto vede k vyšší aktivaci transkripčních faktorů carbohydrate response element binding protein (ChREBP) a sterol regulatory element binding protein (SREBP-1), které následně podporují tvorbu tuku v játrech. V těle je enzym s názvem lipoproteinová lipáza (LPL), který umožňuje přenos triglyceridů z jater do krevního oběhu, kde jsou poté absorbovány tukovými buňkami. Zajímavým faktem je, že střevní epitelové buňky mohou vytvářet fasting induced adipose factor (FIAF), látku inhibující LPL. Normální střevní buňky v myších tuto látku potlačují, čímž zvyšují zásobu energie u hostitele. (Bäckhed et al., 2004).

Dle Aronsson et al. (2010) bakterie *L. paracasei* ovlivňuje Angiopoietin-like 4 (ANGPTL4), klíčový protein v regulaci ukládání tuků. V experimentu s myši, kterým byla podávána dieta bohatá na tuky (high fat diet – HFD), dokázala *L. paracasei* aktivovat ANGPTL4, částečně pomocí peroxisomálních proliferátorem aktivovaných receptorů α a γ (PPAR α a γ). ANGPTL4 následně inhiboval LPL, což snížilo ukládání tuku.

Bylo pozorováno, že myši osídlené bakterií *L. paracasei* byly méně náchylné k obezitě při konzumaci HFD. V laboratorních podmínkách (*in vitro*) *L. paracasei* ovlivňovala dráhu proteinkináza B/ mechanistic target of rapamycin (Akt/mTOR), což ukazuje na zapojení více mechanismů v regulaci ukládání tuků zprostředkovaných touto bakterií (Tazi et al., 2018).

2.3.4 Chronický zánět

Chronický zánět je častým projevem metabolických poruch, jako je obezita (Bander et al., 2020). Existují vědecké důkazy, že SM a její produkty pronikají přes střevní bariéru a interagují s metabolickými orgány jako játra a tuková tkáň, což vyvolává chronický zánět (Tilg et al., 2020).

Bylo zjištěno, že lipopolysacharid (LPS), endotoxin, je vysoko exprimován v kontextu obezity a zánětu tukových buněk (Cani et al., 2007). LPS se váže na imunitní buňky prostřednictvím Toll-like receptoru 4 (TLR4), což spouští zánětlivý proces ve střevě (Janssen, Kersten, 2017).

Výzkumy odhalily, že vyšší koncentrace butyrátu produkujících bakterií *Ruminococcaceae* a *Lachnospiraceae* snižují hladiny LPS S247, což vede ke snížení chronického zánětu nízkého stupně (Kang et al., 2017).

SM rovněž může působit proti poruchám střevní bariéry spojených s HFD inhibicí kanabinoidního receptoru typu 1 (CB1) (Kang et al., 2017). Endokanabinoidní systém, klíčový regulátor tvorby tuku ve střevech a tukových buňkách, může zvýšit chuť k jídlu a příjem kalorií. Navíc účinky konzumace antibiotik na SM jsou dostatečné k zablokování fenotypu ochrany před obezitou, což dále naznačuje roli SM v chronickém zánětu a obezitě (Liu et al., 2021).

SCFA jsou zásadní pro vzájemné působení mezi SM a regulací zánětlivých reakcí. Specificky butyrát, známý pro své protizánětlivé účinky, potlačuje signální dráhy, které vyvolávají tvorbu zánětlivých cytokinů (Lührs et al., 2001). Prostřednictvím epigenetických interakcí butyrát stimuluje lipolýzu a mitochondriální oxidativní fosforylaci, čímž dosahuje větší spotřeby energie a zabraňuje obezitě (Jia et al., 2017). Bylo také zjištěno, že butyrát snižuje střevní hladiny LPS, což může mírnit jeho zánětlivé účinky (Kang et al., 2017).

Acetát, další z klíčových SCFA, však vykazuje rozporuplné efekty v kontextu chronického zánětu a obezity. Na jedné straně může podporovat tvorbu cholesterolu, což by mohlo vést k vyššímu riziku obezity kvůli zvýšeným hladinám cholesterolu v séru (Perry et al., 2016). Naopak, jiné studie naznačují, že acetát může potlačovat apetit, a tím snižovat riziko obezity (Frost et al., 2014). Význam acetátu pro homeostázu SM a jeho vliv na obezitu je komplexní a vyžaduje si další výzkum k lepšímu porozumění těchto interakcí.

2.3.5 Cirkadiánní rytmus

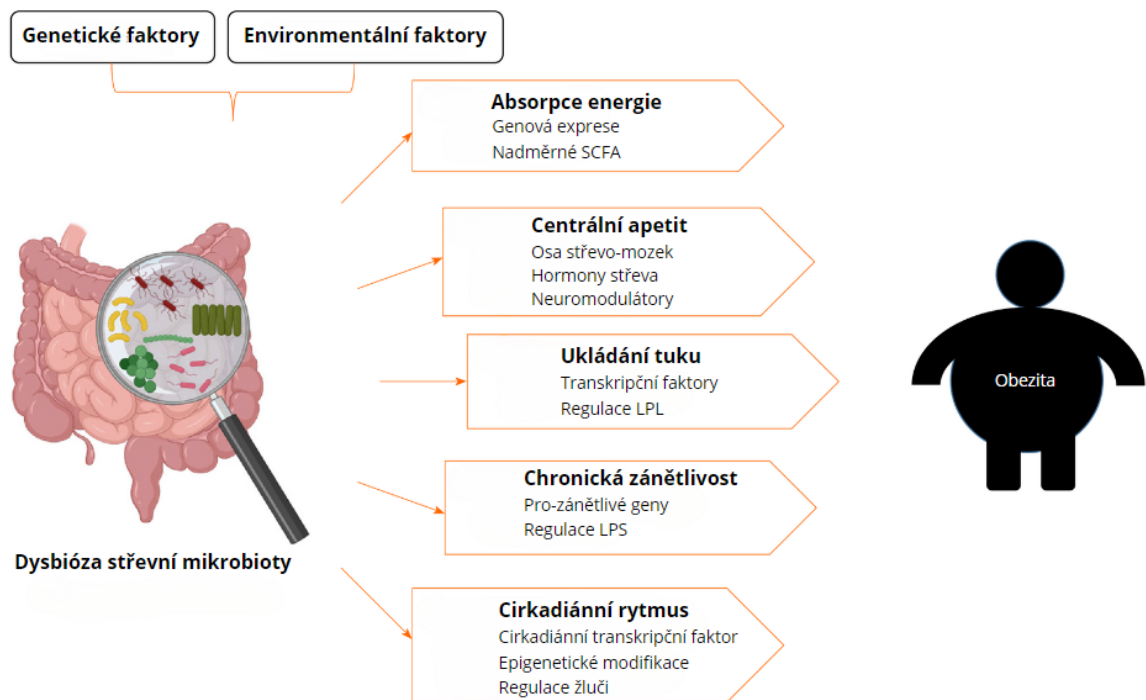
Složení SM ovlivňuje denní biorytmy hostitele v závislosti na jeho stravě (Leone et al., 2015). Pokud je tento denní rytmus narušen, může to vést k častějšímu výskytu obezity (Rácz et al., 2018).

Střevní mikroby ovlivňují metabolismus tuků řízením cirkadiánního transkripčního faktoru Nuclear factor, Interleukin 3 regulated (NFIL3). Zjištění také upozorňují na důležitost dráhy Innate lymphoid cells type 3- signal transducer and activator of transcription 3 (ILC3-STAT3) pro vzájemné působení SM a biologických hodin. Nedávné výzkumy ukázaly, že SM nastavuje pravidelnou acetylaci histonů prostřednictvím aktivity histonu deacetylázy 3 (HDAC3) v buňkách střevního epitelu, což ovlivňuje gen Cluster of differentiation 36 (Cd36) zodpovědný za přenos tuků a tím napomáhá jejich vstřebávání a rozvoji obezity (Kuang et al., 2019). Proces, při kterém se upravují histony na chromatinu, je zásadní pro vytváření biologického rytmu, a SM se tak podílí na regulaci denních rytmů přes HDCA3.

Pravidelnost v jídlu může ovlivňovat denní rytmy stejně jako SM. Výzkum naznačuje, že omezení jídla na určité období dne může zmírnit negativní dopady stravy bohaté na tuky tím, že reguluje cirkadiánní rytmus SM (Ye et al., 2020; Zeb et al., 2020)

Transplantace stolice od jedinců s pásmovou nemocí (jet lag) do myší bez SM vedla k tomu, že tyto myši vykazovaly známky obezity a inzulínové rezistence. Jet lag vyvolává dysbiózu SM kvůli narušeným stravovacím rytmům, což podporuje glukózovou intoleranci a obezitu (Thaiss et al., 2014).

Produkty metabolismu SM mohou mít vliv na rytmický systém hostitele. Jako příklad této vzájemné dynamiky lze uvést rytmus metabolismu žluči. Enzymy, které rozkládají žlučové kyseliny a jsou produktem střevních mikrobů, hrají roli v nastavení biologických hodin a ovlivňují geny zodpovědné za metabolismus tuků (Joyce et al., 2014). Některé druhy střevních bakterií, včetně zástupců rodů *Lachnospiraceae*, *Clostridiaceae*, *Ruminococcaceae*, a rodů *Lactobacillus*, *Bacteroides* a *Bifidobacterium*, se podílejí na biotransformaci žlučových solí (Parkar et al., 2019). Mechanismy, kterými SM přispívá k vývoji obezity, jsou podrobně popsány na Obr. 3.



Obrázek 3 Mechanismy obezity vyvolané střevní mikrobiotou (Liu et al., 2021)

SCFA - Short-chain fatty acids (Mastné kyseliny s krátkým řetězcem),
LPL - Lipoproteinová lipáza, LPS - lipopolysacharidy

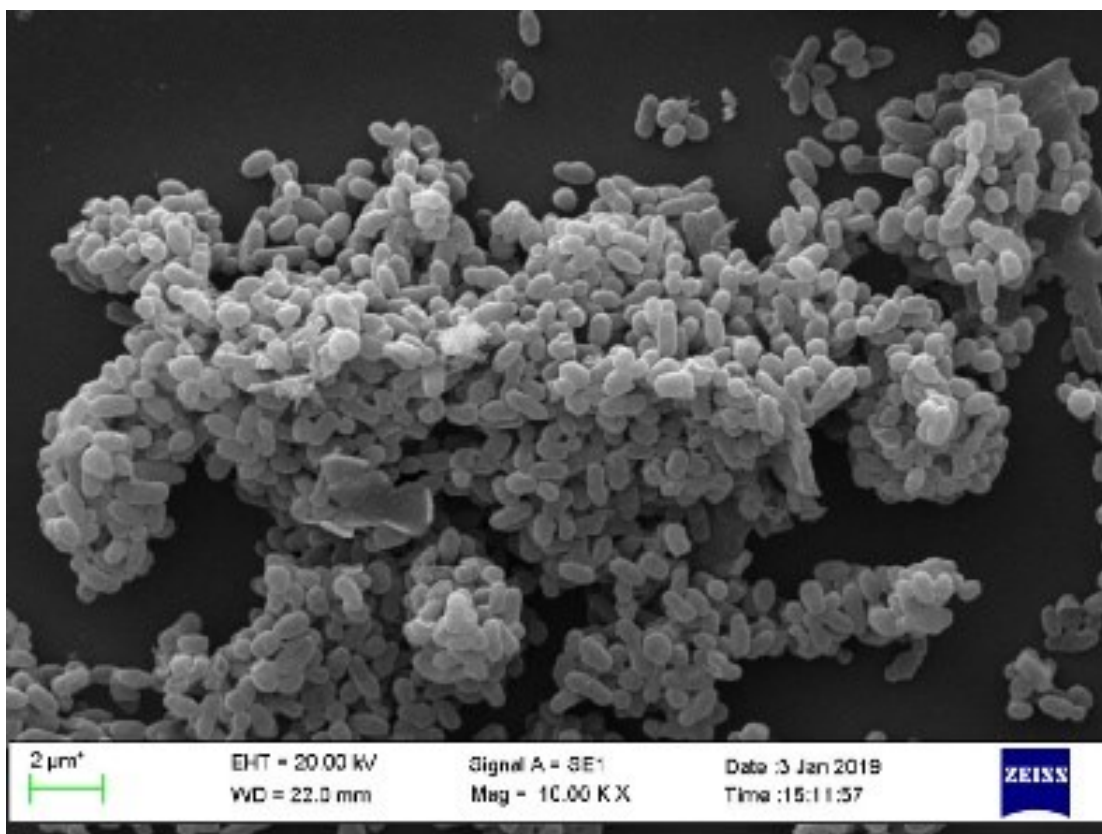
3 Úloha *Akkermansia muciniphila* ve střevní mikrobiotě

Mikroorganismy, a zejména jejich role v modulaci SM, se stávají předmětem intenzivního výzkumu. Stále více se rozpoznává jejich význam v souvislosti s různými onemocněními a zdravotními stavy, které jsou úzce spojeny se SM (de Vos a de Vos, 2012). Jedním z klíčových mikroorganismů v této oblasti je AM, anaerobní bakterie, která byla objevena v lidských výkalech. Jako zdroj energie využívá mucin, což je složka střevního hlenu (Derrien et al., 2004).

AM náleží mezi tzv. probiotika nové generace, neboť byla identifikována na základě moderních molekulárně biologických metod (tj. sekvenačních analýz) při porovnávání mikrobioty zdravých a obézních pacientů. Následné studie prokázaly roli AM v regulaci metabolických a imunitních funkcí. Tato bakterie byla spojena s ochranou proti negativním účinkům HFD ve studiích na myších (Derrien et al., 2011; Everard et al., 2013) a má schopnost inhibovat růst jiných patogenních bakterií, které rovněž rozkládají mucin (Belzer a de Vos, 2012). Získané poznatky potvrzují, že AM je již součástí nabídky probiotických preparátů na trhu.

3.1 Charakteristika *Akkermansia muciniphila*

AM je anaerobní, nepohyblivá, gramnegativní bakterie bez schopnosti tvorby endospor, která má oválný tvar (viz obr. 4). Tato bakterie byla poprvé identifikována v roce 2004 na Wageningenské univerzitě v Nizozemsku během výzkumu zaměřeného na hledání nových mikrobů rozkládajících mucin v lidských výkalech (Derrien et al., 2004). AM je význačná tím, že je prvním a zároveň jediným zástupcem kmene *Verrucomicrobia* v lidské SM (Derrien et al., 2010).



Obrázek 4 *Akkermansia muciniphila* na snímku z elektronového mikroskopu (Zhang et al., 2019)

AM je hojně rozšířena v trávicích systémech jak lidí, tak zvířat (Belzer, de Vos, 2012; Lagier et al., 2015). Původně byla kategorizována jako striktně anaerobní, ale novější výzkum ukázal, že vydrží i v prostředí s nízkými hladinami. Tato schopnost tolerovat kyslík je podobná jiným anaerobním střevním kolonizátorům, jako jsou *Bacteroides fragilis* a *Bifidobacterium adolescentis*, které mohou přežít i po 48 hodinách vystavení vzduchu (Ouwkerk et al., 2017).

AM se běžně vyskytuje ve vrstvě sliznice střev hostitele, přičemž nejvyšší koncentrace je obvykle ve slepém střevě. Je významnou součástí SM zdravých dospělých a kojenců, tvořící 1-4 % celkového složení SM již od raného věku (Derrien et al., 2008).

AM je běžný střevní symbiont, který je přítomen v lidském organismu po celý život (Collado et al., 2007). Již od prvního roku života dokáže stabilně kolonizovat lidské střevo a dosáhnout množství srovnatelného se zdravými dospělými (Collado et al., 2007; Derrien et al., 2008). Nicméně, u starších lidí byl zaznamenán postupný pokles jejího výskytu (Collado et al., 2007). Dle fylogenetických a metagenomických studií patří AM mezi dvacet nejhojnějších druhů v lidské SM (Collado et al., 2007, 2012).

Zajímavým zjištěním je, že AM byla detekována i v mateřském mléce (Collado et al., 2008). To naznačuje, že mateřské mléko může sloužit jako prostředek pro přenos AM z matky na kojence, což vysvětluje její přítomnost v gastrointestinálním traktu novorozenců (Collado et al., 2007). V tomto raném stádiu života má AM schopnost úspěšně kolonizovat gastrointestinální trakt, což je podpořeno její rezistencí vůči kyselinám a schopností rozkládat oligosacharidy mateřského mléka (Bosscher et al., 2001).

3.2 Bezpečnost a patogenita *Akkermansia muciniphila*

Většina probiotických přípravků dostupných na trhu typicky obsahuje mikroorganismy ze skupin *Lactobacillus* a *Bifidobacterium*, jak uvádí Douillard a de Vos (2014). Existuje rostoucí zájem o probiotika nové generace, včetně AM, které nabízejí zdravotní výhody (O'Toole et al., 2017). Je však nezbytné důkladně posoudit bezpečnost těchto nových mikroorganismů pro lidskou konzumaci (Brodmann et al., 2017).

AM je součástí stravy v počátečních fázích života a jako komensální střevní bakterie tvoří 3-5 % SM, což naznačuje její bezpečnost pro potenciální podávání AM jako probiotických preparátů (Collado et al., 2012). Bezpečnost je dále podpořena vývojem pasterizované formy AM, která se nemůže replikovat ani kolonizovat lidské střevo. V dřívějších výzkumech bylo zaznamenáno, že konzumace mikroorganismů inaktivovaných mírnou tepelnou úpravou pasterizací na 30 minut při 70 °C, která minimalizuje denaturaci buněčných komponent, přináší příznivé účinky (Peng a Hsu, 2005; Sakai et al., 2013). Díky tomuto způsobu zpracování AM nabízí lepší zdravotní benefity ve srovnání s její živou formou, zároveň s vyšší stabilitou a minimálním rizikem toxicity.

Tepelně upravené bakterie, včetně těch taxonomicky blízkých patogenům, byly již dříve označeny za bezpečné Evropským úřadem pro bezpečnost potravin (EFSA, 2015, 2019). Bezpečnost AM byla také posouzena v předchozích studiích (Brodmann et al., 2017; Cozzolino et al., 2020; Gómez-Gallego et al., 2016; Zhang et al., 2019).

Pasterizovaná AM přináší výhradně pozitivní účinky na člověka, a její podávání není spojeno s významnými změnami v celkovém složení SM ani v počtu jiných bakteriálních druhů u lidí a hlodavců (Depommier et al., 2019; Everard et al., 2013; Li et al., 2016). V randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované proof-of-concept studii u dobrovolníků s nadváhou či obezitou a inzulinovou rezistencí bylo zjištěno, že denní suplementace pasterizovanou AM v dávce 1×10^{10} jednotek tvořící kolonie (CFU)/den po dobu 12 týdnů byla dobře snášena a vedla ke zlepšení několika metabolických ukazatelů, jako jsou citlivost na inzulin, inzulinemie, celkový cholesterol v plazmě a klíčové krevní markery jaterní dysfunkce a zánětu (Depommier et al., 2019).

Navíc, vzhledem k tomu, že pasterizovaná AM prošla tepelným ošetřením, nekolonizuje střevo a je primárně vyloučena ve formě mrtvých bakterií ve stolici, jak ukázaly dřívější studie využívající metody detekce založené na rDNA genech (Depommier et al., 2019).

Hodnocení bezpečnosti pasterizované AM se řídí postupným přístupem k testování toxicity, který byl navržen EFSA a americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) v jejich pokynech pro hodnocení bezpečnosti potravinových složek (EFSA, 2012; US FDA Redbook, 2014). Tento proces zahrnuje evaluaci potenciální genotoxicity prostřednictvím bakteriálního testu reverzní mutace a mikrojádrových testů na savčích buňkách *in vitro*. Po těchto testech následuje 90denní studie orální toxicity k posouzení potenciální subchronické toxicity.

In vitro testy genotoxicity prokázaly, že pasterizovaná AM není mutagenní (dle bakteriálního testu reverzní mutace) ani klastogenní nebo aneugenní (dle mikrojádrového testu na savčích buňkách *in vitro*). Během 90denní studie nebyly zaznamenány žádné negativní účinky spojené s testovaným vzorkem na klinické pozorování, neurobehaviorální hodnocení, tělesnou hmotnost, příjem potravy, příjem vody, klinickou patologii, hmotnost orgánů nebo histopatologii. Statisticky významné rozdíly v počtu leukocytů u skupin podávaných pasterizovanou AM ve srovnání s kontrolními skupinami byly minimální, omezené na jedno pohlaví a hodnoty byly obecně v rámci historických kontrolních rozmezí, což naznačuje normální biologickou variabilitu. Bez jakýchkoli změn v hmotnosti orgánů nebo odpovídajících makroskopických či histopatologických nálezech lze usoudit, že tyto rozdíly byly spíše náhodné než přímým důsledkem podávání pasterizované AM. Z těchto důvodů byla stanovena nejvyšší dávka bez pozorovaných nežádoucích účinků (NOAEL) pro 90denní studii na 1500 mg/kg tělesné hmotnosti/den ($9,6 \times 10^{10}$ CFU/kg tělesné hmotnosti/den), což je nejvyšší testovaná dávka. Tato hodnota NOAEL poskytuje více než stonásobný bezpečnostní faktor ve srovnání s nejhorsším předpokládaným případem expozice při použití v potravinách, přičemž stonásobek je považován za minimální požadovaný bezpečnostní faktor při převodu údajů ze zvířecích studií na člověka (21 CFR 170.22; US FDA, 2000; Druart et al., 2020).

Z těchto zjištění vyplývá, že negativní výsledky genotoxicity *in vitro* a absence jakýchkoli negativních účinků spojených s testovaným vzorkem v 90denní studii toxicity podporují bezpečnost pasterizované AM pro použití jako složky potravin (Druart et al., 2020).

Stále však zbývá vyřešit mnoho otázek. Bylo prokázáno, že protein podobný pili na vnější membráně AM s názvem Amuc_1100 interferuje s toll-like receptorem 2 (TLR-2) a TLR-4 (Ottman et al., 2017; Yan et al., 2021), které jsou spojeny s imunitními odpověďmi hostitele. Pomocí proteomiky bylo prokázáno, že protein Amuc_1100 patří mezi nejhojnější proteiny ve vnější membráně AM.

TLR-2 a TLR-4 jsou součástí imunitního systému a hrají klíčovou roli v rozpoznávání patogenů a spouštění imunitní odpovědi. Interakce s těmito receptory naznačuje, že Amuc_1100 může ovlivňovat imunitní reakce hostitele, což může mít jak prospěšné, tak potenciálně nežádoucí účinky (Vallianou et al., 2023).

3.3 Kolonizace *Akkermansia muciniphila* a její interakce s hostitelem

Schopnost AM přilnout k vrstvě hleny byla uznána jako výhodná probiotická vlastnost (Derrien et al., 2010; Everard et al., 2013; Chelakkot et al., 2018; Hanninen et al., 2018). Tato hlenová vrstva ve střevech chrání hlavně epitelové buňky před mikrobiálními invazemi a poskytuje zdroj energie pro mikroorganismy, které hlen využívají jako živinu. Snížená přítomnost AM ve střevech při konzumaci potravy může vést k ztenčení této hlenové vrstvy, což oslabuje bariérovou funkci střev a usnadňuje vnikání toxinů do hostitelského organismu. Vztah mezi AM a hostitelem je zřejmý nejen v absorpci, využití a spotřebě energie související s metabolismem glukózy, bílkovin a tuků, ale i v integritě hlenové vrstvy a odpovídající slizniční imunitní reakci. AM nejenže přispívá k regulaci imunitního systému hostitele, ale také posiluje integritu střevních epitelových buněk a zvyšuje tloušťku hlenové vrstvy při konzumaci potravy, čímž podporuje zdraví střev (Everard et al., 2013; Reunanen et al., 2015).

Je známo, že mikroorganismy na povrchu střevní sliznice hrají významnou roli v imunitě hostitele, přičemž AM je typickým příkladem tohoto jevu (Nieuwdorp et al., 2014). Prostředí hostitele může ovlivnit růst AM ve střevě. Jako příklad, schopnost AM rozkládat mucin může být považována za konkurenční výhodu v situacích, kdy je hostitel v nutričním deficitu, například při hladovění nebo malnutrici. Tento jev byl potvrzen experimentem na křečcích, kde se po hladovění výrazně zvýšil počet AM. U potkanů krmených arabinózou nebo inulinem došlo ke zvýšení hladiny mucinu ve střevě, což také přispělo ke zvýšení početnosti AM (Sonoyama et al., 2009).

AM se kolonizuje v tenké hlenové vrstvě, a proto se nachází blíže k střevním epiteliálním buňkám než jiné mikroorganismy lokalizované ve střevním lumen. Metabolity AM, jako je kyselina propionová, jsou přítomny ve hlenové vrstvě v těsné blízkosti střevních epiteliálních buněk, což umožňuje snadný přístup hostitele k těmto látkám. Kyselina propionová může ovlivňovat hostitele prostřednictvím receptoru G protein-coupled receptor 43 (GPR43), zatímco jiné mastné kyseliny s krátkým řetězcem mohou působit skrze GPR41, což vede k řadě změn navazujících drah pro dosažení imunomodulačních účinků (Le Poul et al., 2003; Maslowski et al., 2009).

