

POMORSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY W SZCZECINIE



lek. Magda Fraszczyk-Tousty

**Ocena bariery jelitowej u dzieci do 2 roku życia w oparciu o
stężenie krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych**

Rozprawa doktorska w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu

Dyscyplina nauki medyczne

Promotor: dr hab.n.med. Beata Łoniewska prof. PUM

Szczecin 2023 r.

Pragnę serdecznie podziękować Pani Promotor,
dr hab.n.med. Beacie Łoniewskiej prof. PUM za poświęcony czas,
cierpliwość i wsparcie merytoryczne w przygotowaniu niniejszej rozprawy.
Dziękuję mojemu mężowi Piotrowi za to, że nigdy nie przestał we mnie wierzyć.
Dziękuję moim Rodzicom, że zawsze wspierają mnie w dążeniu do celu.

SPIS TREŚCI

| | |
|--|----|
| Wykaz skrótów..... | 4 |
| 1. WSTĘP..... | 5 |
| 1.1 Wprowadzenie..... | 5 |
| 1.2 Mikrobiota jelitowa..... | 6 |
| 1.3 Kolonizacja przeodu pokarmowego..... | 6 |
| 1.4 Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe..... | 7 |
| 2. CEL I ZAŁOŻENIA BADANIA..... | 11 |
| 3. MATERIAŁ I METODY..... | 12 |
| 3.1.1 Charakterystyka grupy noworodków..... | 12 |
| 3.2 Charakterystyka matek..... | 14 |
| 3.3 Badania immunoenzymatyczne..... | 16 |
| 3.4 Badania biochemiczne..... | 17 |
| 3.5 Metody analizy statystycznej..... | 17 |
| 3.6 Punkty końcowe poddane analizie..... | 17 |
| 4. WYNIKI..... | 18 |
| 4.1 Zmiany stężenia SCFA w ciągu 24 miesięcy..... | 18 |
| 4.2 Wpływ antybiotykoterapii stosowanej u matki na stężenie SCFA..... | 24 |
| 4.3 Wpływ rodzaju porodu na stężenie krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych..... | 31 |
| 4.4 Wpływ sposobu karmienia na stężenie krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych..... | 35 |
| 4.5 Wpływ masy ciała dzieci na stężenie krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych..... | 40 |
| 4.6 Wartości stężenia SCFA w zależności od BMI matek..... | 43 |
| 4.7 Wpływ płci dzieci na stężenie krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych..... | 53 |
| 5. DYSKUSJA..... | 57 |
| 6. WNIOSKI..... | 65 |
| 7. PIŚMIENNICTWO..... | 66 |
| 8. STRESZCZENIE..... | 82 |
| 9. SUMMARY..... | 85 |
| 10. SPIS TABEL..... | 88 |
| 11. SPIS WYKRESÓW..... | 90 |

WYKAZ SKRÓTÓW

- ATP** - adenozyntrifosforan
- BMI** - wskaźnik masy ciała
- CC** - cięcie cesarskie
- CRP** - białko C-reaktywne
- DNA** - kwas deoksyrybonukleinowy
- ELISA** - test immunoenzymatyczny
- FID** - detektor płomieniowo-jonizacyjny
- GABA** – kwas gamma-aminomasłowy
- GBS** - paciorkowiec z grupy B
- GDM** - cukrzyca ciężarnych
- GLP-1** – glukagonopodobny peptyd
- GPR** – receptor błonowy sprzężony z białkami
- HMO** - oligosacharydy mleka kobiecego
- IL** - interleukina
- NEC** - martwicze zapalenie jelit
- OlfR** - receptor węchowy sprzężony z białkiem G
- OUN** - ośrodkowy układ nerwowy
- PYY** - peptyd YY
- SCFA** - krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe
- TJ** – połączenia ścisłe
- Treg** - limfocyty T regulatorowe