AM byla v *in vivo* studiích úspěšně kolonizována ve sterilních myších, přičemž nejvyšší efektivita kolonizace byla zaznamenána ve slepém střevě (Derrien et al., 2011). Tento jev lze vysvětlit vysokou produkcí mucinu právě v této oblasti. Celková analýza vzorků střevní tkáně odhalila, že AM ovlivňovala expresi přibližně 750 genů, z nichž mnohé byly spojeny s imunitními reakcemi. Mezi hlavní metabolity AM patří kyselina propionová a kyselina máselná. AM ovlivnila expresi 1005 genů ve střevní tkáni, přičemž 503 genů zvýšilo svou expresi a 502 snížilo. Oproti tomu *Faecalibacterium prausnitzii* změnila expresi pouze 190 genů, z nichž 86 zvýšilo svou expresi a 104 snížilo (Lukovac et al., 2014). Tyto výsledky naznačují, že AM může hrát roli v regulaci metabolismu a imunitních funkcí hostitele. Vztah mezi mikroby a genomem hostitele je však složitý a vyžaduje další zkoumání (Wang et al., 2018).

3.4 *Akkermansia muciniphila* a regulace rovnováhy mezi zdravím a nemocí

AM je v současnosti považována za důležitý faktor v lidské fyziologii, včetně stavů homeostázy a patologie. Řada studií na lidech i zvířatech zkoumala vztah mezi množstvím AM a různými poruchami a onemocněními (Zhang et al., 2019).

Snížení hladiny AM je často spojováno s vývojem některých onemocnění, zejména metabolických poruch a zánětlivých onemocnění, včetně obezity, DM 2, zánětlivých střevních onemocnění (IBD), autismu a alergie. Naproti tomu Weir et al. (2013) pozorovali zjevné zvýšení hladiny AM u pacientů s kolorektálním karcinomem v porovnání se zdravými jedinci. Tato negativní korelace může být ovlivněna různými faktory, jako je strava a léky. U pacientů s kolorektálním karcinomem byl například zaznamenán výrazně snížený příjem potravy, a je známo, že hladovění může zvyšovat hladinu AM (Remely et al., 2015). Dalším možným faktorem může být malý počet pacientů ve vzorku. Navíc, některé studie pomocí metagenomické analýzy nezjistily žádný vztah mezi AM a podobnými bakteriemi (Zeller et al., 2014; Yu et al., 2017).

V posledních letech dochází k posunu ve výzkumných modelech mikrobiomu od zaměření na asociace k určování kauzality. Například, pozitivní terapeutické efekty byly pozorovány, když byly bakterie podány v životaschopné formě. V důsledku toho se AM může stát biomarkerem, který odráží zdravotní stav hostitele a indikuje fázi progresu onemocnění (Png et al., 2010; Swidsinski et al., 2011; Berry a Reinisch, 2013).

Pasterizovaná AM může být efektivní v prevenci obezity a souvisejících komplikací, dokonce s lepší účinností než živé bakterie (Plovier et al., 2017). Zajímavější je, že výzkumný tým izoloval vnější membránový protein AM, Amuc_1100, který může vyvolat tento příznivý účinek. Amuc_1100 byl stabilní i po pasterizaci a interagoval s

TLR 2, čímž zlepšoval funkci střevní bariéry a vykazoval probiotické funkce. Podobně Ottman et al. (2017) zjistili, že Amuc_1100 může aktivovat TLR2 a TLR4, zvýšit produkci interleukinu 10 (IL-10) a tím regulovat imunitní odpověď a funkci střevní bariéry. Tyto poznatky jsou důležité a poskytují teoretický základ pro použití AM v klinické praxi. Nicméně, aktivita AM v pasterizované formě vyvolává kontroverzi ohledně používání termínu "probiotikum", který byl v roce 2001 definován jako živé mikroorganismy. Přehled z roku 2015 navrhuje, že probiotické aplikace mohou zahrnovat jak živé, tak mrtvé formy (parabiotika) (Hai, 2015). V této souvislosti, panel expertů dříve uvedl, že parabiotika nebyla schválena. Zdůraznili, že pokud mrtvé organismy mají prospěšné vlastnosti, měly by být definovány jiným termínem než probiotika. Mezinárodní vědecká asociace pro probiotika a prebiotika (ISAPP) navrhuje pasterizovanou AM pojmenovat jako postbiotikum (Salminen, 2021).

3.5 Obezita, metabolické poruchy a *Akkermansia muciniphila*

Obezita je globální zdravotnický problém, který souvisí s metabolickými poruchami, jako jsou inzulínová rezistence (IR) a kardiometabolické komplikace, což jsou významné současné zdravotní výzvy (Blüher 2019). Obezita a DM2 jsou spojeny s nízkým stupněm zánětu a specifickými změnami ve složení SM, včetně nižší prevalence AM (Plovier et al., 2017). U osob s obezitou a diabetem je množství AM výrazně nižší a je inverzně korelované s množstvím tukové tkáně a glukózovou intolerancí (Turnbaugh et al., 2006; Le Chatelier et al., 2013; Everard et al., 2013).

Kvantitativní analýzy ukázaly silnou korelaci mezi množstvím AM, BMI a užíváním antidiabetik u čínských pacientů (Guo et al., 2017). U obézních myší a myší s diabetem bylo zjištěno významné snížení množství AM, ale podání prebiotik může množství AM normalizovat, což souvisí se zlepšením metabolického profilu (Everard et al., 2013).

AM zmírňuje metabolické poruchy způsobené HFD u myší, včetně nárůstu tukové hmoty, metabolické endotoxémie, zánětu tukové tkáně a IR. AM zvyšuje střevní hladiny endokannabinoidů, které regulují zánět, střevní bariéru a sekreci střevních peptidů (Everard et al., 2013).

Extracelulární vezikuly (EV) odvozené od AM přinášejí u myší krmených HFD výraznější snížení tělesné a tukové hmotnosti než samotná AM. AM, stejně jako EV zlepšují integritu střevní bariéry, zánět, energetickou bilanci a krevní parametry (lipidový profil a hladinu glukózy) u myší na HFD, což naznačuje, že EV odvozené od AM mohou být novou terapeutickou strategií pro léčbu obezity způsobené HFD (Ashrafian et al., 2019).

Ve vzorcích stolice zdravých osob bylo zjištěno vyšší množství EV ve srovnání s pacienty trpícími DM2 (Chelakkot et al., 2018). Suplementace AM u štíhlých myší na standardní dietě významně potlačila obezitu a s ní spojené metabolické projevy a stres endoplazmatického retikula (ER) v játrech a svalech (Zhao et al., 2017). AM také zmírňuje chronický zánět nízkého stupně snížením plazmatických hladin LPS (Zhao et al., 2017).

Klinická randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie ověřila koncepci a proveditelnost u dobrovolníků s nadváhou a obezitou. Prokázala, že denní perorální podávání 10^9 nebo 10^{10} CFU bakterií AM, ať už živých nebo pasterizovaných, po dobu tří měsíců, bylo bezpečné a dobře tolerováno. Perorální podávání pasterizované AM významně zlepšilo inzulinovou citlivost, snížilo inzulinemii a celkový cholesterol v plazmě a mírně snížilo tělesnou hmotnost ve srovnání s placebem. Navíc, pasterizované AM mírně snížily tukovou hmotnost a obvod boků (Depommier et al., 2019).

U skupiny osob s IR a metabolickým syndromem, po podávání 10^9 nebo 10^{10} CFU živé a pasterizované AM po dobu 12 týdnů, byly zaznamenány společné nebo specifické změny v plazmatickém metabolomu. U osob s nadváhou nebo obezitou, kterým bylo podáno AM, došlo ve srovnání s placebem k modulaci metabolismu aminokyselin, snížení hladin argininu a alaninu a změn v metabolismu tyrosinu, fenylalaninu, tryptofanu a glutathionu. Rovněž došlo k celkovému zvýšení hladin acylkarnitinu a specifické modulaci acetoacetátu, což naznačuje indukci ketogeneze prostřednictvím zvýšené β -oxidace (Depommier et al., 2021).

Tyto výsledky podtrhují rozdílné a společné změny metabolismu související s obezitou u jedinců s prediabetem po podání různých forem AM. Dvě zmíněné klinické studie naznačují, že krátkodobé (tříměsíční) perorální podávání živé nebo pasterizované AM je bezpečné, což poskytuje základ pro její klinické využití v léčbě obezity u lidí. Stále jsou nutné další klinické studie pro zhodnocení dlouhodobé bezpečnosti AM u lidí (Jian et al., 2023).

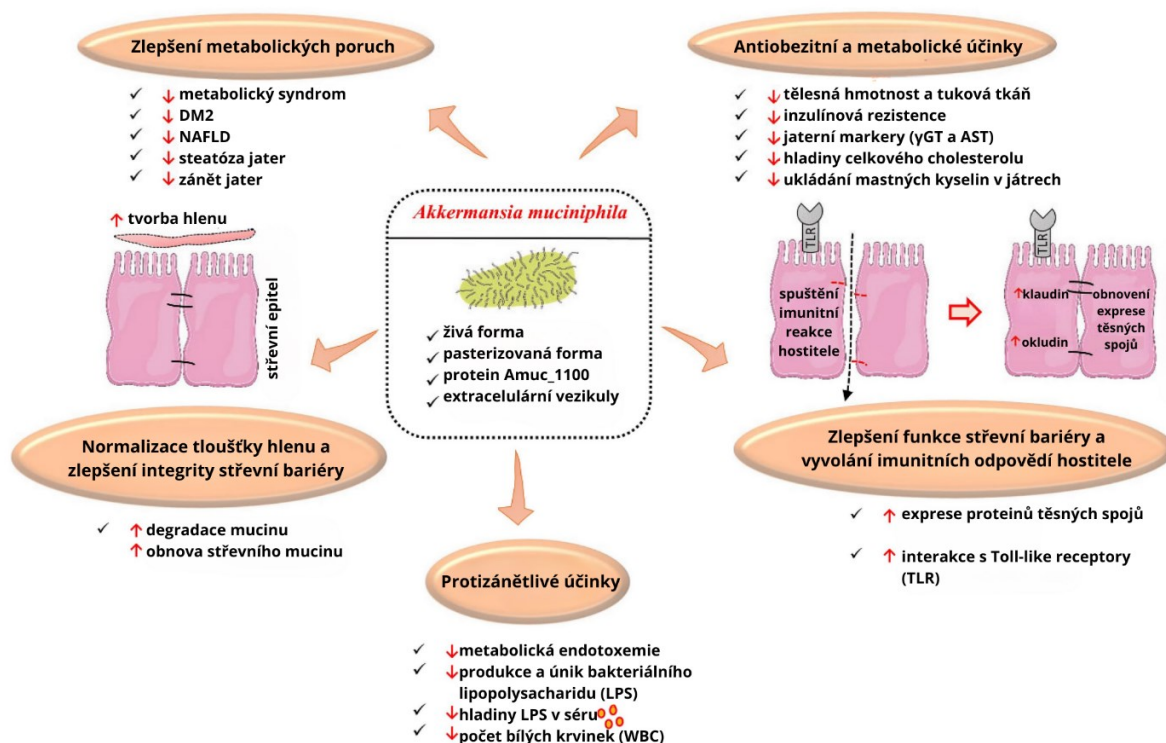
Modely organoidů *ex vivo* se využívají k prozkoumání vlivu SM na hostitelský epitel. AM a její metabolit propionát, produkovaný ve společné kultuře s organoidy, ovlivňují lipidový metabolismus buněk modulací expresí genů, jako jsou FIAF, GPR43, HDAC a PPAR γ (Lukovac et al., 2014).

Podání 5×10^9 CFU AM po dobu 16 týdnů myším zmírnilo glukózovou intoleranci, hyperlipidemii a jaterní steatózu. AM významně potlačila bělení hnědé tukové tkáně a zánět vyvolaný HFD prostřednictvím opravy střevní bariéry a zmírnění endotoxémie (Deng et al., 2020).

Pasterizované AM u myši zlepšily dietou indukovanou obezitu a snížily energetickou výtěžnost potravy, což mohlo přispět ke zvýšení energetického výdeje a spontánní fyzické aktivity. Pasterizovaná AM také snižuje obsah perilipinu 2, který v hnědé a bílé tukové tkáni reguluje ukládání a mobilizaci tuků. AM zvyšuje vylučování energie ve stolici, nezávisle na střevní absorpci lipidů nebo syntéze chylomikronů, ale pravděpodobně díky snížené absorpci sacharidů a zvýšenému obratu střevního epitelu (Depommier et al., 2020).

AM významně zvyšuje termogenezi a sekreci GLP-1 u myši s obezitou indukovanou HFD, a to indukcí uncoupling proteinu 1 (UCP1) v hnědé tukové tkáni a systémové sekreci GLP-1 (Yoon et al., 2021).

Je možné konstatovat, že užívání AM jako probiotika/postbiotika nové generace nabízí nadějně perspektivy pro léčbu obezity a s ní spojených onemocnění. Obr. 5 přehledně shrnuje účinky AM na obezitu a přidružené poruchy.



Obrázek 5 Účinky *Akkermansia muciniphila* na obezitu a přidružené poruchy (Vallianou et al., 2023)

DM 2 - Diabetes mellitus 2. typu, NAFLD - Non-alcoholic fatty liver disease (Nealkoholové ztukovatění jater), WBC – White blood cells (Počet bílých krvinek), γGT - Gama-glutamyltransferáza, AST – Aspartátaminotransferáza

4 Cíle výzkumu

Zahrnutí modulace SM do celkového plánu léčby obezity, zejména prostřednictvím AM, může významně zvýšit efektivitu hubnutí a zlepšení metabolických parametrů. Tento přístup může zahrnovat dietní změny nebo užívání probiotik/postbiotik, které obsahují přímo AM, čímž se podporuje zdravější složení SM a obecně funkce mikrobiomu.

Primárním cílem této bakalářské práce je poskytnout komplexní přehled a analýzu výzkumných studií zaměřených na AM u lidí, aby bylo možné hlouběji porozumět jejímu vlivu a funkcím.

Sekundárním cílem je prozkoumat potenciál AM ve zlepšování příznaků spojených s obezitou, včetně tělesné hmotnosti, IR, steatózy jater, zánětlivých markerů, hladin LPS a lipidového metabolismu. Dále identifikovat a analyzovat mechanismy, skrze které AM ovlivňuje obezitu.

5 Metodika

5.1 Vyhledávání literatury

Pro vyhledávání vědeckých studií byla zvolena databáze PubMed, která je volně přístupná a obsahuje výzkumné články převážně z oblasti biomedicíny. Tyto informace poskytuje Národní knihovna medicíny Spojených států amerických, jež je součástí Národního ústavu pro zdraví (NIH). PubMed shromažďuje data z různých zdrojů, včetně odborných časopisů, konferencí a elektronických knih. Volba této služby byla motivována možností jednoduchého filtrování výsledků podle typu článku, jako jsou klinické a RCT studie z recenzovaných časopisů, které byly využity pro následnou rešerši a analýzu. Vzhledem k tomu, že téma střevní bakterie AM je relativně nové, byly pro rešerši vybrány studie publikované v období od roku 2014 až do současného roku (2024).

5.2 Selektce studií

Vstupní kritéria pro výběr studií byla následující: klinické studie a RCT studie na lidech, kde došlo k zlepšení metabolických parametrů po určité intervenci v souvislosti s AM. Pro vyhledávání vědeckých studií v databázi PubMed byla použita kombinace klíčových slov „*Akkermansia muciniphila*“, „*akkermansia*“, „*A. muciniphila*“, „obesity“, „adiposity“, „adipose tissue“, „body fat“, „body weight“, „fat mass“, „overweight“, „visceral fat“, a „weight loss“. Bylo nalezeno přibližně 26 výsledků. Následně byl výběr redukován na základě názvů studií, kontroly abstraktů a designu studie.

6 Výsledky

V rámci této kapitoly byly analyzovány a interpretovány výsledky deseti studií zaměřujících se na zkoumání různých intervencí a jejich vliv na AM u jedinců s nadváhou, obezitou a různými metabolickými problémy. Souhrnný přehled vybraných studií je uveden v Tab. 3. Studie byly pečlivě vybrány s cílem poskytnout hlubší pochopení možných přístupů zahrnujících probiotika/postbiotika, dietní změny a farmakologické intervence, a jejich dopad na metabolické parametry a složení SM.

První série studií od Depommier et al. (2019, 2021) se zaměřila na podávání probiotických preparátů obsahujících živé nebo pasterizované AM jedincům s nadváhou/obezitou a metabolickým syndromem. Tyto studie odhalily pozitivní účinky na inzulínovou citlivost, snížení celkového cholesterolu, a změny v metabolomu, což naznačuje potenciální terapeutickou hodnotu AM v léčbě metabolických poruch.

V dalších studiích byly zkoumány různé přístupy, včetně dietních změn, jako je kalorická restrikce a středomořská dieta (Mediterranean diet - MD) a specifických farmakologických intervencí, jako je podávání oleoylethanolamidu (OEA), vankomycinu nebo genisteinu. Tyto intervence prokázaly vliv na AM, metabolické ukazatele, a dokonce i na úbytek tělesné hmotnosti, což poukazuje na komplexní vztah mezi dietou, SM a metabolickým zdravím.

Tabulka 3 Souhrn studií zkoumající vliv různých intervencí na AM

Autor	Typ studie	Zkoumaný soubor	Intervence	Doba intervence	Hlavní výsledky
Depommier et al., 2019	RCT	Jedinci s nadváhou/obezitou a metabolickým syndromem (n=32)	Podávání AM jako probiotického preparátu: 10^{10} živé AM nebo 10^{10} pasterizované AM a placebo	12 týdnů	Suplementace AM bylo bezpečné, pasterizované AM zlepšily inzulínovou citlivost, snížily inzulínemii a celkový cholesterol, mírně snížena hmotnost a tuková tkáň a obvod boků, snížení krevních markerů spojených s jaterní dysfunkcí a zánětlivostí.

Depommier et al., 2021	RCT	Kohorta ze studie od Depommier et al., 2019	Podávání AM jako probiotického preparátu: 10^{10} živé AM nebo 10^{10} pasterizované AM a placebo	12 týdnů	Změny v metabolomu, modulace metabolismu aminokyselin, charakterizovanou sníženými hladinami argininu a alaninu spolu s několika meziprodukty metabolismu tyrosinu, fenylalaninu, tryptofanu a glutathionu. Zvýšení hladin acylkarnitinů spolu s modulací acetoacetátu rovněž naznačovalo indukci ketogeneze prostřednictvím zvýšené β -oxidace.
Depommier et al., 2021	RCT	Kohorta ze studie od Depommier et al., 2019	Podávání AM jako probiotického preparátu: 10^{10} živé AM nebo 10^{10} pasterizované AM a placebo	12 týdnů	Pokles 1-Palmitoyl-glycerol (1-PG) a 2-Palmitoyl-glycerolu (2-PG) byl potlačen živou AM a v menší míře pasterizovanou AM, 1- a 2-PG jsou endogenními aktivátory PPAR α .
Dao et al., 2016	klinická studie	Jedinci s nadváhou a obezitou (n=49)	Kalorická restrikce následována dietou pro stabilizaci váhy	6 týdnů kalorická restrikce + 6 týdnů dieta pro stabilizaci váhy	Vyšší počáteční hladiny AM korelují s lepšími metabolickými ukazateli (nízká glukóza na lačno, nízký poměr pas/boky, menší adipocyty) a po kalorické restrikci s větším zlepšením inzulínové citlivosti.
Payahoo et al., 2019	RCT	Jedinci s obezitou (n=60)	250 mg oleoylethanolamidu (OEA) každý den	8 týdnů	OEA skupina: Menší příjem energie/sacharidů, více AM ve střevě.
Frugé et al., 2020	RCT	Ženy s nadváhou/obezitou a rakovinou prsu (n=32)	Předoperační hubnutí spočívající v kalorické restrikci a aerobního cvičení	30 \pm 9 dní	Skupina žen s vyšším zastoupením AM měla nižší tukovou hmotu (38.9kg vs 46.4kg) a vyšší alfa diverzitu SM. Úroveň IL-6 korelovala s diverzitou SM a tukovou hmotou, ne s AM. Zvýšení vlákniny pozitivně ovlivnilo AM u skupiny žen s menším zastoupením AM. AM a diverzita SM jsou spojeny s tělesnou kompozicí.

Basolo et al., 2020	RCT	Jedinci s obezitou a poruchou glukózové tolerance (n=27)	1. fáze - Nadměrný a nedostatečný kalorický příjem, 2. fáze – per os 125mg vankomycinu 4x denně	1. fáze 6 dní, 2. fáze 14 dní	Větší úbytek kalorií ve stolici byl pozorován při nedostatečném kalorickém příjmu ve srovnání s nadměrným a při léčbě vankomycinem ve srovnání s placebem. Zvýšení počtu AM bylo společné pro oba zásahy, které vedly k větším ztrátám kalorií ve stolici.
Cao et al., 2023	RCT	Jedinci s obezitou (n=37)	Komplex 5 bylin používaných v čínské medicíně (W-LHIT): Ganoderma lucidum, Coptis chinensis, Astragalus membranaceus, Nelumbo nucifera gaertn a Fructus aurantii	8 týdnů	72,22 % ve W-LHIT skupině zhublo >5 % hmotnosti vs. 36,84 % v placebo skupině. Větší ztráta hmotnosti/BMI u W-LHIT, bez závažných nežádoucích účinků. Pozitivní změny ve SM, včetně nárůstu AM.
Guevara-Cruz et al., 2020	RCT	Jedinci s obezitou a inzulinovou rezistencí (n=45)	50mg genisteinu	8 týdnů	Změna SM (zvýšení AM) byla doprovázena zlepšením inzulinové rezistence, snížení metabolické endotoxémie, zvýšení fosforylace AMPK, exprese genů zapojených do oxidace mastných kyselin v kosterním svalstvu. Zvýšení cirkulujících metabolitů β -oxidace a ω -oxidace, acylkarnitinů a ketoláték.
Tagliamonte et al., 2021	RCT	Jedinci s nadváhou a obezitou (n=82)	Středomořská dieta (MD)	8 týdnů	Přechod ze západní diety na izokalorickou MD ovlivňuje endokanabinoidní systém a zvyšuje množství AM ve střevě nezávisle na změnách tělesné hmotnosti.

RCT – Randomized controlled trials (Randomizované kontrolované studie), AM – Akkermansia Muciniphila, n – Počet subjektů, PPAR α - Peroxisome proliferator-activated receptor alpha,

OEA – Oleoylethanolamid, SM – Střevní mikrobiota, IL-6 – Interleukin 6, BMI – Body mass index (index tělesné hmotnosti), AMPK – AMP aktivovaná protein kináza, MD - Mediterranean diet (Středomořská dieta)

6.1 Analýza studií zkoumající vliv probiotických a postbiotických intervencí na AM

Studie provedená Depommier et al. (2019) představuje v současné době jediný výzkum, ve kterém bylo jako intervence zvoleno přímé podávání probiotik a postbiotik obsahujících AM. Tato randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná pilotní studie se zaměřila na osoby s nadváhou nebo obezitou, které vykazovaly známky metabolického syndromu, včetně IR. Studie původně zahrnovala 40 jedinců, ale dokončilo ji pouze 32 z nich. Doba trvání studie byla stanovena na tři měsíce. Primárním cílem bylo zhodnotit bezpečnost a toleranci podávaného probiotika a postbiotika s AM a jeho vliv na metabolické parametry, jako jsou IR, hladiny lipidů, viscerální tuk a tělesná hmotnost. Mezi sekundární cíle patřilo posouzení funkce střevní bariéry a složení SM. Účastníci byli rozděleni do tří skupin: první skupina obdržela placebo, druhá skupina pasterizované kmeny AM (postbiotika) a třetí skupina živé kmeny AM (probiotika).

Účastníci byli instruováni, aby během studie zachovávali své běžné stravovací návyky a úroveň fyzické aktivity. V průběhu tříměsíčního období se suplementace AM ukázala být zcela bezpečná. Hladina krevního cukru nebyla ovlivněna, neboť účastníci studie nevykazovali na jejím počátku hyperglykemii. Hodnoty glykovaného hemoglobinu (HbA1c) zůstaly beze změny, což souviselo s tím, že účastníci měli již na počátku studie normální hodnoty tohoto ukazatele. Skupina užívající placebo vykazovala na konci studie signifikantně vyšší hladiny inzulínu ve srovnání se skupinami užívajícími AM. Nejvýraznější snížení IR, a to o cca 30 %, stejně jako pokles dipeptidyl-peptidázy 4 (DPP4), počtu leukocytů, jaterních enzymů a markeru střevní propustnosti LPS, bylo zaznamenáno ve skupině, která byla suplementována pasterizovanými kmeny AM. Pasterizované AM vedly také ke snížení celkového cholesterolu, LDL cholesterolu a triglyceridů, avšak tyto výsledky nebyly statisticky signifikantní. Hladina C-reaktivního proteinu (CRP) nebyla signifikantně ovlivněna. Přestože byly očekávány změny ve složení SM, projevil se pouze minimálně. Suplementace pasterizovanými kmeny AM měla rovněž vliv na snížení tělesné hmotnosti, množství tukové tkáně a obvodů boků

a pasu, ale tyto změny nebyly statisticky významné.

V rámci prospektivní studie Depommier et al. (2021a) byl zkoumán vliv suplementace živou a pasterizovanou formou AM na sérový metabolom u dobrovolníků s metabolickým syndromem. Tento výzkum rozšiřuje poznatky z předchozí studie provedené v roce 2019 se stejnou skupinou účastníků. Primárním cílem bylo určení metabolických profilů spojených s příznivými účinky AM, zejména na metabolismus aminokyselin, ketogenezi a lipidový metabolismus.

Podávání AM bylo spojeno s celkovým zmírněním zvýšených sérových hladin metabolitů odvozených od aminokyselin, jako jsou tyrosin, fenylalanin a tryptofan. Prováděla se bivariační korelační analýza mezi sérovými hladinami jaterních enzymů, včetně transamináz, a kvantifikovanými metabolity souvisejícími s tyrosinovou a fenylalaninovou cestou. Spearmanova korelační matice odhalila významné pozitivní korelace mezi aminokyselinami a několika odvozenými sloučeninami a sérovými hladinami jaterních enzymů.

Výzkum dále ukázal, že vyšší sérové hladiny acylkarnitinů mohou být důsledkem zvýšené β -oxidace mastných kyselin. Tyto metabolity negativně korelovaly s laktátem a pyruvátem, což naznačuje preferenci ketogeneze pro acetyl-CoA produkovaný β -oxidací nad glykolýzou.

Výsledky naznačují, že podávání AM může přispět ke zvýšení přísunu a následné β -oxidaci mastných kyselin, zatímco může oslabovat oxidaci acetyl-CoA v cyklu trikarboxylových kyselin (TCA), což vede k preferenci pro ketogenezi.

Studie Depommier et al. (2021b) pokračuje ve zkoumání vlivu suplementace AM na metabolické zdraví, opět navazuje na předchozí práci z roku 2019 s použitím stejné kohorty. Zaměřuje se na kvantifikaci 25 lipidů souvisejících s endokanabinoidy v plazmě před a po tříměsíční intervenci s živou nebo pasterizovanou formou AM. Výsledky naznačují, že prospěšné účinky AM nejsou spojeny s významnými změnami v cirkulujícím endokanabinoidu, ale jsou spojeny se zvýšenými hladinami 1-palmitoyl glycerolu (1-PG) a 2-palmitoyl-glycerolu (2-PG), což jsou nově identifikované agonisty PPAR α . Bylo pozorováno, že suplementace živou formou AM signifikantně moduluje hladiny 1-PG a 2-PG ve srovnání s placebem, což naznačuje možný mechanismus, jakým AM přispívá k metabolickému zdraví.

6.2 Analýza studií zkoumající vliv dietních intervencí na AM

Studie provedená Dao et al. (2016) se zaměřila na zkoumání efektů bakterie AM na metabolické zdraví v průběhu dietní intervence u jedinců s nadváhou či obezitou. Tato randomizovaná studie sledovala spojitost mezi hojností této bakterie ve střevním mikrobiomu a řadou metabolických ukazatelů, jako jsou IR a tělesný tuk. Výzkum zahrnoval 49 dospělých, z nichž 41 bylo žen, kteří podstoupili šestitýdenní období kalorické restrikce (CR), za nímž následovalo šestitýdenní období stabilizace hmotnosti. Hlavním cílem bylo zhodnotit spojení mezi hojností AM, genetickou diverzitou střevního mikrobiomu, stravovacími návyky a antropometrickými i metabolickými parametry, a to jak před, tak po CR.

Zjištění naznačila, že vyšší počáteční hojnost AM byla asociována s nižšími hladinami krevního cukru, WHR a menším průměrem podkožních adipocytů, což podporovalo hyperplázii. Jedinci s vyšší genetickou diverzitou mikrobiomu a hojností AM vykazovali lepší metabolický profil, včetně nižší hladiny krevního cukru, triglyceridů a příznivější distribuci tělesného tuku s preferencí pro gynoidní tuk oproti androidnímu tuku.

Po fázi CR nebyl zaznamenán žádný rozdíl v úbytku hmotnosti mezi skupinami. Na vzdory snížení hojnosti AM po dietní intervenci, ti účastníci, kteří měli vyšší počáteční množství této bakterie, nadále vykazovali větší zlepšení inzulínové citlivosti. Skupina s vyšší hojností AM si udržela lepší metabolické zdraví i po CR, projevující se výraznějším poklesem LDL cholesterolu a pokračujícím snižováním obvodu pasu během fáze stabilizace hmotnosti.

Studie provedená Frugé et al. (2020) se zabývala vztahem mezi AM, složením těla, diverzitou SM a zánětlivými markery u žen s časným stadiem rakoviny prsu, které se účastnily klinické studie zaměřené na hubnutí před operací. Tento výzkum byl sekundární analýzou účastníků randomizované kontrolované studie (NCT02224807), probíhající v letech 2014 až 2017, která zahrnovala 32 žen s diagnózou rakoviny prsu. Ženy byly ve věku 61 ± 9 let a měly BMI nad 30. Byly rozděleny do dvou skupin na základě hladiny AM v jejich střevech: skupina s nízkou hojností AM (LAM) a skupina s vysokou hojností AM (HAM). Všechny ženy byly edukovány o nápravě nutričních deficitů v jejich stravě a o cvičení zaměřeném na horní polovinu těla. Skupina, u které probíhalo hubnutí, dostala dodatečně za úkol shodit 0,5-1 kg za týden skrze CR a aerobní cvičení.

Na začátku a na konci studie byly odebrány vzorky stolice a krevní vzorky. Byly provedeny dvě 24hodinové dietní rekapitulace a vyšetření pomocí duální rentgenové absorpciometrie. DNA bakterií byla izolována ze stolice a analyzována pomocí PCR amplifikace 16S rDNA genu, zánětlivé cytokiny byly měřeny v séru.

Výsledky ukázaly, že ženy ve skupině HAM měly na začátku studie nižší tělesnou hmotnost tuku a vyšší diverzitu SM než ženy ve skupině LAM. Navíc, změna v celkovém příjmu vlákniny byla pozitivně spojena s AM u žen ve skupině LAM, ale ne u žen ve skupině HAM. U žen s HAM byla na začátku studie vyšší diverzita SM, ale po hubnutí se diverzita SM snížila.

IL-6 byl spojen s diverzitou SM a hmotností tuku, ale ne s AM. Zánětlivé cytokiny se v celém vzorku 32 žen v průběhu studie významně nezměnily. Při porovnání LAM a HAM se relativní početnost AM během období studie významně nezměnila. V průběhu studie, která trvala v průměru 30 ± 9 dní, došlo k průměrnému úbytku hmotnosti $2,2 \pm 2,0$ kg u všech účastníků. Ženy ve skupinách LAM a HAM výrazně snížily tělesnou hmotnost a tukovou hmotu, přičemž změna hmotnosti nebyla spojena se změnou AM.

U žen s nižším AM byla změna rozpustné vlákniny, polynenasycených mastných kyselin (PUFA) a bílkovin ve stravě pozitivně spojena s diverzitou mikrobioty a množstvím AM. Tyto údaje naznačují, že dietní intervence může zvýšit alfa diverzitu AM u jedinců s nižšími hladinami AM.

Studie od Tagliamonte et al. (2021) zkoumala vliv MD na koncentrace endokanabinoidů a N-acylethanolaminů v plazmě u jedinců s nadváhou a obezitou. Cílem bylo identifikovat vztah mezi hladinami těchto sloučenin v krvi a složením SM, IR a systémovým zánětem.

Ve studii bylo 82 účastníků s nadváhou a obezitou, ve věku $43 \pm 1,4$ let s průměrným BMI $31,1 \pm 0,5$, kteří měli západní stravovací návyky a sedavý způsob života. Účastníci byli náhodně rozděleni do dvou skupin: jedna skupina přešla na MD přizpůsobenou jejich běžnému příjmu energie a makroživin (43 účastníků), zatímco druhá skupina si ponechala svou běžnou stravu (39 účastníků). Během 8 týdnů byly monitorovány endokanabinoidy, metabolické a zánětlivé markery a SM.

Individuální dodržování doporučeného stravovacího režimu bylo pravidelně, každé dva týdny monitorováno pomocí záznamů v potravinových denících. Současně byla míra

přísnosti dodržování středomořské diety posuzována na základě italského indexu MD.

Během studie se u účastníků dodržujících MD pozoroval pokles konzumace zpracovaných obilovin, sladkostí, olejů, tuků a masa. Naopak došlo k nárůstu spotřeby zeleniny, luštěnin, celozrnných produktů a ryb po 4 a 8 týdnech. Po 8 týdnech intervence také zaznamenali zvýšený příjem ovoce a ořechů.

Výsledky ukázaly, že intervence MD vedla k poklesu koncentrace arachidonylethanolamidu (AEA) v plazmě, zvýšení poměru oleoylethanolamid/palmitoylethanolamid (OEA/PEA) a OEA/AEA a zvýšení fekálního množství AM nezávisle na změnách tělesné hmotnosti. Dále bylo zjištěno, že poměr OEA/PEA v plazmě koreloval s přítomností klíčových mikrobiálních druhů ve střevě a s dodržováním MD. Účastníci s nízkým poměrem OEA/PEA v plazmě na začátku studie zaznamenali po dodržování MD pokles indexu inzulínové rezistence (HOMA-IR), zatímco u jedinců s vysokým poměrem OEA/PEA došlo k poklesu koncentrace vysoce senzitivního C-reaktivního proteinu (hs-CRP) v séru. Dále bylo zjištěno, že poměr OEA/AEA v plazmě byl negativně spojen s obvodem pasu a obvodem boků.

Závěry studie naznačují, že přechod ze západní stravy na izokalorickou MD ovlivňuje endokanabinoidní systém a zvyšuje množství AM ve střevě nezávisle na změnách tělesné hmotnosti. Tón endokanabinoidů a funkčnost SM na začátku studie určují individualizovanou reakci na MD při zlepšování inzulínové citlivosti a snižování zánětu.

6.3 Analýza studií zkoumající vliv kombinace dietních a farmakologických intervencí na AM

Ve studii od Basolo et al. (2020) byly zkoumány efekty omezeného příjmu potravy a orálního podání vankomycinu na SM a absorpci živin u lidí. Byly použity dvě intervence, o kterých se předpokládalo, že změní SM a absorpci živin. Hlavním cílem bylo posoudit vliv těchto intervencí na ztrátu kalorií ve stolici, která sloužila jako přímý ukazatel absorpce živin. Studie zahrnovala 27 jedinců (17 mužů a 10 žen, průměrný věk 35,1 let a BMI 32,3), kteří byli zdraví kromě narušené glukózové tolerance a obezity. Jedinci byli hospitalizováni v nemocnici po celou dobu trvání studie.

První fází byla randomizovaná dietní intervence, kdy účastníci podstoupili v náhodném pořadí 3 dny nadměrného a nedostatečného příjmu potravy. Druhou fází byla randomizovaná dvojitě zaslepená farmakologická intervence s orálním vankomycinem nebo placebem.

Výsledky ukázaly, že jak omezený příjem potravy, tak léčba vankomycinem vedly k větší ztrátě kalorií ve stolici ve srovnání s nadměrným příjmem potravy a placebem. Bylo zjištěno, že osoby s nadměrným příjmem potravy ztrácely více absolutních kalorií ve stolici každý den než osoby s nedostatečným příjmem potravy. Když se ale ztráta kalorií ve stolici vyjádřila jako procento z přijatých kalorií, ukázalo se, že během období s nedostatečným příjmem potravy dochází k větší relativní ztrátě kalorií ve srovnání s obdobími nadměrného příjmu potravy.

Byly pozorovány klíčové sekundární ukazatele, jako jsou změny ve struktuře SM. Při omezeném příjmu potravy došlo pouze k mírnému narušení SM, ale orální podání vankomycinu způsobilo rozsáhlé změny ve struktuře SM s nižší diverzitou. Zvýšení AM bylo společné pro obě intervence, které vedly k větší ztrátě kalorií ve stolici.

Tato studie poskytuje přímé důkazy o vlivu SM na absorpci živin u lidí a podporuje význam preklinických modelů, které demonstrují možnou kauzální roli SM v získávání energie z potravy.

6.4 Analýza studií zkoumající vliv farmakologických intervencí na AM

Studie provedená od Payahoo et al. (2019) zkoumala vliv suplementace oleoylethanolamidu (OEA) na hojnost bakterie AM a příjem potravy u osob s obezitou. Ve dvojitě zaslepené randomizované klinické studii bylo 60 způsobilých osob s obezitou rozděleno do dvou skupin: skupina OEA, která denně dostávala dvě kapsle obsahující 125 mg OEA, a placebo skupina, která dostávala dvě kapsle obsahující 125 mg škrobu. Léčba trvala 8 týdnů. Příjem potravy byl hodnocen pomocí tří denního záznamu potravy a analýza byla provedena pomocí nutričního softwaru. Během intervenčního období bylo všem účastníkům doporučeno zachovávat své běžné stravovací návyky a úroveň fyzické aktivity. Pro hodnocení změn v hojnosti bakterie AM byly na začátku a na konci studie shromažďovány vzorky stolice. Množství bakterie AM bylo měřeno kvantitativní PCR analýzou.

Výsledky ukázaly, že u skupiny OEA došlo k významnému poklesu příjmu energie a sacharidů po korekci výchozích hodnot a faktorů zavádějících zkreslení. Hojnost bakterie AM se významně zvýšila ve skupině OEA ve srovnání s placebem. Studie naznačuje, že OEA může být účinným a bezpečným farmakologickým činidlem, který zvyšuje hojnost bakterie AM a mění energetickou bilanci.

Studie od Cao et al. (2023) zkoumala účinnost a bezpečnost bylinného přípravku na hubnutí W-LHIT ve spojení se změnami životního stylu u osob s obezitou a zkoumala

jeho potenciální mechanismus působení prostřednictvím změn ve složení SM. Do studie bylo zařazeno 37 pacientů ve věku 18 až 60 let z Wei-En nemocnice ve Weifangu, Čína, kteří byli náhodně rozděleni do dvou skupin: skupiny W-LHIT a placebo. Skupina W-LHIT užívala kapsle W-LHIT po dobu dvou měsíců, zatímco skupina placebo obdržela kapsle s neutrálním plnidlem. Dávkování W-LHIT bylo přizpůsobeno podle tělesné hmotnosti účastníků, kteří během dvouměsíčního období studie užívali mezi 9 a 15 kapslemi denně. Obě skupiny také dostávaly materiály na podporu zdravého životního stylu. Po dvouměsíční léčbě byla skupina placebo převedena na otevřenou léčbu W-LHIT.

Výsledky ukázaly, že 72,22 % účastníků ve skupině W-LHIT ztratilo více než 5 % své tělesné hmotnosti ve srovnání s 36,84 % ve skupině placebo. Dále bylo zjištěno, že skupina W-LHIT měla významně větší snížení tělesné hmotnosti a BMI než skupina placebo.

V obou skupinách došlo k výraznému snížení podílu tělesného tuku, hmotnosti tuku a hmotnosti bez tuku. Avšak nárůst procenta kosterních svalů byl pozorován pouze ve skupině, která podstoupila léčbu. Kromě toho ve skupině, která byla léčena, byl pokles podílu tělesného tuku, celkové hmotnosti tuku a poměru tuku k svalům výraznější ve srovnání se skupinou, která dostávala placebo.

Ve skupině podstupující léčbu došlo k výraznému snížení hladiny cukru v krvi nalačno, zatímco ve skupině s placebem k poklesu došlo jen mírně. U těch účastníků z léčebné skupiny, kteří měli zvýšenou hladinu glukózy v krvi, bylo pozorováno snížení této hladiny, přičemž u některých klesla pod stanovenou hranici. Po léčbě W-LHIT se také významně snížily hladiny glukózové tolerance, C-peptidu a inzulinu, a průměrné hodnoty těchto ukazatelů klesly. V placebové skupině sice došlo k poklesu těchto ukazatelů v určitých časových bodech, ale nebyl zaznamenán žádný výrazný trend změn.

W-LHIT také účinně snížil celkový cholesterol, triglyceridy a LDL cholesterol. Pokles těchto lipidových parametrů v léčené skupině byl výrazný, zatímco ve skupině s placebem nedošlo k žádným významným změnám.

Tyto změny byly doprovázeny zvýšením hojnosti bakterie AM a *Enterococcus faecium* a snížením hojnosti *Proteobacteria* ve SM. Ve skupině s placebem došlo k poklesu zastoupení AM z 1,73 % na 0,7 %, zatímco v léčené skupině byl zaznamenán výrazný nárůst z 4,47 % na 10,52 %.

Skupina W-LHIT rovněž vykazovala zlepšení v komorbiditách souvisejících s obezitou, jako je hypertenze a zvýšení jaterních enzymů. Během studie nebyly zjištěny žádné vážné

nežádoucí účinky a hmotnost se po ukončení léčby v průběhu dvou měsíců nevrátila k původní hodnotě.

Studie od Guevara-Cruz et al. (2020) zkoumala účinky genisteinu, isoflavonu nacházejícího se v sóje, na inzulínovou senzitivitu, složení SM a metabolické funkce u lidí s obezitou. Bylo zařazeno 45 účastníků s obezitou a IR, kteří byli náhodně rozděleni do dvou skupin: jedna skupina užívala genistein v kapslích (50 mg/den) a druhá placebo, obě po dobu 2 měsíců. Účastníkům studie bylo doporučeno dodržovat dietu, která byla navržena podle směrnic Adult Treatment Panel III.

Výzkum se zaměřil na hodnocení IR, profil sérových metabolitů, změn ve SM a genové expresi spojené s oxidací mastných kyselin ve svalech.

Výsledky studie ukázaly, že genistein snížil IR u osob s obezitou, což bylo doprovázeno změnami ve složení SM, zejména zvýšením zastoupení kmene *Verrucomicrobia*. Konkrétně byl zaznamenán nárůst v hojnosti bakterie AM z přibližně 0,6-0,9 % na 6,78 %. Kromě toho účastníci vykazovali snížení metabolické endotoxémie a zvýšení AMPK a expresi genů zapojených do oxidace mastných kyselin ve svalech, což vedlo k nárůstu cirkulujících metabolitů β -oxidace a ω -oxidace acylkarnitinů a keto látek.

Dále po dvoutměsíční léčbě genisteinem nebo placebem nebyly zaznamenány významné rozdíly v některých antropometrických a biochemických proměnných ani v krevním tlaku. Zajímavě je, že skupina léčená genisteinem vykazovala výrazně snížené úrovně bazálního inzulínu o přibližně 24 % a nižší index HOMA-IR o přibližně 28 % ve srovnání s placebem. Kromě toho tato skupina měla nižší hladiny CRP, což naznačuje snížení prozánětlivého stavu.

V rámci skupiny léčené genisteinem byl podle analýzy zjištěn rozdíl v profilech 30 cirkulujících metabolitů ve srovnání se skupinou užívající placebo. Mezi těmito metabolity byly různé aminokyseliny nebo molekuly spojené s metabolismem aminokyselin, lipidy jako fosfolipidy a dikarboxyláty, a také některé neznámé metabolity.

7 Diskuze

Analýza RCT studií odhalila významnou korelaci mezi AM, obezitou a s tím souvisejícími chorobami. Ukázalo se, že intervence s postbiotiky, především v pasterizované formě, mají příznivý dopad na metabolické ukazatele. Dietní intervence potvrdily vztah mezi AM a změnami v tělesné kompozici, zlepšení metabolických parametrů, snížení IR a vlivem na endokanabinoidní systém. Farmakologické intervence rovněž ukázaly pozitivní souvislost mezi látkami, které zlepšují metabolické hodnoty, a přítomností AM.

Studie od Depommier et al. (2019) je považována za nejkvalitnější práci z celého uvedeného přehledu článků věnujících se studiu AM v kontextu obezity. Jedná se o první proof-of-concept studii, která zkoumala přímý účinek AM podávaného ve formě probiotika a postbiotika. Podávání AM snižuje obezitu a související poruchy, jako jsou narušená glukózová tolerance, IR, steatóza jater a střevní permeabilita, jak bylo ukázáno na preklinických studiích na myších (Everard et al., 2013; Everard et al., 2019). Pasterizace AM zvyšuje její účinky na snižování tělesné hmotnosti, IR a glukózovou intoleranci u myší (Plovier et al., 2017).

Přestože byli účastníci randomizováni, zjistilo se, že před zahájením suplementace pasterizovanou AM vykazovaly subjekty významně vyšší hladiny inzulínu a nižší inzulínovou citlivost než subjekty ve skupině s placebem. To může vést ke zkreslení pozitivních výsledků týkajících se snížení inzulinémie a IR.

Zajímavým nálezem byl pokles DPP-4, který ovlivňuje nejen inkretiny a metabolismus glukózy, ale také moduluje zánět. Užívání inhibitorů DPP-4 snižuje zánětlivý stav, což naznačuje, že DPP-4 může přispívat ke zlepšení metabolismu glukózy a kardiometabolického rizika i jinými mechanismy než pouhou modulací hladin inkretinů (Atkin et al., 2017; Akoumianakis, Antoniadis 2017; Olivares et al., 2018). Pasterizovaná AM významně snížila aktivitu DPP-4 po tříměsíčním období ve srovnání se živou formou AM nebo placebem. Očekávalo se, že toto snížení aktivity by vedlo ke zvýšení hladin GLP-1, které mohou ovlivnit obezitu snížením chuti k jídlu, avšak nebyly zaznamenány žádné významné změny v plazmatických hladinách GLP-1.

Počty leukocytů jsou u obezity zvýšené (Veronelli et al., 2004). Zvýšený počet leukocytů je spojený s narušenou tolerancí na glukózu nebo s rizikem vzniku DM 2 (Ohshita et al., 2004). Počet leukocytů byl také navržen jako prediktor incidence DM 2 u obézních osob (Gu et al., 2018). Suplementace pasterizovanou AM vedla k nižšímu počtu leukocytů. Výsledky v tomto parametru dosáhly klinické relevance. Zánětlivé markery, včetně CRP, se snížily, avšak data nedosáhla statistické významnosti.

Dle modelů na myších, podávání AM snižuje hladinu cholesterolu v plazmě (Plovier et al., 2017; Shen et al., 2016) a dokonce může předcházet rozvoji aterosklerózy (Li et al., 2016). Pasterizovaná AM významně snížila celkový cholesterol o 8,68 % ve srovnání s placebem. LDL cholesterol se snížil o 7,53 % a triglyceridy o 15,71 %, avšak tyto změny nebyly statisticky významné. Velikost pozorovaných účinků na lipidy byla srovnatelná s účinky doplňku stravy obsahujícího fytoosteroly (Ras et al., 2013).

Zvýšená aktivita jaterních enzymů, jako jsou gama-glutamyltransferáza (γ GT), aspartát-aminotransferáza (AST) a alanin-aminotransferáza (ALT), souvisí s negativními změnami v metabolismu glukózy a lipidů, a dokonce jsou považovány za markery zánětu a rizikové faktory pro vznik IR a DM 2 (Wannamethee et al., 2005; Rantala et al., 2000; Lim et al., 2007). Suplementace AM snižuje hladiny těchto enzymů a také jaterní steatózu u myší (Everard et al., 2019; Grander et al., 2018; Wu et al., 2017). Zajímavé je, že pasterizovaná forma AM během tříměsíčního zkoumání vedla k významnému poklesu γ GT a AST, avšak ne ALT. Konkrétně hladina γ GT byla u skupiny s pasterizovanou AM snížena o přibližně 24 % ve srovnání s placebem. Naopak suplementace živou AM tyto parametry neovlivnila.

Potenciálním mechanismem, který může stát za snížením hladin γ GT a AST, je přítomnost LPS v plazmě. Translokace endotoxinů může přispívat k poškození jater a IR (Harte et al., 2010; Cani et al., 2007; Miele et al., 2009; Lassenius et al., 2011). AM posiluje funkci střevní bariéry a snižuje hladiny LPS v plazmě u myší (Everard et al., 2013; Plovier et al., 2017). Pasterizovaná AM významně snížila LPS ve srovnání s výchozím stavem i s placebem. Tato spojitost mezi posílenou střevní bariérou a snížením LPS by mohla přispět k pozitivním metabolickým změnám, jako je zlepšení metabolismu glukózy, snížení zánětlivých markerů v játrech a pokles počtu leukocytů.

Byly zaznamenány mírné rozdíly ve složení SM mezi skupinami, tyto rozdíly nebyly statisticky významné. Dále bylo zjištěno, že ani jedna z léčebných metod nezpůsobila významnou změnu v celkovém složení SM, ačkoli léčba živými bakteriemi měla mírně větší dopad než pasterizované formy nebo placebo. Tento nálezní potvrzuje, že suplementace AM, ať už pasterizovaná nebo živá, neovlivnila zásadně strukturu SM, což koresponduje s dřívějšími studiemi na myších (Everard et al., 2013). Probiotika a postbiotika obsahující AM nejsou dostatečně silné na to, aby ovlivnily složení SM. Dlouhodobé užívání těchto přípravků by tedy mohlo mít převážně pozitivní účinky. Tento poznatek je zvláště důležitý vzhledem k důkazu, že nadměrná kolonizace AM může narušit rovnováhu mezi sekrecí a degradací mucinu, což snižuje tloušťku vrstvy střevního hlenu a poškozuje střevní bariéru (Qu et al., 2023).