1. WSTĘP

1.1 WPROWADZENIE

Przewód pokarmowy łączy dwa środowiska- wewnętrzne i zewnętrzne organizmu. Granicę strukturalną, fizyczną stanowi błona śluzowa jelit, natomiast funkcjonalną bariera jelitowa, która z jednej strony tworzy złożony system ochrony organizmu przed patogenami i substancjami szkodliwymi znajdującymi się w przewodzie pokarmowym, a z drugiej pełni rolę odżywczą poprzez regulację wchłaniania substancji pokarmowych ze światła jelit. Bariera jelitowa składa się mikrobioty jelitowej, warstwy śluzu, komórek nabłonkowych, komórek układu immunologicznego, jelitowego układu nerwowego i drobnych naczyń krwionośnych (1). Odpowiada za transbłonowy transport płynów, elektrolitów, mikro- i makroskładników odżywczych, chroni przed translokacją bakterii, wirusów i substancji toksycznych ze światła jelit oraz za pośrednictwem osi mózgowo-jelitowej przekazuje sygnały do różnych komórek i narządów. Ponadto bierze udział w regulacji układu immunologicznego i hormonalnego (2). Zwiększona przepuszczalność może mieć korzystne efekty, takie jak zwiększony pobór składników odżywczych czy rozwój ogólnoustrojowej tolerancji immunologicznej, ale ma też wady, takie jak przenikanie mikroorganizmów i obcych antygenów, prowadzące do rozwoju infekcji, zapalenia i ogólnoustrojowej nadwrażliwości (3). Dysregulacja funkcjonowania bariery jelitowej prowadzi do rozwoju szeregu przewlekłych chorób takich jak: zespół jelita drażliwego, funkcjonalna dyspepsja, martwicze zapalenie jelit, choroby autoimmunologiczne (celiakia, cukrzyca typu 1 nieswoiste zapalenie jelit), metaboliczne (otyłość, cukrzyca typu 2), astma, choroba wieńcowa, a nawet choroby neurologiczne i psychiatryczne (autyzm, schizofrenia, choroba Parkinsona i choroba Alzheimera) (4–7).

Choroby, które ujawniają się w dorosłym życiu człowieka mogą mieć związek z niekorzystnymi czynnikami występującymi już w wieku płodowym, w okresie okołoporodowym oraz we wczesnym etapie życia. Zgodnie z teorią programowania czynniki środowiskowe, takie jak odżywianie matki, narażenie na stres, palenie tytoniu czy spożywanie alkoholu, mogą wpływać na ekspresję genów u płodu. Obok wymienionych czynników środowiskowych ogromne znaczenie przypisuje się również programowaniu mikrobiotycznemu jelit, które ma wpływ na procesy metaboliczne, enzymatyczne, hormonalne, a także na rozwój układu immunologicznego (4). To właśnie okres

noworodkowy jest kluczowym okresem dla rozwijających się jelit i układu odpornościowego (8).

Jednym z kluczowych i najbardziej dynamicznych elementów bariery jelitowej jest mikrobiota jelitowa i produkowane przez nią metabolity.

1.2 MIKROBIOTA JELITOWA

W ciągu ostatniej dekady zarówno naukowcy, jak i klinicyści dostarczyli dowodów jak duże znaczenie mają bakterie, zwłaszcza te kolonizujące przewód pokarmowy na metabolizm i funkcje obronne organizmu. W skład mikrobioty jelitowej wchodzi wiele mikroorganizmów takich jak bakterie (głównie beztlenowe), grzyby i wirusy (1). Mikrobiota jelitowa osoby dorosłej waży średnio półtora kilograma, a liczba komórek bakteryjnych obecnych w jelicie jest ponad dziesięciokrotnie większa niż liczba komórek w całym organizmie. Dodatkowo liczba genów w mikrobiomie jelitowym jest 100-krotnie większa niż całkowita liczba genów gospodarza oraz jest on bardziej aktywny metabolicznie niż wątroba (9).

1.3 KOLONIZACJA PRZEWODU POKARMOWEGO

Do niedawna uważano, że płód jest sterylny. Obecnie wiemy, że płód nie przebywa w sterylnym środowisku wewnątrzmacicznym, ale jest narażony na działanie bakterii prawdopodobnie z przewodu pokarmowego matki. Około 24-28 tygodnia ciąży bakterie przekraczają łożysko i przenikają do płynu owodniowego, a następnie do jelit płodu. Udowodniono to w licznych badaniach, w których wykryto bakteryjne DNA w próbkach łożyska, płynu owodniowego, a także we krwi pępowinowej (10–14). Ponieważ płód pozyskuje większość swojego żywienia przez łożysko, a nie przez układ pokarmowy, mikroflora jelitowa płodu jest skąpa. Kontakt z kolonizującymi bakteriami w rozwijającym się jelicie płodu, a następnie noworodka pomaga w początkowej adaptacji dziecka do życia pozamacicznego, szczególnie w nabywaniu homeostazy immunologicznej i zapewnia ochronę przed rozwojem chorób w późniejszym okresie życia (9).

Kolejny etap kolonizacji następuje w momencie porodu. Poród siłami natury umożliwia w sposób naturalny kontakt z florą bakteryjną pochwy i dolnego odcinka przewodu pokarmowego matki. Flora bakteryjna urodzonego tą drogą noworodka obfituje w bakterie tlenowe, jak też beztlenowe głównie z rodzaju *Bifidobacterium* i *Lactobacillus* (15).