Na myším modelu obezity vyvolané HFD léčba AM účinně snížila přírůstek tělesné hmotnosti, akumulaci bílé tukové tkáně a zlepšila energetickou účinnost. Tato léčba rovněž vedla ke zlepšení funkce jater, která byla narušena v důsledku HFD (Plovier et al., 2017; Depommier et al., 2020). Pasterizovaná AM mírně snížila tělesnou hmotnost o 2,27 kg, hmotnost tuku o 1,37 kg, obvod pasu o 1,56 cm a obvod boků o 2,63 cm ve srovnání s placebem. Žádné z těchto snížení však nedosáhlo statistické významnosti. Nelze očekávat významné úbytky váhy od intervence, která zahrnuje pouze podávání postbiotik, neboť základy signifikantního úbytku hmotnosti vycházejí z kalorického deficitu. Hlavní omezení studie tedy spočívá v nekontrolovaném kalorickém příjmu a úrovni fyzické aktivity účastníků. Očekávalo se významné snížení viscerálního tuku, avšak nebyly zaznamenány statisticky významné změny. Bohužel se nepoužila přesnější metoda měření, jako je duální rentgenová absorpciometrie, která by umožnila přesněji kvantifikovat množství viscerálního a podkožního tuku.

Mezi největší omezení studie Depommier et al. (2019) patří absence kontroly kalorického příjmu a pohybové aktivity účastníků. Tyto proměnné mohou významně ovlivnit pozitivní výsledky spojené s metabolickými parametry. Dalším faktorem omezujícím vypovídací hodnotu studie je malý počet zahrnutých subjektů, což snižuje statistickou sílu a ztěžuje formulaci definitivních závěrů.

Studie od Depommier et al. (2021a) identifikovala klíčové metabolity spojené s přínosy suplementace AM. Ve srovnání s placebem AM významně zvýšila hladiny myo-inositolu a fosfátu. Podávání myo-inositolu má pozitivní účinky na kardiovaskulární rizikové faktory a na snížení rizika diabetu, zejména díky zlepšení inzulínové citlivosti (Mancini et al., 2016; Minozzi et al., 2013; Asimakopoulos et al., 2020). Co se týče fosfátu, je zde souvislost mezi nízkou úrovní fosforu a vyšším rizikem obezity (Obeid 2013; Zhukouskaya et al., 2020). Podávání pasterizované AM také snížilo hladiny α -hydroxykaproátu a 1-palmitoyl-2-stearoyl-GPC, přičemž α -hydroxykaproát je spojen s kardiovaskulární mortalitou u pacientů s aterosklerózou (Cardellini et al., 2018) a 1-palmitoyl-2-stearoyl-GPC byl zjištěn ve zvýšené míře v tukových tkáních obézních jedinců a spojen s lipotoxicitou (Candi et al., 2018).

Pasterizovaná a živá AM vyvolala určité rozdíly, ale metabolická reakce vyvolaná oběma formami ukázala nápadné podobnosti, jako je snížená regulace metabolismu tyrosinu, fenylalaninu a tryptofanu. AM negativně souvisí s cirkulujícími hladinami fenylalaninu v lidské kohortě zahrnující štíhlé a obézní jedince (Liu et al., 2017). Navíc, metabolismus tryptofanu, tyrosinu a fenylalaninu pozitivně souvisí s BMI, skóre metabolického syndromu a rizikem DM 2 (Fletcher et al., 2019; Surowiec et al., 2019; Sun et al., 2020; Cirulli et al., 2019). Zásadní je, že tato pozorování byla spojena se SM. Změny v metabolismu těchto aminokyselin mohly souviset s hepatoprotektivním účinkem

bakterií. Tato zjištění korespondují s pozorováními od Depommier et al. (2019), kde bylo zaznamenáno významné snížení γ GT a AST po léčbě pasterizovanou AM.

Data dále ukázala významný pokles hladin alaninu a argininu po podání AM, bez ohledu na její formu. Obě aminokyseliny byly spojeny s IR (Suzuki et al., 2019) a jejich role v metabolických problémech byla potvrzena v dalších studiích, včetně přehledu zaměřeného na metabolické profilování obezity (Sun et al., 2020; Cirulli et al., 2019; Libert et al., 2018; Rangel-Huerta et al., 2019).

U obou podávaných forem AM došlo k nárůstu acylkarnitinů. Acylkarnitiny se přirozeně zvyšují v periferní krvi při hladovění nebo po cvičení jako důsledek zvýšeného transportu mastných kyselin a následného zvýšení rychlosti β -oxidace mastných kyselin (Lehmann et al., 2010; Ribel-Madsen et al., 2016). Tyto výsledky jsou pravděpodobně způsobeny zvýšenou účinností mitochondrií při β -oxidaci mastných kyselin. Inokulace AM nejen podporuje efektivní transport mastných kyselin, ale také vede k vyššímu počtu mitochondrií u myši (Rao et al., 2021). Dále je prokázáno, že přímé očkování nebo nepřímé obohacení stravy myším AM aktivuje geny zapojené do oxidace lipidů v tukové a jaterní tkáni, včetně genů kódujících PPAR α , koaktivátor-1 alfa peroxizomového proliferátoru aktivovaného receptoru gama (PGC1 α) a karnitin palmitoyl-transferázu I (CPT-I) (Everard et al., 2013). PPAR α , jako klíčový regulátor spolu s PGC1 α , podporuje aktivitu CPT-I, enzymu zodpovědného za přeměnu mastných kyselin na formu využitelnou mitochondriemi pro výrobu energie (Song et al., 2010). Depommier et al. (2021b) ve stejné kohortě zjistili, že suplementace AM vyvolala zvýšení hladiny 2-PG, což je nově identifikovaný agonista PPAR α .

Předpokládá se, že přechod metabolismu směrem k využívání mastných kyselin jako hlavního zdroje energie může vést k vyšší spotřebě kyslíku a zvýšenému energetickému výdeji (Turner et al., 2014). Podávání pasterizované AM na modelu dietou indukované obezity na myších vedlo ke zvýšení energetického výdeje, spotřeby kyslíku a produkce oxidu uhličitého, což bylo nezávislé na termogenezi (Depommier et al., 2020).

Pokud nedochází k oxidaci v TCA cyklu, což naznačuje snížené množství fumarátu a malátu, alternativní cestou pro acetyl-coA, který je získán β -oxidací, je ketogeneze. Došlo k výraznému zvýšení hladin acetoacetátu ve skupině, které byla podávána živá AM. Podobný trend byl pozorován i u 3-hydroxybutyrátu. Je také důležité zmínit, že obě ketolátky vykázaly tendenci ke zvýšení ve skupině, které byla podávána pasterizovaná AM. Studie sledující metabolismus na myším modelu, kterým byla podávána živá či pasterizovaná AM, ukázala zvýšení hladin ketolátek, jako je 2 β -hydroxybutyrát, ve střevech i v krvi (Grajeda-Iglesias et al., 2021). Dále bylo zjištěno, že kolonizace myši bez zárodků AM vedla k významné modulaci genů souvisejících s metabolismem ketolátek v ileu (Derrien et al., 2011).

Depommier et al. (2021a) předložili předpoklady, které nyní potřebují ověření ve větších prospektivních studiích na lidech. Když se všechna pozorování z této studie seskupí, vznikne metabolický vzorec, který podporuje zvýšený přívod mastných kyselin do jater a jejich následnou β -oxidaci, ale zároveň oslabuje oxidaci acetyl-CoA v TCA cyklu, což vede přednostně ke ketogenezi.

Jednou z hlavních limitací studie od Depommier et al. (2021a) je, zda pozorované změny jsou příčinou či důsledkem zlepšení metabolického stavu účastníků. Není jasné, zda pozitivní změny v metabolickém stavu byly vyvolány zásahem AM, nebo zda jsou tyto změny přirozeným výsledkem jiných nekontrolovaných faktorů, jako je pohybová aktivita nebo kalorický deficit, které mohly ovlivnit výsledky. Jak je známo z této kohorty, pohybová aktivita a kalorický příjem nebyly monitorovány.

Studie od Depommier et al. (2021b) zkoumala, zda AM ovlivňuje endokannabinoidní (ECB) systém. ECB systém, který zahrnuje bioaktivní lipidy a jejich receptory, se podílí na řadě fyziologických procesů, včetně regulace chuti k jídlu, energetického metabolismu a zánětu (Di Marzo, Izzo 2006; McCoy 2016; Bellocchio et al., 2008; Jager, Witkamp 2014). Podávání AM zvyšuje endogenní produkci molekul spojených s ECB systémem u obézních myší (Everard et al., 2013). Předpokládá se, že tyto bioaktivní lipidy mají protizánětlivé účinky a pozitivně ovlivňují integritu střevní bariéry (Cani et al., 2016).

Příznivý vliv AM ve studii od Depommier et al. (2021b) nebyl spojen s významnými změnami v mediátorech ECB systému. Byl však identifikován potenciální vliv na plazmatické hladiny mono-palmitoyl-glycerolů, jako jsou 1-PG a 2-PG. Nebyly zaznamenány žádné významné rozdíly mezi základními hodnotami a hodnotami po léčbě pasterizovanou či živou formou AM. Nicméně, při srovnání s placebem, obě formy suplementace významně zvýšily hladiny 1-PG – pasterizovaná forma o 57,94 % a živá forma o 101,93 %. Dále byly hladiny 2-PG signifikantně zvýšeny o 116 % ve skupině s živou formou ve srovnání s placebem.

Dále se ukázalo, že 1-PG a 2-PG jsou endogenními aktivátory PPAR α . PPAR α je klíčový senzor toku mastných kyselin, jehož aktivace reguluje geny zapojené do metabolismu lipidů, jako je transport mastných kyselin a beta-oxidace. Tím podporuje příjem, využití a oxidaci volných mastných kyselin (Dreyer et al., 1992; Ribet et al., 2010). Kromě lipidového metabolismu řídí signalizace PPAR α také expresi cílových genů zapojených do metabolismu sacharidů v játrech a kosterním svalstvu. V tukové tkáni bylo navíc zjištěno, že termogenní program je částečně regulován prostřednictvím PPAR α (Han et al., 2017; Lamichane et al., 2018; Shen et al., 2020).

Podávání AM obézním myším zvýšilo endogenní produkci 2-PG ve střevě. Tento účinek následně vedl k obnovení exprese PPAR α v tukové tkáni (Everard et al., 2013).

Předpokládá se tedy, že AM by mohla část svých příznivých účinků uplatňovat přes PPAR α , a to prostřednictvím zvýšených endogenních hladin agonistů 2-PG a možná i 1-PG. Je třeba podotknout, že dané účinky mohou být ovlivněny jinými faktory nebo dokonce i systémy v těle. Je zajímavé pozorovat, jak zlepšené parametry z kohorty od Depommier et al. (2019) připomínají účinky vyvolané endogenní nebo exogenní aktivací PPAR α v souvislosti s obezitou, jako je snížení dyslipidemie, zánětu a IR (Han et al., 2017). Závěrem, studie od Depommier et al. (2021a) neprokazuje aktivaci PPAR α působením AM, což je důvodem pro další studie, které by potvrdily přímou aktivaci PPAR α zprostředkovanou ECB systémem skrze přítomnost AM.

Studie od Dao et al. (2016) jasně potvrdila poznatky získané z myších modelů (Everard et al., 2013; Shin et al., 2014). Lidé s nadváhou a obezitou, kteří mají vyšší hojnost AM, vykazují zdravější metabolický status, lepší citlivost na inzulín a lepší metabolické výsledky, jak v základním stavu, tak po CR a stabilizaci váhy.

Tyto výsledky podporují hypotézu této práce, že AM může zefektivnit proces hubnutí a možná udržování hmotnosti. K tomuto tématu se váže již ukončená, ale stále nezveřejněná klinická studie (NCT05417360). V tomto výzkumu se předpokládá, že podávání pasterizované AM bude účinnější než placebo při udržování tělesné hmotnosti po fázi hubnutí u dospělých účastníků s nadváhou a obezitou. Jak je známo, samotný proces hubnutí není až takový problém, jako spíše udržení dosažené hmotnosti. Statistické údaje ukazují, že až 95 % lidí, kteří zhubli, do tří let přiberou shozenou hmotnost zpět (Langeveld, de Vries, 2013). Tento problém se také řeší v kontextu nových GLP-1 analogů, kde studie od Wilding et al. (2022) ukázala, že lidé rok po vysazení semaglutidu nabrali dvě třetiny původně shozené váhy.

S tímto tématem se také pojí společnost Pendulum Therapeutics, která nedávno uvedla na trh produkt „GLP-1 Probiotic“. Tento produkt obsahuje tři druhy bakterií, včetně pasterizované AM. I když nejde o relevantní vědecký zdroj, firma uvádí na základě spotřebitelského průzkumu mezi 274 osobami, že 91 % respondentů zaznamenalo snížení celkové chuti k jídlu a 88 % pocítilo snížení chuti na sladké pokrmy (Pendulum Life, 2024).

Hypertrofie adipocytů je spojena s chronickou sekrecí prozánětlivých cytokinů a zvýšeným rizikem IR (Skurk et al., 2007; Cotillard et al., 2014). V této studii byl průměr adipocytů, hladina glukózy a náhradní ukazatele inzulínové senzitivity úzce spojeny s AM.

AM produkuje rozkladem mucinu řadu SCFA. Tyto substráty mohou sloužit jako zdroje energie pro jiné bakterie nebo hostitele (Lukovac et al., 2014). Díky tzv. křížovému krmení může AM přispívat k expanzi jiných prospěšných druhů, zatímco sama může mít

přímý vliv na hostitele, což je v souladu se studií na myších (Everard et al., 2013). Analýza SCFA v séru ukázala souvislost mezi množstvím AM a acetátem na začátku studie. Acetát hraje roli v prevenci přibírání hmotnosti díky anorektickému účinku, snižování zánětu a metabolické dysregulace. Anorektický účinek acetátu spočívá v jeho přímém působení na neurony v hypothalamu, které regulují chuť k jídlu. (Russell et al., 2013; Frost et al., 2014). Ačkoliv byla na začátku zjištěna silná korelace, nebyla udržena po celou dobu dietní intervence.

Ukázala se spojitost mezi vyšší hojností AM a nižšími nebo normálními hodnotami γ GT a AST. U pacientů s nižší hojností AM byly tyto hodnoty zvýšené. Tuto podobnost můžeme spojit se studií od Depommier et al. (2019), protože podávání pasterizované AM také snížilo tyto jaterní enzymy. Skupina s vyšší hojností AM měla také méně androidního tuku, což má na tyto hodnoty také vliv (Yang et al., 2023).

Velkou limitací této studie a dalších, které měří AM ve stolici, je to, že množství fekálních bakterií ve stolici není přímo úměrné jejich množství ve střevě. SM ve slizniční vrstvě se liší od SM v lumen (Van den Abbeele et al., 2012). AM je úzce vázaná na slizniční vrstvu střeva. Tento fakt může ztížit interpretaci výsledků, protože do procesu mohou zasahovat faktory, které mohou výsledky významně ovlivnit.

Studie od Frugé et al. (2020) potvrzuje spojitost se studií od Dao et al. (2016), kde AM koreluje s tělesnou kompozicí a diverzitou SM, přičemž vyšší množství AM přispívá k menšímu množství tukové tkáně. Dále bylo zjištěno, že pouze skupina s nízkou hojností AM (LAM) mohla ovlivnit množství AM ve střevě díky stravě bohaté na rozpustnou vlákninu, PUFA a bílkoviny.

Je zajímavé, že i když byly účastnice ve skupině s vyšší hojností AM (HAM) starší, stále měly více AM, což naznačuje, že tělesná kompozice a strava mohou kompenzovat negativní vliv stáří na AM, která se s věkem snižuje (Collado et al., 2007).

Limitace této studie zahrnují krátkou dobu trvání studie a sledování kalorického příjmu pouze na základě dietního záznamu. Výsledky mohou být také zkresleny onemocněním, kterým si ženy prošly.

Studie od Tagliamonte et al. (2021) pomocí MD dokázala ovlivnit složky ECB systému a následně zlepšit metabolické parametry. Porovnájí-li se tyto výsledky se studií od Depommier et al. (2021b), která zkoumala vliv probiotika/postbiotika s AM na ECB systém, tak obě intervence mají mírně odlišné účinky. MD bohatá na prebiotika z luštěnin, ovoce, zeleniny a ořechů, může efektivně zvýšit AM a tím pozitivně ovlivnit metabolické parametry. Naproti tomu suplementace AM zaznamenala pouze malý vliv na ECB

system, a to pouze z hlediska 1-PG a 2-PG. Lze tedy vyvodit, že dietní intervence jako MD může být účinnější než pouhé podávání probiotik a postbiotik.

Kalorický deficit nemusí být jediná cesta ke zvýšení AM, protože izokalorická MD je také účinnou metodou. Překvapením bylo, že účastníci různě reagovali na MD vzhledem k inzulínové citlivosti nebo systémové zánětlivosti, což poukazuje na důležitost personalizovaného stravování.

Porovnájí-li se výsledky s ostatními studiemi, tak společně s Dao et al. (2016) obě intervence souvisí s AM a menším obvodem pasu. Nachází se zde také spojitost s Frugé et al. (2020), kde obě intervence zaznamenaly vliv vlákniny na zvýšení AM.

Velkou limitací této studie je, že nebyla měřena střevní permeabilita, což znemožňuje kauzální určení vztahu mezi střevní bariérou, ECB systémem, MD a pozitivními výsledky.

Studie od Basolo et al. (2020) přibližuje mechanismus, jímž může AM ovlivňovat obezitu. Zvýšení počtu AM vyvolané nedostatečným kalorickým příjmem a vankomycinem, vedlo ke zvýšeným ztrátám kalorií ve stolici. Je známo, že ztráta kalorií ve stolici může dosahovat 2-9 % konzumovaných kalorií (Jumpertz et al., 2011). Přesný mechanismus tohoto jevu není zcela znám, ale předpokládá se, že v tom hraje významnou roli SM (Zmora et al., 2019). AM na myším modelu snižuje genovou expresi glukózových a fruktózových transportérů v jejunu, což naznačuje, že snižuje absorpci sacharidů a tím omezuje vstřebávání kalorií (Depommier et al., 2020). Basolo et al. (2020) zjistili, že ztráta kalorií trávicím traktem ve spojitosti s AM u obou intervencí byla přibližně 2,5 % přijatých kalorií. U 100kg člověka by to znamenalo úbytek hmotnosti o 1,2 kg za rok. I když tyto data z krátkodobého hlediska nejsou klinicky signifikantní, z dlouhodobého hlediska mohou mít určitý dopad.

Limitace studie zahrnuje fakt, že ztracené kalorie ve stolici mohly být ovlivněny i dalším faktorem, jako je rychlejší tranzitní čas v tlustém střevě, který byl vyšší u skupiny s nedostatečným kalorickým příjmem. Dalším omezením byl malý počet účastníků studie a krátká doba nedostatečného kalorického příjmu, trvající pouze 3 dny. Dále je potřeba přímou kauzální roli AM spojenou se ztrátou kalorií ve stolici ověřit dalšími studiemi.

Studie od Payahoo et al. (2019) pomocí intervence s OEA zvýšila u obézních jedinců množství AM ve střevě. OEA je bioaktivní mononenasyčený lipidový mediátor z rodiny N-acylethanolaminů. Působí jako ligand různých receptorů, včetně PPAR α a GPR119. OEA snižuje chuť k jídlu a příjem potravy, podporuje úbytek hmotnosti, zvyšuje pocit sytosti a hladinu GLP-1 (Payahoo et al., 2018).

Omezením této studie je, že úroveň AM může být ovlivněna mnoha faktory, a není tedy jednoznačné, zda OEA samo o sobě může zvýšit hladinu AM. Ze studie vyplývá, že jedinci po suplementaci OEA snížili svůj kalorický příjem a množství sacharidů. To vedlo k vytvoření kalorického deficitu, který může u jedinců s nižším množstvím AM ve střevě zvýšit hladinu této bakterie. Tato zjištění korespondují se studiemi od Dao et al. (2016) a Basolo et al. (2020).

Payahoo et al. (2019) naznačují pouze možný synergický efekt mezi suplementací OEA a následným zvýšením AM ve zlepšování metabolických parametrů. Jak bylo zjištěno od Tagliamonte et al. (2021), MD vedla ke zvýšení AM, což následně přispělo ke zvýšení poměru OEA/PEA a OEA/AEA v krvi.

Cao et al. (2023) zkoumali účinky bylinného komplexu W-LHIT na hubnutí. Vodní extrakt z *Ganoderma lucidum* může u myši krmených HFD snížit obezitu a zánět. Tento účinek souvisí se zvrácením střevní dysbiózy, která byla vyvolána HFD (Chang et al., 2015). Podobný účinek proti obezitě vykazoval také extrakt z *Fructus Aurantii*, který moduluje SM (Bai et al., 2019). Berberin, hlavní složka *Coptis chinensis*, je známý pro své účinky proti obezitě a snižování lipidů v krvi. Jeho účinek proti obezitě by navíc mohl souviset se zvýšenou produkcí butyrátu ve střevě a modulací SM (Habtemariam 2020).

Skupina užívající W-LHIT zaznamenala kromě úbytku hmotnosti také zlepšení glukózového a lipidového metabolismu a komorbidit souvisejících s obezitou, jako je hypertenze a zvýšení jaterních enzymů. Po ukončení intervence se během dvou měsíců hmotnost účastníků nevrátila zpět. Výsledky naznačují, že AM může být spojena se zlepšením metabolických parametrů, jak ukazují Depommier et al. (2019), kde se podávala AM jako probiotikum nebo postbiotikum, které způsobilo zlepšení podobných parametrů. Dále studie od Dao et al. (2016), kde více AM ve střevě korelovalo s lepším metabolickým zdravím. Na závěr studie od Guevara-Cruz et al. (2020), která zkoumala účinky genisteinu, také zaznamenala podobné zlepšení metabolických parametrů.

Studie je limitována malým počtem účastníků, což snižuje spolehlivost výsledků. Navíc nebyla kontrolována fyzická aktivita a kalorický příjem.

Guevara-Cruz et al. (2020) zkoumali genistein, který po dvou měsících snížil IR u subjektů a zároveň modifikoval SM ve prospěch AM. Aktivace AMPK genisteinem je spojena se zvýšením exprese genů zapojených do oxidace mastných kyselin a zvýšením energetického výdeje u myši (Palacios-González et al., 2019; Palacios-González et al., 2014). Aktivace AMPK může být také ovlivněna SM, konkrétně skrze snížení LPS. Studie na hypotalamu ukázaly, že intraperitoneální injekce LPS snižuje fosforylaci

AMPK a jejího cílového proteinu, acetylkoenzymu A karboxylázy (Santos et al., 2013). Snížení hladin LPS v krevním oběhu by proto mohlo zmírnit některé metabolické problémy u obézních osob, zejména IR.

Konzumace genisteinu může modifikovat SM tím, že selektivně zvyšuje počet AM. Tato modifikace SM byla spojena se snížením cirkulující koncentrace LPS, což následně vedlo ke zlepšení inzulinové citlivosti na myším modelu (López et al., 2018). Metformin se běžně používá k redukci IR. Jeho účinky jsou zprostředkovány aktivací AMPK (Rena et al., 2017) a také modifikací SM včetně zvýšení AM (Sun et al., 2018; Vallianou et al., 2019). Guevara-Cruz et al. (2020) zjistili, že genistein má podobné účinky, včetně modifikace SM a aktivace AMPK.

Hypotéza této bakalářské práce spočívala v předpokladu, že modulace SM pomocí AM může významně zlepšit efektivitu léčby obezity a zlepšit metabolické parametry. Přestože přehled studií neukázal, že by AM přímo zrychlovala nebo zefektivňovala proces hubnutí, zdá se, že AM může pozitivně ovlivňovat metabolické zdraví. To se projevuje lepším metabolismem glukózy a lipidů, menším množstvím viscerálního tuku, snížením jaterní dysfunkce a zánětlivosti. Z hlediska hubnutí by mohla AM dlouhodobě přispívat ke zvýšení beta-oxidace mastných kyselin a efektivnějšímu výdeji kalorií prostřednictvím stolice. Obezita přináší zdravotní komplikace v podobě výskytu DM 2, aterosklerózy, NAFLD a dalších onemocnění, proti kterým může AM nabídnout určitou ochranu (Safaei et al., 2021).

V kontextu nutriční terapie je AM považována za významný prvek díky svým potenciálním prospěšným účinkům na metabolické zdraví. Typická západní dieta, bohatá na tuky, cukry a kalorie nepodporuje její růst. Naopak, AM preferuje dietu bohatou na vlákninu, PUFA a umírněný příjem jídla. Tagliamonte et al. (2021) ukázali, že MD je efektivním způsobem, jak podpořit množství AM a zlepšit metabolické parametry, což souvisí s vyšším příjmem vlákniny, charakteristickým pro tuto dietu. V porovnání s našimi předky, kteří konzumovali až 100 g vlákniny denně (Eaton, 2006), je moderní západní strava ve vláknině výrazně chudší. Tato práce tedy zdůrazňuje potřebu zvýšení příjmu vlákniny, kde je její konzumace stále nedostatečná.

Bakalářská práce přináší v kontextu současné vědy unikátní přehled různých intervencí, které mohou ovlivnit AM. Existuje zde přístup prostřednictvím probiotik/postbiotik, avšak je nutné zachovat určitou míru skepticismu, neboť dostupná jediná studie nebyla kvalitní, jelikož nekontrolovala kalorický příjem ani fyzickou aktivitu. Dále se tato práce zaměřuje na dietní intervence, které jsou považovány za nejbezpečnější způsob ovlivnění AM, jelikož si tělo udržuje AM v určitém rozmezí. Ze studie od Dao et al. (2016) vyplývá, že jedinci s vyššími úrovněmi AM po CR nedosáhli dalšího zvýšení této bakterie. Může se tedy zdát, že probiotika a by mohla tuto přirozenou rovnováhu narušit, avšak díky

výrobě pasterizované formy (postbiotika) by tento problém měl být vyřešen. Nicméně dlouhodobé studie z hlediska bezpečnosti jsou stále potřebné. Je také důležité zmínit finanční zájem firem, které vyrábějí preparáty obsahující AM. V současnosti jsou na trhu dvě firmy, které tyto přípravky veřejně nabízejí. Nejlepší výsledky z dietních intervencí ukázala MD, bohatá na vlákninu, která moduluje SM ve prospěch AM. Dále se práce věnovala farmakologickým intervencím, které účinně zvýšily hladiny AM. Je třeba zvážit dlouhodobé užívání těchto látek. Například, zda stačí tříměsíční intervence, nebo zda je nutné tyto látky užívat po celý život. Všechny farmakologické intervence využívaly látky klasifikované jako doplňky stravy, které nejsou regulovány.

Mezi limitace této bakalářské práce patří omezený výběr zdrojů. Tato skutečnost je dána tím, že bakterie AM byla objevena teprve v roce 2004, a proto jsou kvalitní klinické studie na lidech stále ve vývoji. Další limitací je heterogenita studií, která komplikuje vyvozování závěrů při jejich vzájemném porovnání. Vybrané studie byly navíc ovlivněny mnoha faktory, které mohly zkreslit výsledky. V budoucích výzkumech by se mělo zaměřit na klinické studie podávající probiotika/postbiotika s kontrolou kalorického příjmu a fyzické aktivity, aby bylo možné lépe určit kauzální vztah mezi AM a metabolickým zdravím. Aktuálně probíhá pět studií, které se zabývají vlivem probiotik/postbiotik s AM, včetně pasterizované formy pro udržení hmotnosti (NCT05417360), aplikace živé formy u osob s IR a obezitou (NCT05720299), pasterizované formy u zdravých jedinců s IR (NCT05114018), u pacientů s obezitou a DM 2 (NCT04797442) a kombinace AM s prebiotiky u osob s nadváhou a obezitou (NCT06213480).

8 Závěr

Tato teoretická bakalářská práce se zabývá komplexní analýzou role střevní bakterie AM v kontextu obezity a metabolického zdraví na základě rešerše dostupné literatury. Analýza studií ukazuje, že AM skrze probiotické/postbiotické a farmakologické intervence má potenciál podporovat lepší metabolické parametry během obezity a ovlivnit procesy spojené s lipidovým metabolismem a inzulínovou citlivostí. Významně se také objevuje ve vztahu k dietním intervencím, kde konzumace potravin bohatých na vlákninu a kalorický deficit může podporovat její množství ve střevě, což vede ke zlepšení metabolických parametrů.

Práce rovněž zdůrazňuje potřebu dalšího výzkumu, neboť mnohé studie mají omezení ve velikosti vzorků, kontrole kalorického příjmu a fyzické aktivity. Budoucí studie by měly zahrnovat pečlivější kontrolu a standardizaci těchto proměnných, aby bylo možné lépe pochopit kauzální vztahy mezi AM a zlepšením metabolických onemocnění spojených s obezitou.

Ačkoliv postbiotické přípravky s AM jsou slibnou cestou pro doplněk k léčbě obezity a zlepšení metabolických parametrů, je důležité si uvědomit komerční aspekty spojené s jejich propagací a prodejem. Z Amerického trhu aktuálně vyplývá, že je to velmi nákladný doplněk stravy, který spotřebitele může vyjít až na 89 dolarů měsíčně.

V kontextu současných strategií pro léčbu obezity, by podle zjištění této bakalářské práce měl být kladen větší důraz na kvalitu stravy, a to zejména z pohledu vlákniny. Význam vlákniny v jídelníčku je zásadní, nejen kvůli jejím regulačním schopnostem v metabolických procesech, ale i kvůli podpoře střevního zdraví. I když mohou být chuťové preference jednotlivých klientů různé, je klíčové najít efektivní strategie pro postupné zvyšování příjmu vlákniny. Tímto způsobem může klient dosáhnout udržitelnějšího úbytku hmotnosti, což může mít dlouhodobě pozitivní vliv na jeho zdraví. Strategický a individuální přístup k zahrnutí bohatší a rozmanitější stravy s vyšším obsahem vlákniny by měl být integrován do všech aspektů nutričního poradenství a terapie obezity.

V závěru lze konstatovat, že AM představuje významný prvek ve výzkumu obezity a může hrát klíčovou roli v nových terapeutických přístupech. Avšak pro potvrzení těchto nálezů je nezbytné provést přísnější klinické studie.

Seznam použité literatury

AGOSTONI, Carlo et al, 2015. Scientific Opinion on the safety of ‘heat-treated milk products fermented with *Bacteroides xylanisolvens* DSM 23964’ as a novel food. *EFSA Journal* [online]. **13**(1), 3956 [cit. 2024-04-23]. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.2903/j.efsa.2015.3956>

AHN, Sang Bong, Dae Won JUN, Bo-Kyeong KANG, Jong Hyun LIM, Sanghyun LIM a Myung-Jun CHUNG, 2019. Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study of a Multispecies Probiotic Mixture in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Scientific Reports* [online]. **9**(1) [cit. 2024-04-21]. ISSN 2045-2322. Dostupné z: doi:[10.1038/s41598-019-42059-3](https://doi.org/10.1038/s41598-019-42059-3)

AKOUMIANAKIS, Ioannis a Charalambos ANTONIADES, 2017. Dipeptidyl peptidase IV inhibitors as novel regulators of vascular disease. *Vascular Pharmacology* [online]. **96-98**, 1-4 [cit. 2024-04-22]. ISSN 15371891. Dostupné z: doi:[10.1016/j.vph.2017.07.001](https://doi.org/10.1016/j.vph.2017.07.001)

AL BANDER, Zahraa, Marloes Dekker NITERT, Aya MOUSA a Negar NADERPOOR, 2020. The Gut Microbiota and Inflammation: An Overview. *International Journal of Environmental Research and Public Health* [online]. **17**(20) [cit. 2024-04-21]. ISSN 1660-4601. Dostupné z: doi:[10.3390/ijerph17207618](https://doi.org/10.3390/ijerph17207618)

ANHÊ, Fernando F, Denis ROY, Geneviève PILON, et al., 2015. A polyphenol-rich cranberry extract protects from diet-induced obesity, insulin resistance and intestinal inflammation in association with increased *Akkermansia* spp. population in the gut microbiota of mice. *Gut* [online]. 2015-05-08, **64**(6), 872-883 [cit. 2024-04-21]. ISSN 0017-5749. Dostupné z: doi:[10.1136/gutjnl-2014-307142](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307142)

APOVIAN, Caroline M., 2016. *Obesity: definition, comorbidities, causes, and burden* [online]. **22**(7), s176–s185 [cit. 2024-04-23]. Dostupné z: doi:<https://www.ajmc.com/view/obesity-definition-comorbidities-causes-burden>

APOVIAN, Caroline M., Louis J. ARONNE, Daniel H. BESSESEN, Marie E. MCDONNELL, M. Hassan MURAD, Uberto PAGOTTO, Donna H. RYAN a Christopher D. STILL, 2015. Pharmacological Management of Obesity: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [online]. **100**(2), 342-362 [cit. 2024-04-21]. ISSN 0021-972X. Dostupné z: doi:[10.1210/jc.2014-3415](https://doi.org/10.1210/jc.2014-3415)

ARONSSON, Linda, Ying HUANG, Paolo PARINI, et al., 2010. Decreased Fat Storage by *Lactobacillus Paracasei* Is Associated with Increased Levels of Angiopoietin-Like 4 Protein (ANGPTL4). *PLoS ONE* [online]. 2010-9-30, **5**(9) [cit. 2024-04-21]. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0013087

ASHRAFIAN, Fatemeh, Arefeh SHAHRIARY, Ava BEHROUZI, et al., 2019. Akkermansia muciniphila-Derived Extracellular Vesicles as a Mucosal Delivery Vector for Amelioration of Obesity in Mice. *Frontiers in Microbiology* [online]. 2019-10-1, **10** [cit. 2024-04-22]. ISSN 1664-302X. Dostupné z: doi:10.3389/fmicb.2019.02155

ASIMAKOPOULOS, George, Vasilios PERGIALIOTIS, Eleni ANASTASIOU, et al., 2020. Effect of dietary myo-inositol supplementation on the insulin resistance and the prevention of gestational diabetes mellitus: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* [online]. **21**(1) [cit. 2024-04-23]. ISSN 1745-6215. Dostupné z: doi:10.1186/s13063-020-04561-2

ATKIN, Stephen L., Niki KATSIKI, Maciej BANACH, Dimitri P. MIKHAILIDIS, Matteo PIRRO a Amirhossein SAHEBKAR, 2017. Effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on circulating tumor necrosis factor- α concentrations: A systematic review and meta-analysis of controlled trials. *Journal of Diabetes and its Complications* [online]. **31**(9), 1458-1464 [cit. 2024-04-22]. ISSN 10568727. Dostupné z: doi:10.1016/j.jdiacomp.2017.05.016

BÄCKHED, Fredrik, Hao DING, Ting WANG, Lora V. HOOPER, Gou Young KOH, Andras NAGY, Clay F. SEMENKOVICH a Jeffrey I. GORDON, 2004. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [online]. 2004-11-02, **101**(44), 15718-15723 [cit. 2024-04-21]. ISSN 0027-8424. Dostupné z: doi:10.1073/pnas.0407076101

BÄCKHED, Fredrik, Ruth E. LEY, Justin L. SONNENBURG, Daniel A. PETERSON a Jeffrey I. GORDON, 2005. Host-Bacterial Mutualism in the Human Intestine. *Science* [online]. 2005-03-25, **307**(5717), 1915-1920 [cit. 2024-04-21]. ISSN 0036-8075. Dostupné z: doi:10.1126/science.1104816

BAI, Yong-feng, Si-wei WANG, Xiao-xiao WANG, et al., 2019. The flavonoid-rich Quzhou Fructus Aurantii extract modulates gut microbiota and prevents obesity in high-fat diet-fed mice. *Nutrition & Diabetes* [online]. **9**(1) [cit. 2024-04-23]. ISSN 2044-4052. Dostupné z: doi:10.1038/s41387-019-0097-6

BASOLO, Alessio, Maximilian HOHENADEL, Qi Yan ANG, et al., 2020. Effects of underfeeding and oral vancomycin on gut microbiome and nutrient absorption in humans.

Nature Medicine [online]. **26**(4), 589-598 [cit. 2024-04-22]. ISSN 1078-8956. Dostupné z: doi:10.1038/s41591-020-0801-z

BELLOCCHIO, L., C. CERVINO, R. PASQUALI a U. PAGOTTO, 2008. The Endocannabinoid System and Energy Metabolism. *Journal of Neuroendocrinology* [online]. **20**(6), 850-857 [cit. 2024-04-23]. ISSN 0953-8194. Dostupné z: doi:10.1111/j.1365-2826.2008.01728.x

BELZER, Clara a Willem M DE VOS, 2012. Microbes inside—from diversity to function Akkermansia: the case of Akkermansia. *The ISME Journal* [online]. 2012-08-01, **6**(8), 1449-1458 [cit. 2024-04-21]. ISSN 1751-7362. Dostupné z: doi:10.1038/ismej.2012.6

BENDOR, Cole D., Aya BARDUGO, Orit PINHAS-HAMIEL, Arnon AFEK a Gilad TWIG, 2020. Cardiovascular morbidity, diabetes and cancer risk among children and adolescents with severe obesity. *Cardiovascular Diabetology* [online]. **19**(1) [cit. 2024-04-21]. ISSN 1475-2840. Dostupné z: doi:10.1186/s12933-020-01052-1

BERRY, David a Walter REINISCH, 2013. Intestinal microbiota: A source of novel biomarkers in inflammatory bowel diseases? *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* [online]. **27**(1), 47-58 [cit. 2024-04-22]. ISSN 15216918. Dostupné z: doi:10.1016/j.bpg.2013.03.005

BLÜHER, Matthias, 2019. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nature Reviews Endocrinology* [online]. **15**(5), 288-298 [cit. 2024-04-22]. ISSN 1759-5029. Dostupné z: doi:10.1038/s41574-019-0176-8

BOSSCHER, Donwina, Zhengli LU, Geert JANSSENS, Micheline VAN CAILLIE-BERTRAND, Harry ROBBERECHT, Herman De RYCKE, Roland DE WILDE a Hendrik DEELSTRA, 2001. In vitro availability of zinc from infant foods with increasing phytic acid contents. *British Journal of Nutrition* [online]. **86**(2), 241-247 [cit. 2024-04-21]. ISSN 0007-1145. Dostupné z: doi:10.1079/BJN2001384

BRODMANN, Theodor, Akihito ENDO, Miguel GUEIMONDE, Gabriel VINDEROLA, Wolfgang KNEIFEL, Willem M. DE VOS, Seppo SALMINEN a Carlos GÓMEZ-GALLEGO, 2017. Safety of Novel Microbes for Human Consumption: Practical Examples of Assessment in the European Union. *Frontiers in Microbiology* [online]. 2017-09-12, **8** [cit. 2024-04-21]. ISSN 1664-302X. Dostupné z: doi:10.3389/fmicb.2017.01725

CANDI, Eleonora, Manfredi TESAURO, Carmine CARDILLO, et al., 2018. Metabolic profiling of visceral adipose tissue from obese subjects with or without metabolic

syndrome. *Biochemical Journal* [online]. 2018-03-15, **475**(5), 1019-1035 [cit. 2024-04-23]. ISSN 0264-6021. Dostupné z: doi:10.1042/BCJ20170604

CANFORA, Emanuel E., Ruth C. R. MEEEX, Koen VENEMA a Ellen E. BLAAK, 2019. Gut microbial metabolites in obesity, NAFLD and T2DM. *Nature Reviews Endocrinology* [online]. **15**(5), 261-273 [cit. 2024-04-21]. ISSN 1759-5029. Dostupné z: doi:10.1038/s41574-019-0156-z

CANI, Patrice D., Jacques AMAR, Miguel Angel IGLESIAS, et al., 2007. Metabolic Endotoxemia Initiates Obesity and Insulin Resistance. *Diabetes* [online]. 2007-07-01, **56**(7), 1761-1772 [cit. 2024-04-21]. ISSN 0012-1797. Dostupné z: doi:10.2337/db06-1491

CANI, Patrice D., Hubert PLOVIER, Matthias VAN HUL, Lucie GEURTS, Nathalie M. DELZENNE, Céline DRUART a Amandine EVERARD, 2016. Endocannabinoids — at the crossroads between the gut microbiota and host metabolism. *Nature Reviews Endocrinology* [online]. **12**(3), 133-143 [cit. 2024-04-23]. ISSN 1759-5029. Dostupné z: doi:10.1038/nrendo.2015.211

CANI, Patrice D., Matthias VAN HUL, Charlotte LEFORT, Clara DEPOMMIER, Marialetizia RASTELLI a Amandine EVERARD, 2019. Microbial regulation of organismal energy homeostasis. *Nature Metabolism* [online]. **1**(1), 34-46 [cit. 2024-04-21]. ISSN 2522-5812. Dostupné z: doi:10.1038/s42255-018-0017-4

CAO, Ming-Zhuo, Chun-Hua WEI, Ming-Chun WEN, et al., 2023. Clinical efficacy of weight loss herbal intervention therapy and lifestyle modifications on obesity and its association with distinct gut microbiome: A randomized double-blind phase 2 study. *Frontiers in Endocrinology* [online]. 2023-3-22, **14** [cit. 2024-04-22]. ISSN 1664-2392. Dostupné z: doi:10.3389/fendo.2023.1054674

CARDELLINI, Marina, Marta BALLANTI, Francesca DAVATO, et al., 2018. 2-hydroxycaproate predicts cardiovascular mortality in patients with atherosclerotic disease. *Atherosclerosis* [online]. **277**, 179-185 [cit. 2024-04-23]. ISSN 00219150. Dostupné z: doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.014

CASTENMILLER, Jacqueline et al, 2019. *Safety of heat-killed Mycobacterium setense manresensis as a novel food pursuant to Regulation (EU) 2015/2283* [online]. **17**(11) [cit. 2024-04-23]. Dostupné z: doi:https://doi.org/10.2903/j.efsa.2019.5824

CIOBÂRCĂ, Daniela, Adriana Florinela CĂTOI, Cătălin COPĂESCU, Doina MIERE a Gianina CRIȘAN, 2020. Bariatric Surgery in Obesity: Effects on Gut Microbiota and

Micronutrient Status. *Nutrients* [online]. **12**(1) [cit. 2024-04-21]. ISSN 2072-6643. Dostupné z: doi:10.3390/nu12010235

CIRULLI, Elizabeth T., Lining GUO, Christine LEON SWISHER, et al., 2019. Profound Perturbation of the Metabolome in Obesity Is Associated with Health Risk. *Cell Metabolism* [online]. **29**(2), 488-500.e2 [cit. 2024-04-23]. ISSN 15504131. Dostupné z: doi:10.1016/j.cmet.2018.09.022

COLLADO, Maria Carmen, Erika ISOLAURI, Kirsi LAITINEN a Seppo SALMINEN, 2008. Distinct composition of gut microbiota during pregnancy in overweight and normal-weight women. *The American Journal of Clinical Nutrition* [online]. **88**(4), 894-899 [cit. 2024-04-21]. ISSN 00029165. Dostupné z: doi:10.1093/ajcn/88.4.894

COLLADO, Maria Carmen, Kirsi LAITINEN, Seppo SALMINEN a Erika ISOLAURI, 2012. Maternal weight and excessive weight gain during pregnancy modify the immunomodulatory potential of breast milk. *Pediatric Research* [online]. **72**(1), 77-85 [cit. 2024-04-21]. ISSN 0031-3998. Dostupné z: doi:10.1038/pr.2012.42

COLLADO, M. Carmen, Muriel DERRIEN, Erika ISOLAURI, Willem M. DE VOS a Seppo SALMINEN, 2007. Intestinal Integrity and Akkermansia muciniphila , a Mucin-Degrading Member of the Intestinal Microbiota Present in Infants, Adults, and the Elderly. *Applied and Environmental Microbiology* [online]. **73**(23), 7767-7770 [cit. 2024-04-21]. ISSN 0099-2240. Dostupné z: doi:10.1128/AEM.01477-07

COTILLARD, Aurelie, Christine POITOU, Adriana TORCIVIA, et al., 2014. Adipocyte Size Threshold Matters: Link with Risk of Type 2 Diabetes and Improved Insulin Resistance After Gastric Bypass. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [online]. 2014-08-01, **99**(8), E1466-E1470 [cit. 2024-04-23]. ISSN 0021-972X. Dostupné z: doi:10.1210/jc.2014-1074

COZZOLINO, Autilia, Franca VERGALITO, Patrizio TREMONTE, et al., 2020. Preliminary Evaluation of the Safety and Probiotic Potential of Akkermansia muciniphila DSM 22959 in Comparison with Lactobacillus rhamnosus GG. *Microorganisms* [online]. **8**(2) [cit. 2024-04-21]. ISSN 2076-2607. Dostupné z: doi:10.3390/microorganisms8020189

CRINO, Michelle, Gary SACKS, Stefanie VANDEVIJVERE, Boyd SWINBURN a Bruce NEAL, 2015. The Influence on Population Weight Gain and Obesity of the Macronutrient Composition and Energy Density of the Food Supply. *Current Obesity Reports* [online]. **4**(1), 1-10 [cit. 2024-04-21]. ISSN 2162-4968. Dostupné z: doi:10.1007/s13679-014-0134-7

CROVESY, L, M OSTROWSKI, D M T P FERREIRA, E L ROSADO a M SOARES-MOTA, 2017. Effect of *Lactobacillus* on body weight and body fat in overweight subjects: a systematic review of randomized controlled clinical trials. *International Journal of Obesity* [online]. **41**(11), 1607-1614 [cit. 2024-04-21]. ISSN 0307-0565. Dostupné z: doi:10.1038/ijo.2017.161

CRYAN, John F., Kenneth J. O'RIORDAN, Caitlin S. M. COWAN, et al., 2019. The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiological Reviews* [online]. 2019-10-01, **99**(4), 1877-2013 [cit. 2024-04-21]. ISSN 0031-9333. Dostupné z: doi:10.1152/physrev.00018.2018

DANIELS, Kimberly M., Leah H. SCHINASI, Amy H. AUCHINCLOSS, Christopher B. FORREST a Ana V. DIEZ ROUX, 2021. The built and social neighborhood environment and child obesity: A systematic review of longitudinal studies. *Preventive Medicine* [online]. **153** [cit. 2024-04-21]. ISSN 00917435. Dostupné z: doi:10.1016/j.ypmed.2021.106790

DAO, Maria Carlota, Amandine EVERARD, Judith ARON-WISNEWSKY, et al., 2016. *Akkermansia muciniphila* and improved metabolic health during a dietary intervention in obesity: relationship with gut microbiome richness and ecology. *Gut* [online]. 2016-02-12, **65**(3), 426-436 [cit. 2024-04-22]. ISSN 0017-5749. Dostupné z: doi:10.1136/gutjnl-2014-308778

DE LA CUESTA-ZULUAGA, Jacobo, Noel MUELLER, Rafael ÁLVAREZ-QUINTERO, et al., 2019. Higher Fecal Short-Chain Fatty Acid Levels Are Associated with Gut Microbiome Dysbiosis, Obesity, Hypertension and Cardiometabolic Disease Risk Factors. *Nutrients* [online]. **11**(1) [cit. 2024-04-21]. ISSN 2072-6643. Dostupné z: doi:10.3390/nu11010051

DENG, Lulu, Zihao OU, Dongquan HUANG, et al., 2020. Diverse effects of different *Akkermansia muciniphila* genotypes on Brown adipose tissue inflammation and whitening in a high-fat-diet murine model. *Microbial Pathogenesis* [online]. **147** [cit. 2024-04-22]. ISSN 08824010. Dostupné z: doi:10.1016/j.micpath.2020.104353

DENOU, Emmanuel, Katarina MARCINKO, Michael G. SURETTE, Gregory R. STEINBERG a Jonathan D. SCHERTZER, 2016. High-intensity exercise training increases the diversity and metabolic capacity of the mouse distal gut microbiota during diet-induced obesity. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* [online]. 2016-06-01, **310**(11), E982-E993 [cit. 2024-04-21]. ISSN 0193-1849. Dostupné z: doi:10.1152/ajpendo.00537.2015

DEPOMMIER, Clara, Amandine EVERARD, Céline DRUART, et al., 2019. Supplementation with *Akkermansia muciniphila* in overweight and obese human

volunteers: a proof-of-concept exploratory study. *Nature Medicine* [online]. **25**(7), 1096-1103 [cit. 2024-04-21]. ISSN 1078-8956. Dostupné z: doi:10.1038/s41591-019-0495-2

DEPOMMIER, Clara, Amandine EVERARD, Céline DRUART, et al., 2021. Serum metabolite profiling yields insights into health promoting effect of *A. muciniphila* in human volunteers with a metabolic syndrome. *Gut Microbes* [online]. 2021-01-01, **13**(1) [cit. 2024-04-22]. ISSN 1949-0976. Dostupné z: doi:10.1080/19490976.2021.1994270

DEPOMMIER, Clara, Matthias VAN HUL, Amandine EVERARD, Nathalie M. DELZENNE, Willem M. DE VOS a Patrice D. CANI, 2020. Pasteurized *Akkermansia muciniphila* increases whole-body energy expenditure and fecal energy excretion in diet-induced obese mice. *Gut Microbes* [online]. 2020-09-02, **11**(5), 1231-1245 [cit. 2024-04-22]. ISSN 1949-0976. Dostupné z: doi:10.1080/19490976.2020.1737307

DEPOMMIER, Clara, Rosa Maria VITALE, Fabio Arturo IANNOTTI, et al., 2021. Beneficial Effects of *Akkermansia muciniphila* Are Not Associated with Major Changes in the Circulating Endocannabinoidome but Linked to Higher Mono-Palmitoyl-Glycerol Levels as New PPAR α Agonists. *Cells* [online]. **10**(1) [cit. 2024-04-22]. ISSN 2073-4409. Dostupné z: doi:10.3390/cells10010185

DERRIEN, Muriel, M. Carmen COLLADO, Kaouther BEN-AMOR, Seppo SALMINEN a Willem M. DE VOS, 2008. The Mucin Degradator *Akkermansia muciniphila* Is an Abundant Resident of the Human Intestinal Tract. *Applied and Environmental Microbiology* [online]. **74**(5), 1646-1648 [cit. 2024-04-21]. ISSN 0099-2240. Dostupné z: doi:10.1128/AEM.01226-07

DERRIEN, Muriel, Peter VAN BAARLEN, Guido HOOIVELD, Elisabeth NORIN, Michael MÜLLER a Willem M. DE VOS, 2011. Modulation of Mucosal Immune Response, Tolerance, and Proliferation in Mice Colonized by the Mucin-Degradator *Akkermansia muciniphila*. *Frontiers in Microbiology* [online]. **2** [cit. 2024-04-21]. ISSN 1664-302X. Dostupné z: doi:10.3389/fmicb.2011.00166

DERRIEN, Muriel, Mark W.J. VAN PASSEL, Jeroen H.B. VAN DE BOVENKAMP, Raymond SCHIPPER, Willem DE VOS a Jan DEKKER, 2014. Mucin-bacterial interactions in the human oral cavity and digestive tract. *Gut Microbes* [online]. 2014-10-27, **1**(4), 254-268 [cit. 2024-04-21]. ISSN 1949-0976. Dostupné z: doi:10.4161/gmic.1.4.12778

DERRIEN, Muriel, Elaine E. VAUGHAN, Caroline M. PLUGGE a Willem M. DE VOS, 2004. *Akkermansia muciniphila* gen. nov., sp. nov., a human intestinal mucin-degrading bacterium. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology* [online].