Następnie natychmiast po narodzinach poprzez kontakt dziecka i matki „skóra do skóry”, który jest nie tylko wspaniałą nagrodą dla matki po trudach porodu, wpływa na prawidłowy rozwój laktacji i może mieć wpływ na długość karmienia piersią, dochodzi do kolonizacji dziecka florą bytującą na skórze matki. Tak naturalny przebieg adaptacji sprzyja kolonizacji skóry, jamy nosowej oraz przewodu pokarmowego dziecka przez bakterie *Escherichia coli*, *Lactobacillus*, *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus spp.* Poród drogą cięcia cesarskiego sprzyja kolonizacji bakteriami szpitalnymi. Flora bakteryjna obfituje w *Staphylococcus* czy *Propionibacterium*, występuje mniejsza ilość beztlenowców (16). Jednym z najważniejszych czynników wpływających na mikrobiotę jelitową u niemowląt jest dieta (17,18). Karmienie piersią wiąże się z większą liczebnością *Bifidobacteria* i zmniejszoną obfitością *Firmicutes* i *Lachnospiracea* (19,20). Mikrobiota jelitowa dzieci karmionych sztucznie jest bogatsza w *Bacteroides*, *Escherichia*, *Enterobacteriaceae*, *Clostridium* (1,21) i inne bakterie związane z bardziej dojrzałą mikrobiotą (22). Na kolonizację jelit niemowląt wpływają również inne czynniki takie jak stosowanie antybiotyków (23), czy stan odżywienia matki (24).

Proces kształtowania się mikrobioty jelitowej trwa do około drugiego roku życia, kiedy to w dystalnym jelicie cienkim i okrężnicy zaczyna przypominać florę bakteryjną dorosłego człowieka. W tym czasie wiele czynników może wpłynąć na jej rozwój (15).

1.4 KRÓTKOANCUCHOWE KWASY TŁUSZCZOWE

Mikrobiota jelitowa przekształca składniki diety, w tym makro- i mikroelementy, błonnik i polifenole, w szereg metabolitów, w tym krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (SCFA), pochodne aminokwasów i witaminy. Te pochodzące z mikroorganizmów metabolity i składniki diety mają istotne funkcje metaboliczne i sygnalizacyjne, które mogą modulować homeostazę gospodarza, w tym integralność bariery krew-mózg (25). Dziennie powstaje około 500-600 mmoli SCFAs, a pula ta zależy przede wszystkim od ilości spożywanego błonnika oraz składu mikrobioty (26). SCFA funkcjonują jako wolne kwasy i nie wymagają wiązania z białkami (27). Są produkowane w bliższym odcinku jelita grubego na drodze fermentacji beztlenowej. Po wchłonięciu krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych przez komórki nabłonka jelitowego (28), wchodzi one w cykl kwasu cytrynowego w celu syntezy ATP (29). SCFA, które nie są wykorzystywane przez komórki nabłonka jelitowego, przechodzą przez żyłę wrotną do wątroby, gdzie są metabolizowane (29). Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe mogą przekraczać barierę krew-mózg (30,31), działając jako cząsteczki

sygnalizacyjne i przekazując informacje wzdłuż osi jelito-mózg. Podstawowymi krótkołańcuchowymi kwasami tłuszczowymi są kwas octowy, propionowy i masłowy. Wśród SCFA najwięcej jest kwasu octowego, następnie kwasu propionowego i masłowego (28,32). Maślan jest produkowany głównie przez bakterie z rodzajów: *Clostridium*, *Eubacterium* i *Fusobacterium* (33), ale najbardziej produktywne są *Clostridium leptum*, *Roseburia spp.*, *Fecalibacterium prausnitzii* i *Coprococcus spp.* (34). Propionian jest metabolitem *Bacteroidetes* i *Propionibacterium* (35). Uznaje się, że *Firmicutes* mogą przekształcać kwas octowy do kwasu masłowego i propionowego (36). Jednak szlak syntezy poszczególnych SCFA jest zmienny, kwasy masłowy lub propionowy mogą być przekształcane w kwas octowy przy udziale bakterii z rodzaju *Acetobacterium*, *Acetogenium*, *Eubacterium* i *Clostridium* lub odwrotnie, gdy wzrasta liczba mikroorganizmów produkujących maślan (37). SCFA w ok. 95% zostają wchłonięte z przewodu pokarmowego, a pozostała ilość jest wydalana z kałem (22).