2004-09-01, **54**(5), 1469-1476 [cit. 2024-04-21]. ISSN 1466-5026. Dostupné z: doi:10.1099/ijvs.0.02873-0

DE VOS, Willem M a Elisabeth AJ DE VOS, 2012. Role of the intestinal microbiome in health and disease: from correlation to causation. *Nutrition Reviews* [online]. **70**, S45-S56 [cit. 2024-04-21]. ISSN 00296643. Dostupné z: doi:10.1111/j.1753-4887.2012.00505.x

DI MARZO, V, 2006. Endocannabinoid overactivity and intestinal inflammation. *Gut* [online]. 2006-10-01, **55**(10), 1373-1376 [cit. 2024-04-23]. ISSN 0017-5749. Dostupné z: doi:10.1136/gut.2005.090472

DOUILLARD, François P a Willem M DE VOS, 2014. Functional genomics of lactic acid bacteria: from food to health. *Microbial Cell Factories* [online]. **13**(Suppl 1) [cit. 2024-04-21]. ISSN 1475-2859. Dostupné z: doi:10.1186/1475-2859-13-S1-S8

DREYER, Christine, Grigorios KREY, Hansjörg KELLER, Françoise GIVEL, Gerd HELFTENBEIN a Walter WAHLI, 1992. Control of the peroxisomal β -oxidation pathway by a novel family of nuclear hormone receptors. *Cell* [online]. **68**(5), 879-887 [cit. 2024-04-23]. ISSN 00928674. Dostupné z: doi:10.1016/0092-8674(92)90031-7

DRUART, Céline, Hubert PLOVIER, Matthias VAN HUL, Alizée BRIENT, Kirt R. PHIPPS, Willem M. DE VOS a Patrice D. CANI, 2021. Toxicological safety evaluation of pasteurized *Akkermansia muciniphila*. *Journal of Applied Toxicology* [online]. **41**(2), 276-290 [cit. 2024-04-22]. ISSN 0260-437X. Dostupné z: doi:10.1002/jat.4044

DRUCKER, Daniel J., 2018. Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-like Peptide-1. *Cell Metabolism* [online]. **27**(4), 740-756 [cit. 2024-04-21]. ISSN 15504131. Dostupné z: doi:10.1016/j.cmet.2018.03.001

EATON, S. Boyd, 2006. The ancestral human diet: what was it and should it be a paradigm for contemporary nutrition? *Proceedings of the Nutrition Society* [online]. **65**(1), 1-6 [cit. 2024-04-23]. ISSN 0029-6651. Dostupné z: doi:10.1079/PNS2005471

EVERARD, Amandine, Clara BELZER, Lucie GEURTS, et al., 2013. Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [online]. 2013-05-28, **110**(22), 9066-9071 [cit. 2024-04-22]. ISSN 0027-8424. Dostupné z: doi:10.1073/pnas.1219451110

EVERARD, Amandine, Hubert PLOVIER, Marialetizia RASTELLI, et al., 2019. Intestinal epithelial N-acylphosphatidylethanolamine phospholipase D links dietary fat to

metabolic adaptations in obesity and steatosis. *Nature Communications* [online]. **10**(1) [cit. 2024-04-22]. ISSN 2041-1723. Dostupné z: doi:10.1038/s41467-018-08051-7

FEDERICO, A et al, 2016. Gastrointestinal Hormones, Intestinal Microbiota and Metabolic Homeostasis in Obese Patients: Effect of Bariatric Surgery. *In vivo* [online]. **30**(3), 321–330 [cit. 2024-04-23]. Dostupné z: doi:https://iv.iiarjournals.org/content/30/3/321.long

FESTI, Davide, Ramona SCHIUMERINI, Leonardo Henry EUSEBI, Giovanni MARASCO, Martina TADDIA a Antonio COLECCHIA, 2014. Gut microbiota and metabolic syndrome. *World Journal of Gastroenterology* [online]. **20**(43) [cit. 2024-04-21]. ISSN 1007-9327. Dostupné z: doi:10.3748/wjg.v20.i43.16079

FETISSOV, Sergueï O., 2017. Role of the gut microbiota in host appetite control: bacterial growth to animal feeding behaviour. *Nature Reviews Endocrinology* [online]. **13**(1), 11-25 [cit. 2024-04-21]. ISSN 1759-5029. Dostupné z: doi:10.1038/nrendo.2016.150

FLETCHER, Justin A., Stanisław DEJA, Santhosh SATAPATI, Xiaorong FU, Shawn C. BURGESS a Jeffrey D. BROWNING, 2019. Impaired ketogenesis and increased acetyl-CoA oxidation promote hyperglycemia in human fatty liver. *JCI Insight* [online]. 2019-6-6, **4**(11) [cit. 2024-04-23]. ISSN 2379-3708. Dostupné z: doi:10.1172/jci.insight.127737

FROST, Gary, Michelle L. SLEETH, Meliz SAHURI-ARISOYLU, et al., 2014. The short-chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism. *Nature Communications* [online]. 2014-05-20, **5**(1) [cit. 2024-04-23]. ISSN 2041-1723. Dostupné z: doi:10.1038/ncomms4611

FRUGÉ, Andrew D., William VAN DER POL, Laura Q. ROGERS, Casey D. MORROW, Yuko TSURUTA a Wendy DEMARK-WAHNEFRIED, 2020. Fecal *Akkermansia muciniphila* Is Associated with Body Composition and Microbiota Diversity in Overweight and Obese Women with Breast Cancer Participating in a Presurgical Weight Loss Trial. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics* [online]. **120**(4), 650-659 [cit. 2024-04-22]. ISSN 22122672. Dostupné z: doi:10.1016/j.jand.2018.08.164

GARAULET, Marta a Juan A MADRID, 2009. Chronobiology, genetics and metabolic syndrome. *Current Opinion in Lipidology* [online]. **20**(2), 127-134 [cit. 2024-04-21]. ISSN 0957-9672. Dostupné z: doi:10.1097/MOL.0b013e3283292399

- GARAULET, M, J M ORDOVÁS a J A MADRID, 2010. The chronobiology, etiology and pathophysiology of obesity. *International Journal of Obesity* [online]. **34**(12), 1667-1683 [cit. 2024-04-21]. ISSN 0307-0565. Dostupné z: doi:10.1038/ijo.2010.118
- GENTILE, Christopher L. a Tiffany L. WEIR, 2018. The gut microbiota at the intersection of diet and human health. *Science* [online]. 2018-11-16, **362**(6416), 776-780 [cit. 2024-04-21]. ISSN 0036-8075. Dostupné z: doi:10.1126/science.aau5812
- GÓMEZ-GALLEGO, C., S. POHL, S. SALMINEN, W.M. DE VOS a W. KNEIFEL, 2016. Akkermansia muciniphila: a novel functional microbe with probiotic properties. *Beneficial Microbes* [online]. 2016-09-01, **7**(4), 571-584 [cit. 2024-04-21]. ISSN 1876-2883. Dostupné z: doi:10.3920/BM2016.0009
- GRAJEDA-IGLESIAS, Claudia, Sylvère DURAND, Romain DAILLÈRE, et al., 2021. Oral administration of Akkermansia muciniphila elevates systemic antiaging and anticancer metabolites. *Aging* [online]. 2021-03-15, **13**(5), 6375-6405 [cit. 2024-04-23]. ISSN 1945-4589. Dostupné z: doi:10.18632/aging.202739
- GRANDER, Christoph, Timon E ADOLPH, Verena WIESER, et al., 2018. Recovery of ethanol-induced Akkermansia muciniphila depletion ameliorates alcoholic liver disease. *Gut* [online]. 2018-04-06, **67**(5), 891-901 [cit. 2024-04-22]. ISSN 0017-5749. Dostupné z: doi:10.1136/gutjnl-2016-313432
- GUEVARA-CRUZ, Martha, Einar T GODINEZ-SALAS, Monica SANCHEZ-TAPIA, et al., 2020. Genistein stimulates insulin sensitivity through gut microbiota reshaping and skeletal muscle AMPK activation in obese subjects. *BMJ Open Diabetes Research & Care* [online]. 2020-03-09, **8**(1) [cit. 2024-04-22]. ISSN 2052-4897. Dostupné z: doi:10.1136/bmjdr-2019-000948
- GUO, Xianfeng, Shenghui LI, Jiachun ZHANG, et al., 2017. Genome sequencing of 39 Akkermansia muciniphila isolates reveals its population structure, genomic and functional diversity, and global distribution in mammalian gut microbiotas. *BMC Genomics* [online]. **18**(1) [cit. 2024-04-22]. ISSN 1471-2164. Dostupné z: doi:10.1186/s12864-017-4195-3
- GU, Yeqing, Kuiru HU, Yuhan HUANG, et al., 2018. White blood cells count as an indicator to identify whether obesity leads to increased risk of type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice* [online]. **141**, 140-147 [cit. 2024-04-22]. ISSN 01688227. Dostupné z: doi:10.1016/j.diabres.2018.04.041

HABTEMARIAM, Solomon, 2020. Berberine pharmacology and the gut microbiota: A hidden therapeutic link. *Pharmacological Research* [online]. **155** [cit. 2024-04-23]. ISSN 10436618. Dostupné z: doi:10.1016/j.phrs.2020.104722

HAINER, Vojtěch, 2011. *Základy klinické obezitologie. 2., přeprac. a dopl. vyd.* Praha: Grada. ISBN 978-80-247-3252-7.

HAI, N.V., 2015. The use of probiotics in aquaculture. *Journal of Applied Microbiology* [online]. **119**(4), 917-935 [cit. 2024-04-22]. ISSN 13645072. Dostupné z: doi:10.1111/jam.12886

HAN, Lu, Wen-Jun SHEN, Stefanie BITTNER, Fredric B KRAEMER a Salman AZHAR, 2017. PPARs: regulators of metabolism and as therapeutic targets in cardiovascular disease. Part I: PPAR- α . *Future Cardiology* [online]. **13**(3), 259-278 [cit. 2024-04-23]. ISSN 1479-6678. Dostupné z: doi:10.2217/fca-2016-0059

HÄNNINEN, Arno, Raine TOIVONEN, Sakari PÖYSTI, et al., 2018. Akkermansia muciniphila induces gut microbiota remodelling and controls islet autoimmunity in NOD mice. *Gut* [online]. 2018-07-09, **67**(8), 1445-1453 [cit. 2024-04-22]. ISSN 0017-5749. Dostupné z: doi:10.1136/gutjnl-2017-314508

HARTE, Alison L, Nancy F DA SILVA, Steven J CREELY, et al., 2010. Elevated endotoxin levels in non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Inflammation* [online]. **7**(1) [cit. 2024-04-22]. ISSN 1476-9255. Dostupné z: doi:10.1186/1476-9255-7-15

HEISS, Christina N. a Louise E. OLOFSSON, 2018. Gut Microbiota-Dependent Modulation of Energy Metabolism. *Journal of Innate Immunity* [online]. 2018-6-26, **10**(3), 163-171 [cit. 2024-04-21]. ISSN 1662-811X. Dostupné z: doi:10.1159/000481519

HERNÁNDEZ, CANFORA, JOCKEN a BLAAK, 2019. The Short-Chain Fatty Acid Acetate in Body Weight Control and Insulin Sensitivity. *Nutrients* [online]. **11**(8) [cit. 2024-04-21]. ISSN 2072-6643. Dostupné z: doi:10.3390/nu11081943

HUGON, Perrine, Jean-Charles DUFOUR, Philippe COLSON, Pierre-Edouard FOURNIER, Kankoe SALLAH a Didier RAOULT, 2015. A comprehensive repertoire of prokaryotic species identified in human beings. *The Lancet Infectious Diseases* [online]. **15**(10), 1211-1219 [cit. 2024-04-22]. ISSN 14733099. Dostupné z: doi:10.1016/S1473-3099(15)00293-5

CHANG, Chih-Jung, Chuan-Sheng LIN, Chia-Chen LU, et al., 2015. Ganoderma lucidum reduces obesity in mice by modulating the composition of the gut microbiota.

Nature Communications [online]. 2015-11-03, **6**(1) [cit. 2024-04-23]. ISSN 2041-1723. Dostupné z: doi:10.1038/ncomms8489

CHATTERJEE, Ayan, Martin W. GERDES a Santiago G. MARTINEZ, 2020. Identification of Risk Factors Associated with Obesity and Overweight—A Machine Learning Overview. *Sensors* [online]. **20**(9) [cit. 2024-04-21]. ISSN 1424-8220. Dostupné z: doi:10.3390/s20092734

CHELAKKOT, Chaithanya, Youngwoo CHOI, Dae-Kyum KIM, et al., 2018. Akkermansia muciniphila-derived extracellular vesicles influence gut permeability through the regulation of tight junctions. *Experimental & Molecular Medicine* [online]. **50**(2), e450-e450 [cit. 2024-04-22]. ISSN 1226-3613. Dostupné z: doi:10.1038/emm.2017.282

INDIANI, Cláudia Maria dos Santos Pereira, Karina Ferreira RIZZARDI, Paula Midori CASTELO, Lúcio Fábio Caldas FERRAZ, Michelle DARRIEUX a Thaís Manzano PARISOTTO, 2018. Childhood Obesity and Firmicutes/Bacteroidetes Ratio in the Gut Microbiota: A Systematic Review. *Childhood Obesity* [online]. **14**(8), 501-509 [cit. 2024-04-21]. ISSN 2153-2168. Dostupné z: doi:10.1089/chi.2018.0040

JAGER, Gerry a Renger F. WITKAMP, 2014. The endocannabinoid system and appetite: relevance for food reward. *Nutrition Research Reviews* [online]. **27**(1), 172-185 [cit. 2024-04-23]. ISSN 0954-4224. Dostupné z: doi:10.1017/S0954422414000080

JANSSEN, Aafke W. F. a Sander KERSTEN, 2017. Potential mediators linking gut bacteria to metabolic health: a critical view. *The Journal of Physiology* [online]. 2017-01-15, **595**(2), 477-487 [cit. 2024-04-21]. ISSN 0022-3751. Dostupné z: doi:10.1113/JP272476

JASTREBOFF, Ania M., Louis J. ARONNE, Nadia N. AHMAD, et al., 2022. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *New England Journal of Medicine* [online]. 2022-07-21, **387**(3), 205-216 [cit. 2024-04-21]. ISSN 0028-4793. Dostupné z: doi:10.1056/NEJMoa2206038

JENSEN, Michael D., Donna H. RYAN, Caroline M. APOVIAN, et al., 2014. 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults. *Journal of the American College of Cardiology* [online]. **63**(25), 2985-3023 [cit. 2024-04-21]. ISSN 07351097. Dostupné z: doi:10.1016/j.jacc.2013.11.004

JIAN, Huafeng, Yating LIU, Xiaoming WANG, Xinyang DONG a Xiaoting ZOU, 2023. Akkermansia muciniphila as a Next-Generation Probiotic in Modulating Human Metabolic Homeostasis and Disease Progression: A Role Mediated by Gut–Liver–Brain

Axes? *International Journal of Molecular Sciences* [online]. **24**(4) [cit. 2024-04-22]. ISSN 1422-0067. Dostupné z: doi:10.3390/ijms24043900

JIA, Yimin, Jian HONG, Huifang LI, Yun HU, Longfei JIA, Demin CAI a Ruqian ZHAO, 2017. Butyrate stimulates adipose lipolysis and mitochondrial oxidative phosphorylation through histone hyperacetylation-associated β 3 -adrenergic receptor activation in high-fat diet-induced obese mice. *Experimental Physiology* [online]. **102**(2), 273-281 [cit. 2024-04-21]. ISSN 0958-0670. Dostupné z: doi:10.1113/EP086114

JIN, Ran, Sophia BANTON, ViLinh T. TRAN, Juna V. KONOMI, Shuzhao LI, Dean P. JONES a Miriam B. VOS, 2016. Amino Acid Metabolism is Altered in Adolescents with Nonalcoholic Fatty Liver Disease—An Untargeted, High Resolution Metabolomics Study. *The Journal of Pediatrics* [online]. **172**, 14-19.e5 [cit. 2024-04-22]. ISSN 00223476. Dostupné z: doi:10.1016/j.jpeds.2016.01.026

JOYCE, Susan A., John MACSHARRY, Patrick G. CASEY, Michael KINSELLA, Eileen F. MURPHY, Fergus SHANAHAN, Colin HILL a Cormac G. M. GAHAN, 2014. Regulation of host weight gain and lipid metabolism by bacterial bile acid modification in the gut. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [online]. 2014-05-20, **111**(20), 7421-7426 [cit. 2024-04-21]. ISSN 0027-8424. Dostupné z: doi:10.1073/pnas.1323599111

JUMPERTZ, Reiner, Duc Son LE, Peter J TURNBAUGH, Cathy TRINIDAD, Clifton BOGARDUS, Jeffrey I GORDON a Jonathan KRAKOFF, 2011. Energy-balance studies reveal associations between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans. *The American Journal of Clinical Nutrition* [online]. **94**(1), 58-65 [cit. 2024-04-23]. ISSN 00029165. Dostupné z: doi:10.3945/ajcn.110.010132

KANG, Chao, Bin WANG, Kanakaraju KALIANNAN, et al., 2017. Gut Microbiota Mediates the Protective Effects of Dietary Capsaicin against Chronic Low-Grade Inflammation and Associated Obesity Induced by High-Fat Diet. *MBio* [online]. 2017-07-05, **8**(3), e00470-17 [cit. 2024-04-21]. ISSN 2161-2129. Dostupné z: doi:10.1128/mBio.00470-17

KIM, Tae Jun a Olaf VON DEM KNESEBECK, 2018. Income and obesity: what is the direction of the relationship? A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* [online]. 2018-01-05, **8**(1) [cit. 2024-04-21]. ISSN 2044-6055. Dostupné z: doi:10.1136/bmjopen-2017-019862

KRAJMALNIK-BROWN, Rosa, Zehra-Esra ILHAN, Dae-Wook KANG a John K. DIBAISE, 2012. Effects of Gut Microbes on Nutrient Absorption and Energy Regulation.

Nutrition in Clinical Practice [online]. **27**(2), 201-214 [cit. 2024-04-21]. ISSN 0884-5336. Dostupné z: doi:10.1177/0884533611436116

KUANG, Zheng, Yuhao WANG, Yun LI, Cunqi YE, Kelly A. RUHN, Cassie L. BEHRENDT, Eric N. OLSON a Lora V. HOOPER, 2019. The intestinal microbiota programs diurnal rhythms in host metabolism through histone deacetylase 3. *Science* [online]. 2019-09-27, **365**(6460), 1428-1434 [cit. 2024-04-21]. ISSN 0036-8075. Dostupné z: doi:10.1126/science.aaw3134

KUNEŠOVÁ, Marie, 2004. Obezita – Etiopatogeneze, Diagnostika a Léčba. *Interní medicína pro praxi* [online]. **6**(9), 435-440 [cit. 2024-04-23]. Dostupné z: doi:https://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2004/09/04.pdf

LAGIER, Jean-Christophe, Perrine HUGON, Saber KHELAIFIA, Pierre-Edouard FOURNIER, Bernard LA SCOLA a Didier RAOULT, 2015. The Rebirth of Culture in Microbiology through the Example of Culturomics To Study Human Gut Microbiota. *Clinical Microbiology Reviews* [online]. **28**(1), 237-264 [cit. 2024-04-21]. ISSN 0893-8512. Dostupné z: doi:10.1128/CMR.00014-14

LALEH, Payahoo, Khajebishak YASER, Barzegari ABOLFAZL, Alipour SHAHRIAR, Asghari Jafarabadi MOHAMMAD, Farrin NAZILA a Ostadrahimi ALIREZA, 2018. Oleoylethanolamide increases the expression of PPAR-A and reduces appetite and body weight in obese people: A clinical trial. *Appetite* [online]. **128**, 44-49 [cit. 2024-04-23]. ISSN 01956663. Dostupné z: doi:10.1016/j.appet.2018.05.129

LAMICHANE, Shreekrishna, Babita DAHAL LAMICHANE a Sang-Mo KWON, 2018. Pivotal Roles of Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPARs) and Their Signal Cascade for Cellular and Whole-Body Energy Homeostasis. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. **19**(4) [cit. 2024-04-23]. ISSN 1422-0067. Dostupné z: doi:10.3390/ijms19040949

LANGVELD, M a J. H. DE VRIES, 2013. [The mediocre results of dieting]. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde* [online]. **157**(29), A6017 [cit. 2024-04-23]. Dostupné z: doi:https://www.ntvg.nl/artikelen/het-magere-resultaat-van-dieten

LASSENIUS, Mariann I., Kirsi H. PIETILÄINEN, Kati KAARTINEN, et al., 2011. Bacterial Endotoxin Activity in Human Serum Is Associated With Dyslipidemia, Insulin Resistance, Obesity, and Chronic Inflammation. *Diabetes Care* [online]. 2011-08-01, **34**(8), 1809-1815 [cit. 2024-04-22]. ISSN 0149-5992. Dostupné z: doi:10.2337/dc10-2197

- LEHMANN, Rainer, Xinjie ZHAO, Cora WEIGERT, et al., 2010. Medium Chain Acylcarnitines Dominate the Metabolite Pattern in Humans under Moderate Intensity Exercise and Support Lipid Oxidation. *PLoS ONE* [online]. 2010-7-12, **5**(7) [cit. 2024-04-23]. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0011519
- LE CHATELIER, Emmanuelle, Trine NIELSEN, Junjie QIN, et al., 2013. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature* [online]. 2013-08-29, **500**(7464), 541-546 [cit. 2024-04-22]. ISSN 0028-0836. Dostupné z: doi:10.1038/nature12506
- LEONE, Vanessa, Sean M. GIBBONS, Kristina MARTINEZ, et al., 2015. Effects of Diurnal Variation of Gut Microbes and High-Fat Feeding on Host Circadian Clock Function and Metabolism. *Cell Host & Microbe* [online]. **17**(5), 681-689 [cit. 2024-04-21]. ISSN 19313128. Dostupné z: doi:10.1016/j.chom.2015.03.006
- LE POUL, Emmanuel, Cécile LOISON, Sofie STRUYF, et al., 2003. Functional Characterization of Human Receptors for Short Chain Fatty Acids and Their Role in Polymorphonuclear Cell Activation. *Journal of Biological Chemistry* [online]. **278**(28), 25481-25489 [cit. 2024-04-22]. ISSN 00219258. Dostupné z: doi:10.1074/jbc.M301403200
- LEY, Ruth E., Fredrik BÄCKHED, Peter TURNBAUGH, Catherine A. LOZUPONE, Robin D. KNIGHT a Jeffrey I. GORDON, 2005. Obesity alters gut microbial ecology. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [online]. 2005-08-02, **102**(31), 11070-11075 [cit. 2024-04-21]. ISSN 0027-8424. Dostupné z: doi:10.1073/pnas.0504978102
- LIBERT, Diane M., Amy S. NOWACKI a Marvin R. NATOWICZ, 2018. Metabolomic analysis of obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes: amino acid and acylcarnitine levels change along a spectrum of metabolic wellness. *PeerJ* [online]. **6** [cit. 2024-04-23]. ISSN 2167-8359. Dostupné z: doi:10.7717/peerj.5410
- LI, Jin, Shaoqiang LIN, Paul M. VANHOUTTE, Connie W. WOO a Aimin XU, 2016. Akkermansia Muciniphila Protects Against Atherosclerosis by Preventing Metabolic Endotoxemia-Induced Inflammation in Apoe $-/-$ Mice. *Circulation* [online]. 2016-06-14, **133**(24), 2434-2446 [cit. 2024-04-22]. ISSN 0009-7322. Dostupné z: doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019645
- LI, Junhua, Huijue JIA, Xianghang CAI, et al., 2014. An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome. *Nature Biotechnology* [online]. **32**(8), 834-841 [cit. 2024-04-22]. ISSN 1087-0156. Dostupné z: doi:10.1038/nbt.2942

- LIM, Ji-Sun, Duk-Hee LEE, Joo-Yun PARK, Soo-Hee JIN a David R JACOBS, 2007. A Strong Interaction between Serum γ -Glutamyltransferase and Obesity on the Risk of Prevalent Type 2 Diabetes: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Clinical Chemistry* [online]. 2007-06-01, **53**(6), 1092-1098 [cit. 2024-04-22]. ISSN 0009-9147. Dostupné z: doi:10.1373/clinchem.2006.079814
- LI, Shengxu, Jing Hua ZHAO, Jian'an LUAN, et al., 2010. Cumulative effects and predictive value of common obesity-susceptibility variants identified by genome-wide association studies. *The American Journal of Clinical Nutrition* [online]. **91**(1), 184-190 [cit. 2024-04-21]. ISSN 00029165. Dostupné z: doi:10.3945/ajcn.2009.28403
- LIU, Bing-Nan, Xiao-Tong LIU, Zi-Han LIANG a Ji-Hui WANG, 2021. Gut microbiota in obesity. *World Journal of Gastroenterology* [online]. 2021-7-7, **27**(25), 3837-3850 [cit. 2024-04-21]. ISSN 1007-9327. Dostupné z: doi:10.3748/wjg.v27.i25.3837
- LIU, Ruixin, Jie HONG, Xiaoqiang XU, et al., 2017. Gut microbiome and serum metabolome alterations in obesity and after weight-loss intervention. *Nature Medicine* [online]. **23**(7), 859-868 [cit. 2024-04-23]. ISSN 1078-8956. Dostupné z: doi:10.1038/nm.4358
- LÓPEZ, Patricia, Mónica SÁNCHEZ, Claudia PEREZ-CRUZ, et al., 2018. Long-Term Genistein Consumption Modifies Gut Microbiota, Improving Glucose Metabolism, Metabolic Endotoxemia, and Cognitive Function in Mice Fed a High-Fat Diet. *Molecular Nutrition & Food Research* [online]. **62**(16) [cit. 2024-04-23]. ISSN 1613-4125. Dostupné z: doi:10.1002/mnfr.201800313
- LÜHRS, Hardi, Tobias GERKE, Jürgen SCHAUBER, Gerda DUSEL, Ralf MELCHER, Wolfgang SCHEPPACH a Thomas MENZEL, 2001. Cytokine-activated degradation of inhibitory κ B protein α is inhibited by the short-chain fatty acid butyrate. *International Journal of Colorectal Disease* [online]. 2001-8-1, **16**(4), 195-201 [cit. 2024-04-21]. ISSN 0179-1958. Dostupné z: doi:10.1007/s003840100295
- LUKOVAC, Sabina, Clara BELZER, Linette PELLIS, Bart J. KEIJSER, Willem M. DE VOS, Roy C. MONTIJN, Guus ROESELERS a Andrew B. ONDERDONK, 2014. Differential Modulation by Akkermansia muciniphila and Faecalibacterium prausnitzii of Host Peripheral Lipid Metabolism and Histone Acetylation in Mouse Gut Organoids. *MBio* [online]. 2014-08-29, **5**(4), e01438-14 [cit. 2024-04-22]. ISSN 2161-2129. Dostupné z: doi:10.1128/mBio.01438-14
- LUNDGREN, Julie R., Charlotte JANUS, Simon B.K. JENSEN, et al., 2021. Healthy Weight Loss Maintenance with Exercise, Liraglutide, or Both Combined. *New England*

Journal of Medicine [online]. 2021-05-06, **384**(18), 1719-1730 [cit. 2024-04-21]. ISSN 0028-4793. Dostupné z: doi:10.1056/NEJMoa2028198

MANCINI, Mario, Alice ANDREASSI, Michela SALVIONI, Fiore PELLICCIONE, Gianna MANTELLASSI a Giuseppe BANDERALI, 2016. Myoinositol and D-Chiro Inositol in Improving Insulin Resistance in Obese Male Children: Preliminary Data. *International Journal of Endocrinology* [online]. **2016**, 1-5 [cit. 2024-04-22]. ISSN 1687-8337. Dostupné z: doi:10.1155/2016/8720342

MASLOWSKI, Kendle M., Angelica T. VIEIRA, Aylwin NG, et al., 2009. Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR43. *Nature* [online]. **461**(7268), 1282-1286 [cit. 2024-04-22]. ISSN 0028-0836. Dostupné z: doi:10.1038/nature08530

MCCOY, Kathleen L., 2016. Interaction between Cannabinoid System and Toll-Like Receptors Controls Inflammation. *Mediators of Inflammation* [online]. **2016**, 1-18 [cit. 2024-04-23]. ISSN 0962-9351. Dostupné z: doi:10.1155/2016/5831315

MIELE, Luca, Venanzio VALENZA, Giuseppe LA TORRE, et al., 2009. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* [online]. **49**(6), 1877-1887 [cit. 2024-04-22]. ISSN 02709139. Dostupné z: doi:10.1002/hep.22848

MILLION, M, M MARANINCHI, M HENRY, et al., 2012. Obesity-associated gut microbiota is enriched in *Lactobacillus reuteri* and depleted in *Bifidobacterium animalis* and *Methanobrevibacter smithii*. *International Journal of Obesity* [online]. **36**(6), 817-825 [cit. 2024-04-21]. ISSN 0307-0565. Dostupné z: doi:10.1038/ijo.2011.153

MINOZZI, M. et al, 2013. The Combined therapy myo-inositol plus D-Chiro-inositol, in a physiological ratio, reduces the cardiovascular risk by improving the lipid profile in PCOS patients. *European review for medical and pharmacological sciences* [online]. **17**(4), 537-540 [cit. 2024-04-23]. Dostupné z: doi:https://www.europeanreview.org/article/3314

MIYAMOTO, Junki, Miki IGARASHI, Keita WATANABE, et al., 2019. Gut microbiota confers host resistance to obesity by metabolizing dietary polyunsaturated fatty acids. *Nature Communications* [online]. **10**(1) [cit. 2024-04-21]. ISSN 2041-1723. Dostupné z: doi:10.1038/s41467-019-11978-0

MOCK, Elliot D., Berend GAGESTEIN a Mario VAN DER STELT, 2023. Anandamide and other N-acyl ethanolamines: A class of signaling lipids with therapeutic opportunities.

Progress in Lipid Research [online]. **89** [cit. 2024-04-23]. ISSN 01637827. Dostupné z: doi:10.1016/j.plipres.2022.101194

NIEUWDORP, Max, Pim W. GILIJAMSE, Nikhil PAI a Lee M. KAPLAN, 2014. Role of the Microbiome in Energy Regulation and Metabolism. *Gastroenterology* [online]. **146**(6), 1525-1533 [cit. 2024-04-22]. ISSN 00165085. Dostupné z: doi:10.1053/j.gastro.2014.02.008

NOVOSAD, Shannon, Supriya KHAN, Bruce WOLFE a Akram KHAN, 2013. Role of Obesity in Asthma Control, the Obesity-Asthma Phenotype. *Journal of Allergy* [online]. 2013-04-24, **2013**, 1-9 [cit. 2024-04-21]. ISSN 1687-9783. Dostupné z: doi:10.1155/2013/538642

OBEID, O. A., 2013. Low phosphorus status might contribute to the onset of obesity. *Obesity Reviews* [online]. **14**(8), 659-664 [cit. 2024-04-23]. ISSN 1467-7881. Dostupné z: doi:10.1111/obr.12039

OHSHITA, Kayo, Kiminori YAMANE, Miki HANAFUSA, Hiroshi MORI, Kazuyo MITO, Masamichi OKUBO, Hitoshi HARA a Nobuoki KOHNO, 2004. Elevated White Blood Cell Count in Subjects With Impaired Glucose Tolerance. *Diabetes Care* [online]. 2004-02-01, **27**(2), 491-496 [cit. 2024-04-22]. ISSN 0149-5992. Dostupné z: doi:10.2337/diacare.27.2.491

OLIVARES, Marta, Valentina SCHÜPPEL, Ahmed M. HASSAN, et al., 2018. The Potential Role of the Dipeptidyl Peptidase-4-Like Activity From the Gut Microbiota on the Host Health. *Frontiers in Microbiology* [online]. 2018-8-22, **9** [cit. 2024-04-22]. ISSN 1664-302X. Dostupné z: doi:10.3389/fmicb.2018.01900

O'TOOLE, Paul W., Julian R. MARCHESI a Colin HILL, 2017. Next-generation probiotics: the spectrum from probiotics to live biotherapeutics. *Nature Microbiology* [online]. **2**(5) [cit. 2024-04-21]. ISSN 2058-5276. Dostupné z: doi:10.1038/nmicrobiol.2017.57

OTTMAN, Noora, Mark DAVIDS, Maria SUAREZ-DIEZ, et al., 2017. Genome-Scale Model and Omics Analysis of Metabolic Capacities of *Akkermansia muciniphila* Reveal a Preferential Mucin-Degrading Lifestyle. *Applied and Environmental Microbiology* [online]. 2017-09-15, **83**(18), e01014-17 [cit. 2024-04-22]. ISSN 0099-2240. Dostupné z: doi:10.1128/AEM.01014-17

OTTMAN, Noora, Justus REUNANEN, Marjolein MEIJERINK, et al., 2017. Pili-like proteins of *Akkermansia muciniphila* modulate host immune responses and gut barrier

function. *PLOS ONE* [online]. 2017-3-1, **12**(3) [cit. 2024-04-22]. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0173004

OUWERKERK, J.P., S. AALVINK, C. BELZER a W.M. DE VOS, 2017. Preparation and preservation of viable *Akkermansia muciniphila* cells for therapeutic interventions. *Beneficial Microbes* [online]. 2017-04-26, **8**(2), 163-170 [cit. 2024-04-23]. ISSN 1876-2883. Dostupné z: doi:10.3920/BM2016.0096

PALACIOS-GONZÁLEZ, Berenice, Ariana VARGAS-CASTILLO, Laura Alejandra VELÁZQUEZ-VILLEGAS, et al., 2019. Genistein increases the thermogenic program of subcutaneous WAT and increases energy expenditure in mice. *The Journal of Nutritional Biochemistry* [online]. **68**, 59-68 [cit. 2024-04-23]. ISSN 09552863. Dostupné z: doi:10.1016/j.jnutbio.2019.03.012

PALACIOS-GONZÁLEZ, Berenice, Angel ZARAIN-HERZBERG, Isabel FLORES-GALICIA, et al., 2014. Genistein stimulates fatty acid oxidation in a leptin receptor-independent manner through the JAK2-mediated phosphorylation and activation of AMPK in skeletal muscle. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids* [online]. **1841**(1), 132-140 [cit. 2024-04-23]. ISSN 13881981. Dostupné z: doi:10.1016/j.bbalip.2013.08.018

PARKAR, Shanthi, Andries KALSBECK a James CHEESEMAN, 2019. Potential Role for the Gut Microbiota in Modulating Host Circadian Rhythms and Metabolic Health. *Microorganisms* [online]. **7**(2) [cit. 2024-04-21]. ISSN 2076-2607. Dostupné z: doi:10.3390/microorganisms7020041

PAYAHOO, Laleh, Yaser KHAJEBISHAK, Mohammad Reza ALIVAND, Hamid SOLEIMANZADE, Shahriar ALIPOUR, Abolfazl BARZEGARI a Alireza OSTADRAHIMI, 2019. Investigation the effect of oleoylethanolamide supplementation on the abundance of *Akkermansia muciniphila* bacterium and the dietary intakes in people with obesity: A randomized clinical trial. *Appetite* [online]. **141** [cit. 2024-04-22]. ISSN 01956663. Dostupné z: doi:10.1016/j.appet.2019.05.032

PENG, Guei-Cheng a Ching-Hsiang HSU, 2005. The efficacy and safety of heat-killed *Lactobacillus paracasei* for treatment of perennial allergic rhinitis induced by house-dust mite. *Pediatric Allergy and Immunology* [online]. **16**(5), 433-438 [cit. 2024-04-21]. ISSN 0905-6157. Dostupné z: doi:10.1111/j.1399-3038.2005.00284.x

PERRY, Rachel J., Liang PENG, Natasha A. BARRY, et al., 2016. Acetate mediates a microbiome-brain- β -cell axis to promote metabolic syndrome. *Nature* [online]. 2016-06-09, **534**(7606), 213-217 [cit. 2024-04-21]. ISSN 0028-0836. Dostupné z: doi:10.1038/nature18309

PETERSEN, Charisse, Rickesha BELL, Kendra A. KLAG, et al., 2019. T cell-mediated regulation of the microbiota protects against obesity. *Science* [online]. 2019-07-26, **365**(6451) [cit. 2024-04-21]. ISSN 0036-8075. Dostupné z: doi:10.1126/science.aat9351

PHELPS, Nowell H, Rosie K SINGLETON, Bin ZHOU, et al., 2024. Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults. *The Lancet* [online]. **403**(10431), 1027-1050 [cit. 2024-04-23]. ISSN 01406736. Dostupné z: doi:10.1016/S0140-6736(23)02750-2

PLOVIER, Hubert, Amandine EVERARD, Céline DRUART, et al., 2017. A purified membrane protein from *Akkermansia muciniphila* or the pasteurized bacterium improves metabolism in obese and diabetic mice. *Nature Medicine* [online]. **23**(1), 107-113 [cit. 2024-04-22]. ISSN 1078-8956. Dostupné z: doi:10.1038/nm.4236

PNG, Chin Wen, Sara K LINDÉN, Kristen S GILSHENAN, Erwin G ZOETENDAL, Chris S MCSWEENEY, Lindsay I SLY, Michael A MCGUCKIN a Timothy H J FLORIN, 2010. Mucolytic Bacteria With Increased Prevalence in IBD Mucosa Augment In Vitro Utilization of Mucin by Other Bacteria. *American Journal of Gastroenterology* [online]. **105**(11), 2420-2428 [cit. 2024-04-22]. ISSN 0002-9270. Dostupné z: doi:10.1038/ajg.2010.281

QU, Shuang, Yinghui ZHENG, Yichun HUANG, et al., 2023. Excessive consumption of mucin by over-colonized *Akkermansia muciniphila* promotes intestinal barrier damage during malignant intestinal environment. *Frontiers in Microbiology* [online]. 2023-3-2, **14** [cit. 2024-04-22]. ISSN 1664-302X. Dostupné z: doi:10.3389/fmicb.2023.1111911

RÁCZ, B., M. DUŠKOVÁ, L. STÁRKA, V. HAINER a M. KUNEŠOVÁ. Links Between the Circadian Rhythm, Obesity and the Microbiome. *Physiological Research* [online]. S409-S420 [cit. 2024-04-21]. ISSN 1802-9973. Dostupné z: doi:10.33549/physiolres.934020

RANGEL-HUERTA, Oscar Daniel, Belén PASTOR-VILLAESCUSA a Angel GIL, 2019. Are we close to defining a metabolomic signature of human obesity? A systematic review of metabolomics studies. *Metabolomics* [online]. **15**(6) [cit. 2024-04-23]. ISSN 1573-3882. Dostupné z: doi:10.1007/s11306-019-1553-y

RANTALA, A. O., M. LILJA, H. KAUMA, M. J. SAVOLAINEN, A. REUNANEN a Y. A. KESÄNIEMI, 2000. Gamma-glutamyl transpeptidase and the metabolic syndrome. *Journal of Internal Medicine* [online]. **248**(3), 230-238 [cit. 2024-04-22]. ISSN 0954-6820. Dostupné z: doi:10.1046/j.1365-2796.2000.00723.x

- RAO, Yong, Zhiqi KUANG, Chan LI, et al., 2021. Gut Akkermansia muciniphila ameliorates metabolic dysfunction-associated fatty liver disease by regulating the metabolism of L-aspartate via gut-liver axis. *Gut Microbes* [online]. 2021-01-01, **13**(1) [cit. 2024-04-23]. ISSN 1949-0976. Dostupné z: doi:10.1080/19490976.2021.1927633
- RAS, Rouyanne T., Harry HIEMSTRA, Yuguang LIN, Mario A. VERMEER, Guus S.M.J.E. DUCHATEAU a Elke A. TRAUTWEIN, 2013. Consumption of plant sterol-enriched foods and effects on plasma plant sterol concentrations – A meta-analysis of randomized controlled studies. *Atherosclerosis* [online]. **230**(2), 336-346 [cit. 2024-04-22]. ISSN 00219150. Dostupné z: doi:10.1016/j.atherosclerosis.2013.08.012
- REMELY, Marlene, Berit HIPPE, Isabella GERETSCHLAEGER, Sonja STEGMAYER, Ingrid HOEFINGER a Alexander HASLBERGER, 2015. Increased gut microbiota diversity and abundance of Faecalibacterium prausnitzii and Akkermansia after fasting: a pilot study. *Wiener klinische Wochenschrift* [online]. **127**(9-10), 394-398 [cit. 2024-04-22]. ISSN 0043-5325. Dostupné z: doi:10.1007/s00508-015-0755-1
- RENA, Graham, D. Grahame HARDIE a Ewan R. PEARSON, 2017. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia* [online]. **60**(9), 1577-1585 [cit. 2024-04-23]. ISSN 0012-186X. Dostupné z: doi:10.1007/s00125-017-4342-z
- REUNANEN, Justus, Veera KAINULAINEN, Laura HUUSKONEN, et al., 2015. Akkermansia muciniphila Adheres to Enterocytes and Strengthens the Integrity of the Epithelial Cell Layer. *Applied and Environmental Microbiology* [online]. **81**(11), 3655-3662 [cit. 2024-04-22]. ISSN 0099-2240. Dostupné z: doi:10.1128/AEM.04050-14
- RIBEL-MADSEN, Amalie, Rasmus RIBEL-MADSEN, Charlotte BRØNS, Christopher B. NEWGARD, Allan A. VAAG a Lars I. HELLGREN, 2016. Plasma acylcarnitine profiling indicates increased fatty acid oxidation relative to tricarboxylic acid cycle capacity in young, healthy low birth weight men. *Physiological Reports* [online]. **4**(19) [cit. 2024-04-23]. ISSN 2051817X. Dostupné z: doi:10.14814/phy2.12977
- RIBET, Carole, Emilie MONTASTIER, Carine VALLE, Véronique BEZAIRE, Anne MAZZUCOTELLI, Aline MAIRAL, Nathalie VIGUERIE a Dominique LANGIN, 2010. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- α Control of Lipid and Glucose Metabolism in Human White Adipocytes. *Endocrinology* [online]. 2010-01-01, **151**(1), 123-133 [cit. 2024-04-23]. ISSN 0013-7227. Dostupné z: doi:10.1210/en.2009-0726
- RUSSELL, Wendy R, Lesley HOYLES, Harry J FLINT a Marc-Emmanuel DUMAS, 2013. Colonic bacterial metabolites and human health. *Current Opinion in Microbiology* [online]. **16**(3), 246-254 [cit. 2024-04-23]. ISSN 13695274. Dostupné z: doi:10.1016/j.mib.2013.07.002

- SAFAEI, Mahmood, Elankovan A. SUNDARARAJAN, Maha DRISS, Wadii BOULILA a Azrulhizam SHAPII, 2021. A systematic literature review on obesity: Understanding the causes & consequences of obesity and reviewing various machine learning approaches used to predict obesity. *Computers in Biology and Medicine* [online]. **136** [cit. 2024-04-21]. ISSN 00104825. Dostupné z: doi:10.1016/j.compbimed.2021.104754
- SAKAI, Tohru, Tomoyo TAKI, Akiko NAKAMOTO, Emi SHUTO, Rie TSUTSUMI, Takayuki TOSHIMITSU, Seiya MAKINO a Shuuji IKEGAMI, 2013. Lactobacillus plantarum OLL2712 Regulates Glucose Metabolism in C57BL/6 Mice Fed a High-Fat Diet. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology* [online]. **59**(2), 144-147 [cit. 2024-04-22]. ISSN 0301-4800. Dostupné z: doi:10.3177/jnsv.59.144
- SALEHI, Marzieh a Jonathan Q. PURNELL, 2019. The Role of Glucagon-Like Peptide-1 in Energy Homeostasis. *Metabolic Syndrome and Related Disorders* [online]. **17**(4), 183-191 [cit. 2024-04-21]. ISSN 1540-4196. Dostupné z: doi:10.1089/met.2018.0088
- SALMINEN, Seppo, 2021. Pasteurized Akkermansia muciniphila as a postbiotic: EFSA approval and beyond. *ISAPP Science* [online]. [cit. 2024-04-23]. Dostupné z: <https://isappscience.org/pasteurized-akkermansia-muciniphila-as-a-postbiotic-efsa-approval-and-beyond/>
- SALTIEL, Alan R. a Jerrold M. OLEFSKY, 2017. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. *Journal of Clinical Investigation* [online]. 2017-1-3, **127**(1), 1-4 [cit. 2024-04-21]. ISSN 0021-9738. Dostupné z: doi:10.1172/JCI92035
- SANTOS, G.A., R.F. MOURA, D.C. VITORINO, E.A.F.R. ROMAN, A.S. TORSONI, L.A. VELLOSO a M.A. TORSONI, 2013. Hypothalamic AMPK activation blocks lipopolysaccharide inhibition of glucose production in mice liver. *Molecular and Cellular Endocrinology* [online]. **381**(1-2), 88-96 [cit. 2024-04-23]. ISSN 03037207. Dostupné z: doi:10.1016/j.mce.2013.07.018
- SENDER, Ron, Shai FUCHS a Ron MILO, 2016. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLOS Biology* [online]. 2016-8-19, **14**(8) [cit. 2024-04-22]. ISSN 1545-7885. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pbio.1002533
- SHAJIB, M. S. a W. I. KHAN, 2015. The role of serotonin and its receptors in activation of immune responses and inflammation. *Acta Physiologica* [online]. **213**(3), 561-574 [cit. 2024-04-21]. ISSN 1748-1708. Dostupné z: doi:10.1111/apha.12430
- SHEN, Jing, Xuedong TONG, Neetu SUD, Rituraj KHOOND, Yongyan SONG, Maria X. MALDONADO-GOMEZ, Jens WALTER a Qiaozhu SU, 2016. Low-Density Lipoprotein Receptor Signaling Mediates the Triglyceride-Lowering Action of

Akkermansia muciniphila in Genetic-Induced Hyperlipidemia. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* [online]. **36**(7), 1448-1456 [cit. 2024-04-22]. ISSN 1079-5642. Dostupné z: doi:10.1161/ATVBAHA.116.307597

SHEN, Yachen, Yvonne SU, Francisco J. SILVA, et al., 2020. Shared PPAR α / γ Target Genes Regulate Brown Adipocyte Thermogenic Function. *Cell Reports* [online]. **30**(9), 3079-3091.e5 [cit. 2024-04-23]. ISSN 22111247. Dostupné z: doi:10.1016/j.celrep.2020.02.032

SHIN, N. et al, 2014. An increase in the Akkermansia spp. population induced by metformin treatment improves glucose homeostasis in diet-induced obese mice. *Gut* [online]. **63**, 727-735 [cit. 2024-04-23]. Dostupné z: doi:https://gut.bmj.com/content/63/5/727

SHREINER, Andrew B., John Y. KAO a Vincent B. YOUNG, 2015. The gut microbiome in health and in disease. *Current Opinion in Gastroenterology* [online]. **31**(1), 69-75 [cit. 2024-04-21]. ISSN 0267-1379. Dostupné z: doi:10.1097/MOG.0000000000000139

SCHÉLE, Erik, Louise GRAHNEMO, Fredrik ANESTEN, Anna HALLÉN, Fredrik BÄCKHED a John-Olov JANSSON, 2013. The Gut Microbiota Reduces Leptin Sensitivity and the Expression of the Obesity-Suppressing Neuropeptides Proglucagon (Gcg) and Brain-Derived Neurotrophic Factor (Bdnf) in the Central Nervous System. *Endocrinology* [online]. 2013-10-01, **154**(10), 3643-3651 [cit. 2024-04-21]. ISSN 0013-7227. Dostupné z: doi:10.1210/en.2012-2151

SILBERBAUER, Christa J., Denise M. SURINA-BAUMGARTNER, Myrtha ARNOLD a Wolfgang LANGHANS, 2000. Prandial lactate infusion inhibits spontaneous feeding in rats. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* [online]. 2000-03-01, **278**(3), R646-R653 [cit. 2024-04-21]. ISSN 0363-6119. Dostupné z: doi:10.1152/ajpregu.2000.278.3.R646