W przewodzie pokarmowym SCFA, a szczególnie kwas masłowy, pobudzają proliferację komórek nabłonkowych jelit, stanowią główne źródło energetyczne dla kolonocytów (29,38). Działają miejscowo przeciwzapalnie promując integralność nabłonka jelitowego uszczelniając połączenia ścisłe (ang. tight junction, TJ) oraz nasilają produkcję śluzu (kwas masłowy i octowy), który chroni komórki nabłonkowe przed kwaśnym środowiskiem światła jelit oraz toksynami i bakteriami (39,40). W przewodzie pokarmowym stymulują komórki wewnątrzwydzielnicze L do uwolnienia peptydu YY (PYY) i glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1), gdzie pierwszy spowalnia motorykę jelit, a drugi opróżnianie żołądka. Za pośrednictwem GLP-1 regulują gospodarkę węglowodanową obniżając po posiłkowe stężenie glukozy w surowicy (41). Efektem ich działania jest uczucie sytości, stąd bywają określane peptydami anorektycznymi (42). Brak apetytu może być również spowodowany uwolnieniem leptyny poprzez połączenie SCFA z receptorem wolnych kwasów tłuszczowych GPR 41 (G protein coupled receptor 41). W regulacji ilości przyjmowanego pokarmu ważną rolę odgrywa również sam kwas octowy, który hamuje apetyt poprzez aktywację karboksylazy acetylo-koenzymu A i jego wpływ na ekspresję neuropeptydów regulacyjnych w podwzgórzu (43). Aktywacja GPR 41 przez kwas masłowy stymuluje także glukoneogenezę jelitową (44,45). Kwas masłowy reguluje proliferację komórek i proces apoptozy, co zmniejsza ryzyko rozwoju raka jelita grubego (46).

Działanie SCFA nie ogranicza się tylko do przewodu pokarmowego. Nie zmetabolizowane przez kolonocyty kwasy przedostają się żyłą wrotną do wątroby, gdzie stanowią substrat dla produkcji energii dla hepatocytów, pobudzają ich proliferację i różnicowanie (głównie kwas

propionowy) (29,38). Biorą udział w produkcji cholesterolu, w syntezie kwasów tłuszczowych, mogą hamować lipolizę (47). Kwas propionowy jest substratem glukoneogenezy w wątrobie, choć proces ten nie ma istotnego znaczenia (48).

SCFA za pośrednictwem układu krążenia docierają do wszystkich tkanek i narządów (49), w tym do komórek mięśniowych, dla których są również substratem do produkcji energii (głównie kwas octowy). Aktywują brązową tkankę tłuszczową. SCFA biorą udział w homeostazie energetycznej całego organizmu (50–52).

Unikalną właściwością kwasu propionowego jest regulacja ciśnienia tętniczego- połączenie z GPR 41 skutkuje jego obniżeniem, a z receptorem Olfr 78 podwyższa ciśnienie krwi (53).

SCFA mogą wpływać na mózg bezpośrednio przechodząc przez barierę krew-mózg lub pośrednio przekazując sygnały z jelit do mózgu za pośrednictwem nerwu błędnego, komórek układu odpornościowego, hormonów oraz czynników humoralnych. Łącząc się z receptorami na komórkach endokrynych jelit nasilają nie tylko wspomniane już wydzielanie PYY i GLP-1, ale też serotoniny i GABA. Powyżej 90% serotoniny syntetyzowanej jest w komórkach chromatofilnych przewodu pokarmowego. Serotonina wpływa na perystaltykę jelit, a w OUN reguluje nastrój, pamięć, sen i zdolności uczenia się. Udowodniono, że SCFA nasilają neurogenezę, poprawiają pamięć, rozwój zdolności poznawczych, wpływają na emocje oraz hamują przekazywanie bodźców zapalnych (2,54–56).

Niezwykle ciekawy jest udział SCFA w kształtowaniu układu immunologicznego. Układ odpornościowy płodu, a następnie noworodka są unikalne. Dominującą odpowiedzią immunologiczną jest tolerancja własnych i pochodzących od matki komórek, molekuł, bakterii i ich produktów (57,58). Aktywacja immunologiczna i zapalenie w tym okresie życia mogą być szkodliwe (1). SCFA odpowiadają za utrzymanie równowagi odpowiedzi przeciw i prozapalnej (59). Pośredniczą w przekazywaniu informacji między mikrobiotą, a układem odpornościowym. Najsilniejsze działanie immunomodulujące ma kwas masłowy (60). Poprzez hamowanie deacetylazy histonowej zwiększają ekspresję genów, w tym komórek układu odpornościowego co przejawia się między innymi indukcją limfocytów Treg odpowiedzialnych za wyciszenie nadmiernej reakcji zapalnej (61). Oddziałują również za pośrednictwem receptorów wolnych kwasów tłuszczowych (GPRs) (1). Połączenie kwasu masłowego z GPR 109A na makrofagach i komórkach dendrytycznych stymuluje je do wydzielania działającej przeciwzapalnie IL-10, hamuje wytwarzanie cytokin prozapalnych (62,63). Podobnie kwas propionowy dodany do wody pitnej obniża stężenie IL-4, IL-5, IL-17 w płucach oraz stężenie całkowitego IgE i IgG1 w surowicy po ekspozycji na alergen (64). Kwas octowy w warunkach zapalenia poprzez GPR 43 i 41 hamuje migrację neutrofilii