SKELTON, Joseph A., Megan B. IRBY, Joseph G. GRZYWACZ a Gary MILLER, 2011. Etiologies of Obesity in Children: Nature and Nurture. *Pediatric Clinics of North America* [online]. **58**(6), 1333-1354 [cit. 2024-04-21]. ISSN 00313955. Dostupné z: doi:10.1016/j.pcl.2011.09.006

SKURK, Thomas, Catherine ALBERTI-HUBER, Christian HERDER a Hans HAUNER, 2007. Relationship between Adipocyte Size and Adipokine Expression and Secretion. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [online]. 2007-03-01, **92**(3), 1023-1033 [cit. 2024-04-23]. ISSN 0021-972X. Dostupné z: doi:10.1210/jc.2006-1055

SONG, Shulan, Ramy R. ATTIA, Sara CONNAUGHTON, et al., 2010. Peroxisome proliferator activated receptor α (PPAR α) and PPAR gamma coactivator (PGC-1 α) induce carnitine palmitoyltransferase IA (CPT-1A) via independent gene elements. *Molecular and Cellular Endocrinology* [online]. **325**(1-2), 54-63 [cit. 2024-04-23]. ISSN 03037207. Dostupné z: doi:10.1016/j.mce.2010.05.019

SONOYAMA, Kei, Reiko FUJIWARA, Naoki TAKEMURA, Toru OGASAWARA, Jun WATANABE, Hiroyuki ITO a Tatsuya MORITA, 2009. Response of Gut Microbiota to Fasting and Hibernation in Syrian Hamsters. *Applied and Environmental Microbiology* [online]. 2009-10-15, **75**(20), 6451-6456 [cit. 2024-04-22]. ISSN 0099-2240. Dostupné z: doi:10.1128/AEM.00692-09

SUN, Lulu, Cen XIE, Guang WANG, et al., 2018. Gut microbiota and intestinal FXR mediate the clinical benefits of metformin. *Nature Medicine* [online]. **24**(12), 1919-1929 [cit. 2024-04-23]. ISSN 1078-8956. Dostupné z: doi:10.1038/s41591-018-0222-4

SUN, Yue, Hao-Yu GAO, Zhi-Yuan FAN, Yan HE a Yu-Xiang YAN, 2020. Metabolomics Signatures in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Integrative Analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [online]. 2020-04-01, **105**(4), 1000-1008 [cit. 2024-04-23]. ISSN 0021-972X. Dostupné z: doi:10.1210/clinem/dgz240

SUROWIEC, Izabella, Raymond NOORDAM, Kate BENNETT, Marian BEEKMAN, P. Eline SLAGBOOM, Torbjörn LUNDSTEDT a Diana VAN HEEMST, 2019. Metabolomic and lipidomic assessment of the metabolic syndrome in Dutch middle-aged individuals reveals novel biological signatures separating health and disease. *Metabolomics* [online]. **15**(2) [cit. 2024-04-23]. ISSN 1573-3882. Dostupné z: doi:10.1007/s11306-019-1484-7

SUZUKI, Yosuke, Jun KIDO, Shirou MATSUMOTO, Kie SHIMIZU a Kimitoshi NAKAMURA, 2019. Associations among amino acid, lipid, and glucose metabolic profiles in childhood obesity. *BMC Pediatrics* [online]. **19**(1) [cit. 2024-04-23]. ISSN 1471-2431. Dostupné z: doi:10.1186/s12887-019-1647-8

SWIDSINSKI, A., Y. DORFFEL, V. LOENING-BAUCKE, et al., 2010. Acute appendicitis is characterised by local invasion with *Fusobacterium nucleatum/necrophorum*. *Gut* [online]. 2010-12-10, **60**(1), 34-40 [cit. 2024-04-22]. ISSN 0017-5749. Dostupné z: doi:10.1136/gut.2009.191320

TAGLIAMONTE, Silvia, Manolo LAIOLA, Rosalia FERRACANE, et al., 2021. Mediterranean diet consumption affects the endocannabinoid system in overweight and obese subjects: possible links with gut microbiome, insulin resistance and inflammation.

European Journal of Nutrition [online]. **60**(7), 3703-3716 [cit. 2024-04-22]. ISSN 1436-6207. Dostupné z: doi:10.1007/s00394-021-02538-8

TAVELLA, Teresa, Simone RAMPELLI, Giulia GUIDARELLI, et al., 2021. Elevated gut microbiome abundance of Christensenellaceae, Porphyromonadaceae and Rikenellaceae is associated with reduced visceral adipose tissue and healthier metabolic profile in Italian elderly. *Gut Microbes* [online]. 2021-01-01, **13**(1) [cit. 2024-04-21]. ISSN 1949-0976. Dostupné z: doi:10.1080/19490976.2021.1880221

TAZI, Asmaa, João Ricardo ARAUJO, Céline MULET, Ellen T. ARENA, Giulia NIGRO, Thierry PÉDRON, Philippe J. SANSONETTI a Jose A. VAZQUEZ-BOLAND, 2018. Disentangling Host-Microbiota Regulation of Lipid Secretion by Enterocytes Lactobacillus paracasei and Escherichia coli: Insights from Commensals Lactobacillus paracasei and Escherichia coli. *MBio* [online]. 2018-11-07, **9**(5), e01493-18 [cit. 2024-04-21]. ISSN 2161-2129. Dostupné z: doi:10.1128/mBio.01493-18

TEIXEIRA, Tatiana F. S., Łukasz GRZEŚKOWIAK, Sylvia C. C. FRANCESCHINI, Josefina BRESSAN, Célia L. L. F. FERREIRA a Maria C. G. PELUZIO, 2013. Higher level of faecal SCFA in women correlates with metabolic syndrome risk factors. *British Journal of Nutrition* [online]. 2013-03-14, **109**(5), 914-919 [cit. 2024-04-21]. ISSN 0007-1145. Dostupné z: doi:10.1017/S0007114512002723

THAISS, Christoph A., David ZEEVI, Maayan LEVY, et al., 2014. Transkingdom Control of Microbiota Diurnal Oscillations Promotes Metabolic Homeostasis. *Cell* [online]. **159**(3), 514-529 [cit. 2024-04-21]. ISSN 00928674. Dostupné z: doi:10.1016/j.cell.2014.09.048

TILG, Herbert, Niv ZMORA, Timon E. ADOLPH a Eran ELINAV, 2020. The intestinal microbiota fuelling metabolic inflammation. *Nature Reviews Immunology* [online]. **20**(1), 40-54 [cit. 2024-04-21]. ISSN 1474-1733. Dostupné z: doi:10.1038/s41577-019-0198-4

TURCK, Dominique, Jacqueline CASTENMILLER, Stefaan DE HENAUW, et al., 2019. Safety of heat-killed Mycobacterium setense manresensis as a novel food pursuant to Regulation (EU) 2015/2283. *EFSA Journal* [online]. **17**(11) [cit. 2024-04-21]. ISSN 18314732. Dostupné z: doi:10.2903/j.efsa.2019.5824

TURNBAUGH, Peter J., Ruth E. LEY, Michael A. MAHOWALD, Vincent MAGRINI, Elaine R. MARDIS a Jeffrey I. GORDON, 2006. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* [online]. **444**(7122), 1027-1031 [cit. 2024-04-21]. ISSN 0028-0836. Dostupné z: doi:10.1038/nature05414

TURNER, Nigel, Gregory J COONEY, Edward W KRAEGER a Clinton R BRUCE, 2014. Fatty acid metabolism, energy expenditure and insulin resistance in muscle. *Journal of Endocrinology* [online]. 2014-02-9, **220**(2), T61-T79 [cit. 2024-04-23]. ISSN 0022-0795. Dostupné z: doi:10.1530/JOE-13-0397

VALLIANOU, Natalia G., Dimitris KOUNATIDIS, Dimitrios TSILINGIRIS, Fotis PANAGOPOULOS, Gerasimos Socrates CHRISTODOULATOS, Angelos EVANGELOPOULOS, Irene KARAMPELA a Maria DALAMAGA, 2023. The Role of Next-Generation Probiotics in Obesity and Obesity-Associated Disorders: Current Knowledge and Future Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. **24**(7) [cit. 2024-04-22]. ISSN 1422-0067. Dostupné z: doi:10.3390/ijms24076755

VALLIANOU, Natalia G., Theodora STRATIGOU a Stylianos TSAGARAKIS, 2019. Metformin and gut microbiota: their interactions and their impact on diabetes. *Hormones* [online]. **18**(2), 141-144 [cit. 2024-04-23]. ISSN 1109-3099. Dostupné z: doi:10.1007/s42000-019-00093-w

VAN DEN ABBEELE, Pieter, Stefan ROOS, Venessa EECKHAUT, et al., 2012. Incorporating a mucosal environment in a dynamic gut model results in a more representative colonization by lactobacilli. *Microbial Biotechnology* [online]. **5**(1), 106-115 [cit. 2024-04-23]. ISSN 1751-7915. Dostupné z: doi:10.1111/j.1751-7915.2011.00308.x

VERONELLI, Anna, Marco LANERI, Roberto RANIERI, Diana KOPRIVEC, Debora VARDARO, Michele PAGANELLI, Franco FOLLI a Antonio E. PONTIROLI, 2004. White Blood Cells in Obesity and Diabetes. *Diabetes Care* [online]. 2004-10-01, **27**(10), 2501-2502 [cit. 2024-04-22]. ISSN 0149-5992. Dostupné z: doi:10.2337/diacare.27.10.2501

WALDRAM, Alison, Elaine HOLMES, Yulan WANG, et al., 2009. Top-Down Systems Biology Modeling of Host Metabotype–Microbiome Associations in Obese Rodents. *Journal of Proteome Research* [online]. 2009-05-01, **8**(5), 2361-2375 [cit. 2024-04-21]. ISSN 1535-3893. Dostupné z: doi:10.1021/pr8009885

WANG, Dan, Chu-Dan LIU, Meng-Li TIAN, Cheng-Quan TAN, Gang SHU, Qing-Yan JIANG, Lin ZHANG a Yu-Long YIN, 2019. Propionate promotes intestinal lipolysis and metabolic benefits via AMPK/LSD1 pathway in mice. *Journal of Endocrinology* [online]. **243**(3), 187-197 [cit. 2024-04-21]. ISSN 0022-0795. Dostupné z: doi:10.1530/JOE-19-0188

WANG, Yinghong, Diana H. WIESNOSKI, Beth A. HELMINK, et al., 2018. Fecal microbiota transplantation for refractory immune checkpoint inhibitor-associated colitis. *Nature Medicine* [online]. **24**(12), 1804-1808 [cit. 2024-04-22]. ISSN 1078-8956. Dostupné z: doi:10.1038/s41591-018-0238-9

WANNAMETHEE, Sasiwarang Goya, Andrew Gerald SHAPER, Lucy LENNON a Peter H. WHINCUP, 2005. Hepatic Enzymes, the Metabolic Syndrome, and the Risk of Type 2 Diabetes in Older Men. *Diabetes Care* [online]. 2005-12-01, **28**(12), 2913-2918 [cit. 2024-04-22]. ISSN 0149-5992. Dostupné z: doi:10.2337/diacare.28.12.2913

WATERS, Jillian L. a Ruth E. LEY, 2019. The human gut bacteria Christensenellaceae are widespread, heritable, and associated with health. *BMC Biology* [online]. **17**(1) [cit. 2024-04-21]. ISSN 1741-7007. Dostupné z: doi:10.1186/s12915-019-0699-4

WEIR, Tiffany L., Daniel K. MANTER, Amy M. SHEFLIN, Brittany A. BARNETT, Adam L. HEUBERGER, Elizabeth P. RYAN a Bryan A. WHITE, 2013. Stool Microbiome and Metabolome Differences between Colorectal Cancer Patients and Healthy Adults. *PLoS ONE* [online]. 2013-8-6, **8**(8) [cit. 2024-04-22]. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0070803

WILDING, John P. H., Rachel L. BATTERHAM, Melanie DAVIES, et al., 2022. Weight regain and cardiometabolic effects after withdrawal of semaglutide STEP 1 trial extension: The STEP 1 trial extension. *Diabetes, Obesity and Metabolism* [online]. **24**(8), 1553-1564 [cit. 2024-04-23]. ISSN 1462-8902. Dostupné z: doi:10.1111/dom.14725

WILDING, John P.H., Rachel L. BATTERHAM, Salvatore CALANNA, et al., 2021. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *New England Journal of Medicine* [online]. 2021-03-18, **384**(11), 989-1002 [cit. 2024-04-21]. ISSN 0028-4793. Dostupné z: doi:10.1056/NEJMoa2032183

WU, Guojun, Naisi ZHAO, Chenhong ZHANG, Yan Y. LAM a Liping ZHAO, 2021. Guild-based analysis for understanding gut microbiome in human health and diseases. *Genome Medicine* [online]. **13**(1) [cit. 2024-04-21]. ISSN 1756-994X. Dostupné z: doi:10.1186/s13073-021-00840-y

WU, Tong, Hong-Chao WANG, Wen-Wei LU, Jian-Xin ZHAO, Hao ZHANG a Wei CHEN, 2020. Characteristics of gut microbiota of obese people and machine learning model. *Microbiology China* [online]. **47**(12), 4328-4337 [cit. 2024-04-23]. Dostupné z: doi:10.13344/j.microbiol.china.200098

WU, Wenrui, Longxian LV, Ding SHI, et al., 2017. Protective Effect of Akkermansia muciniphila against Immune-Mediated Liver Injury in a Mouse Model. *Frontiers in*

Microbiology [online]. 2017-09-26, **8** [cit. 2024-04-22]. ISSN 1664-302X. Dostupné z: doi:10.3389/fmicb.2017.01804

WU, Yi, Hengxun HE, Zhibin CHENG, Yueyu BAI a Xi MA, 2019. The Role of Neuropeptide Y and Peptide YY in the Development of Obesity via Gut-brain Axis. *Current Protein & Peptide Science* [online]. 2019-06-27, **20**(7), 750-758 [cit. 2024-04-21]. ISSN 13892037. Dostupné z: doi:10.2174/1389203720666190125105401

YANG, Ling, Hangkai HUANG, Zhening LIU, Jiaqi RUAN a Chengfu XU, 2023. Association of the android to gynoid fat ratio with nonalcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study. *Frontiers in Nutrition* [online]. 2023-5-15, **10** [cit. 2024-04-23]. ISSN 2296-861X. Dostupné z: doi:10.3389/fnut.2023.1162079

YAN, Juan, Lili SHENG a Houkai LI, 2021. Akkermansia muciniphila: is it the Holy Grail for ameliorating metabolic diseases? *Gut Microbes* [online]. 2021-01-01, **13**(1) [cit. 2024-04-22]. ISSN 1949-0976. Dostupné z: doi:10.1080/19490976.2021.1984104

YE, Yuqian, Haopeng XU, Zhibo XIE, Lun WANG, Yuning SUN, Huayu YANG, Dandan HU a Yilei MAO, 2020. Time-Restricted Feeding Reduces the Detrimental Effects of a High-Fat Diet, Possibly by Modulating the Circadian Rhythm of Hepatic Lipid Metabolism and Gut Microbiota. *Frontiers in Nutrition* [online]. 2020-12-1, **7** [cit. 2024-04-21]. ISSN 2296-861X. Dostupné z: doi:10.3389/fnut.2020.596285

YIN, Ya-Ni, 2010. Effects of four Bifidobacteria on obesity in high-fat diet induced rats. *World Journal of Gastroenterology* [online]. **16**(27) [cit. 2024-04-21]. ISSN 1007-9327. Dostupné z: doi:10.3748/wjg.v16.i27.3394

YOON, Hyo Shin, Chung Hwan CHO, Myeong Sik YUN, et al., 2021. Akkermansia muciniphila secretes a glucagon-like peptide-1-inducing protein that improves glucose homeostasis and ameliorates metabolic disease in mice. *Nature Microbiology* [online]. **6**(5), 563-573 [cit. 2024-04-22]. ISSN 2058-5276. Dostupné z: doi:10.1038/s41564-021-00880-5

YU, Chunxia, Sujuan LIU, Liqin CHEN, Jun SHEN, Yanmei NIU, Tianyi WANG, Wanqi ZHANG a Li FU, 2019. Effect of exercise and butyrate supplementation on microbiota composition and lipid metabolism. *Journal of Endocrinology* [online]. **243**(2), 125-135 [cit. 2024-04-21]. ISSN 0022-0795. Dostupné z: doi:10.1530/JOE-19-0122

YU, Jun, Qiang FENG, Sunny Hei WONG, et al., 2016. Metagenomic analysis of faecal microbiome as a tool towards targeted non-invasive biomarkers for colorectal cancer. *Gut* [online]. 2016-12-07, **66**(1), 70-78 [cit. 2024-04-22]. ISSN 0017-5749. Dostupné z: doi:10.1136/gutjnl-2015-309800

ZEB, Falak, Xiaoyue WU, Lijun CHEN, et al., 2020. Effect of time-restricted feeding on metabolic risk and circadian rhythm associated with gut microbiome in healthy males. *British Journal of Nutrition* [online]. 2020-06-14, **123**(11), 1216-1226 [cit. 2024-04-21]. ISSN 0007-1145. Dostupné z: doi:10.1017/S0007114519003428

ZELLER, Georg, Julien TAP, Anita Y VOIGT, et al., 2014. Potential of fecal microbiota for early-stage detection of colorectal cancer. *Molecular Systems Biology* [online]. **10**(11) [cit. 2024-04-22]. ISSN 1744-4292. Dostupné z: doi:10.15252/msb.20145645

ZHANG, Husen, John K. DIBAISE, Andrea ZUCCOLO, et al., 2009. Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [online]. 2009-02-17, **106**(7), 2365-2370 [cit. 2024-04-21]. ISSN 0027-8424. Dostupné z: doi:10.1073/pnas.0812600106

ZHANG, Ting, Qianqian LI, Lei CHENG, Heena BUCH a Faming ZHANG, 2019. Akkermansia muciniphila is a promising probiotic. *Microbial Biotechnology* [online]. **12**(6), 1109-1125 [cit. 2024-04-21]. ISSN 1751-7915. Dostupné z: doi:10.1111/1751-7915.13410

ZHAO, Shaoqian, Wen LIU, Jiqui WANG, et al., 2017. Akkermansia muciniphila improves metabolic profiles by reducing inflammation in chow diet-fed mice. *Journal of Molecular Endocrinology* [online]. **58**(1), 1-14 [cit. 2024-04-22]. ISSN 0952-5041. Dostupné z: doi:10.1530/JME-16-0054

ZHUKOUSKAYA, Volha V, Anya ROTHENBUHLER, Annamaria COLAO, et al., 2020. Increased prevalence of overweight and obesity in children with X-linked hypophosphatemia. *Endocrine Connections* [online]. **9**(2), 144-153 [cit. 2024-04-23]. ISSN 2049-3614. Dostupné z: doi:10.1530/EC-19-0481

ZMORA, Niv, Jotham SUEZ a Eran ELINAV, 2019. You are what you eat: diet, health and the gut microbiota. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* [online]. **16**(1), 35-56 [cit. 2024-04-23]. ISSN 1759-5045. Dostupné z: doi:10.1038/s41575-018-0061-2

Scientific Opinion on the safety of 'heat-treated milk products fermented with Bacteroides xylanisolvens DSM 23964' as a novel food, 2015. *EFSA Journal* [online]. **13**(1) [cit. 2024-04-21]. ISSN 18314732. Dostupné z: doi:10.2903/j.efsa.2015.3956

Guidance for submission for food additive evaluations, 2012. *EFSA Journal* [online]. **10**(7) [cit. 2024-04-22]. ISSN 18314732. Dostupné z: doi:10.2903/j.efsa.2012.2760

Guidance for Industry and Other Stakeholders: Redbook 2000, 2007. *FDA* [online]. [cit. 2024-04-23]. Dostupné z: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guidance-industry-and-other-stakeholders-redbook-2000>

Pendulumlife [online], 2024. [cit. 2024-04-23]. Dostupné z: <https://pendulumlife.com/products/glp-1-probiotic>

Seznam zkratek

1-PG - 1-Palmitoyl-glycerol

2-PG - 2-Palmitoyl-glycerol

AEA - Arachidonoylethanolamid (Arachidonoylethanolamide)

Akt - Protein kináza B (Protein Kinase B)

ALT - Alaninaminotransferáza

AM – Akkermansia Muciniphila

AMPK - AMP-aktivovaná proteinkináza (AMP-activated Protein Kinase)

ANGPTL4 - Angiopoietin-Like 4

AST - Aspartátaminotransferáza

BMI - Index tělesné hmotnosti (Body Mass Index)

CB1 - Kanabinoidní receptor typu 1 (Cannabinoid Receptor Type 1)

CFU – Jednotky tvořící kolonie (Colony Forming Units)

CPT-I - Karnitin palmitoyltransferáza I (Carnitine Palmitoyltransferase I)

CR – Kalorická restrikce (Caloric Restriction)

CRP - C-reaktivní protein (C-Reactive Protein)

DM2 - Cukrovka 2. typu (Type 2 Diabetes Mellitus)

DPP4 - Dipeptidyl peptidáza 4 (Dipeptidyl Peptidase-4)

EFSA - Evropský úřad pro bezpečnost potravin (European Food Safety Authority)

ER - Endoplazmatické retikulum (Endoplasmic Reticulum)

EV - Extracelulární vezikuly (Extracellular Vesicles)

FDA - Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration)

FIAF - fasting-induced adipose factor

GLP-1 - Glukagonu-podobný peptid-1 (Glucagon-Like Peptide-1)

GPR – receptor spřažený s G proteinem (G Protein-Coupled Receptor)

HDAC3 - Histondeacetyláza 3 (Histone Deacetylase 3)

HFD - Vysokotučná dieta (High Fat Diet)

HOMA-IR - Hodnocení modelu homeostázy pro inzulinovou rezistenci (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance)

hs-CRP - Vysoce senzitivní C-reaktivní protein (High-Sensitivity C-Reactive Protein)

ChREBP - Carbohydrate-Responsive Element-Binding Protein

IBD - Zánětlivé onemocnění střev (Inflammatory Bowel Disease)

IL-10 - Interleukin 10

ILC3-STAT3 - Group 3 Innate Lymphoid Cell Signaling Transducer and Activator of Transcription 3

IR - Inzulinová rezistence (Insulin Resistance)

LPL - Lipoproteinlipáza (Lipoprotein Lipase)

LPS - Lipopolysacharid (Lipopolysaccharide)

LSD-1 - Lysin-specifická demethyláza 1 (Lysine-Specific Demethylase 1)

MD - Středomořská dieta (Mediterranean Diet)

mTOR - Mammalian Target of Rapamycin

NAFLD - Nealkoholické onemocnění jater (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease)

NFIL3 - Nuclear Factor, Interleukin 3 Regulated

NIH - Národní zdravotní institut (National Institutes of Health)

NOAEL - Nejvyšší dávka bez pozorovaných nežádoucích účinků (No Observed Adverse Effect Level)

OEA - Oleoylethanolamid (Oleoylethanolamide)

PEA - Palmitoylethanolamid (Palmitoylethanolamide)

PGC1 α - Proliferátor-aktivovaný receptor gamma kofaktor 1-alfa (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Coactivator 1-Alpha)

PPAR α - Peroxisom proliferátor-aktivovaný receptor alfa (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma)

PPAR γ - Peroxisom proliferátor-aktivovaný receptor gamma (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma)

PUFA - Polynenasycené mastné kyseliny (Polyunsaturated Fatty Acids)

RCT - Randomizovaná kontrolovaná studie (Randomized Controlled Trial)

SCFA - Mastné kyseliny s krátkým řezězcem (Short-Chain Fatty Acids)

SM – Střevní Mikrobiota

SREBP-1 - Regulační protein vázající sterol 1 (Sterol Regulatory Element-Binding Protein 1)

TLR2 - Toll-Like Receptor 2

TLR4 - Toll-Like Receptor 4

UCP-1 - Uncoupling protein 1

WHO - Světová zdravotnická organizace (World Health Organization)

WHR - Poměr pasu a boků (Waist-Hip Ratio)

W-LHIT - Komplex 5 bylin používaných v čínské medicíně (*Ganoderma lucidum*, *Coptis chinensis*, *Astragalus membranaceus*, *Nelumbo nucifera gaertn*, *Fructus aurantii*)

γ GT - Gamma-glutamyltransferáza

Seznam tabulek

Tabulka 1 Klasifikace BMI podle Světové zdravotnické organizace (WHO) (Novosad et al., 2013)	10
Tabulka 2 Obvod pasu a riziko výskytu komplikací způsobených obezitou (Kunešová 2004) ..	11
Tabulka 3 Souhrn studií zkoumající vliv různých intervencí na AM	36

Seznam obrázků

Obrázek 1	Obecné rozdělení příčin obezity (Safaei et al., 2021).....	14
Obrázek 2	Hlavní nemoci spojené s obezitou (Safaei et al., 2021).....	15
Obrázek 3	Mechanismy obezity vyvolané střevní mikrobiotou (Liu et al., 2021)	24
Obrázek 4	Akkermansia muciniphila na snímku z elektronového mikroskopu (Zhang et al., 2019)	26
Obrázek 5	Účinky Akkermansia muciniphila na obezitu a přidružené poruchy (Vallianou et al., 2023).....	33