(60,65). Poprzez GPR 43 w mięśniówce macicy, w błonach płodowych SCFA mogą hamować poród przedwczesny na tle infekcyjnym (59).

Nadmiar SCFA może jednak być niebezpieczny. Wykazano, że w nadmiarze mogą mieć związek z uszkodzeniem śluzówki jelit (66,67) - u noworodków niedojrzałych może być związany z rozwojem martwiczego zapalenia jelit. U dzieci urodzonych przedwcześnie wchłanianie węglowodanów jest upośledzone, stąd większa ich ilość przemieszcza się do dalszych odcinków jelita gdzie ulegają fermentacji z wytworzeniem większej ilości SCFA (68). Podobnie podanie galaktooligosacharydów, które między innymi są składnikami mleka kobiecego, zwiększa stężenie SCFA poprzez wzrost ilość bakterii je produkujących (69). W przypadku rozwoju NEC, który jest typowym schorzeniem wcześniaków, dopiero podanie siary lub *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 zmniejsza stężenie IL-1B, IL-8, a zwiększa ilość komórek T, szczególnie Treg, co prowadzi do zmniejszenia reakcji zapalnej i złagodzenia objawów NEC. Podobne działanie odnotowano po przeszczepie stolca od zdrowej osoby dorosłej (70,71). Nadmierna produkcja IL-10 przez makrofagi na skutek stymulacji przez SCFA może czynić noworodki bardziej podatnymi na zakażenia patogenami wewnątrzkomórkowymi (72).

Większe stężenie SCFA w kale może być związane z jego większą produkcją i/albo mniejszym wchłanianiem. Większe stężenie kwasu masłowego czy propionowego w kale związane jest z otyłością, nadciśnieniem tętniczym, natomiast we krwi z lepszym stanem zdrowia (73–75). SCFA pełnią w organizmie wiele pożytecznych funkcji, między innymi regulują perystaltykę jelit, przyspieszają regenerację nabłonka jelitowego, poprzez obniżenie pH sprzyjają kolonizacji jelit pożytecznymi bakteriami.

SCFA ze względu na różnorodność funkcji pełnionych w organizmie mogą odegrać istotną rolę w zwalczaniu chorób. Wiedza na temat kółkołańcuchowych kwasów tłuszczowych u małych dzieci oraz ich roli w organizmie, a także możliwym wpływie na patogenezę chorób, nie jest jeszcze do końca znana.

2. CELE I ZAŁOŻENIA BADANIA

Cel pracy:

Celem pracy jest ocena wpływu wybranych czynników ze strony matki (BMI, przyrost masy ciała w ciąży, antybiotykoterapia, sposób porodu) i ze strony dziecka (płeć, masa ciała, rodzaj karmienia) na stan bariery jelitowej poprzez ocenę stężenia krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych w stolcu dzieci do 2 roku życia.

Założenia pracy:

1. Stosowanie antybiotykoterapii w ciąży i w trakcie porodu, otyłość lub nadwaga matki, poród drogą cięcia cesarskiego, mała masa urodzeniowa noworodka i karmienie sztuczne niosą ze sobą ryzyko zwiększonej przepuszczalności bariery jelitowej dzieci do drugiego roku życia co znajduje odzwierciedlenie w większym stężeniu i zmienionym profilu krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych.
2. Stężenie krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych zmienia się w zależności od wieku dziecka.

3. MATERIAŁ I METODYKA

Prezentowana rozprawa doktorska powstała jako kontynuacja badań nad barierą jelitową, które zostały przeprowadzone u 100 zdrowych, donoszonych noworodków urodzonych o czasie oraz u ich matek. Dzieci przyszły na świat w okresie od marca 2015 do kwietnia 2016 roku w Klinice Położnictwa, Ginekologii i Neonatologii Samodzielnego Publicznego Szpitala Klinicznego nr 2 Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie.

Zgodę na wykonanie badania wyraziła Komisja Bioetyczna Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego podejmując uchwałę nr KB-0012/55/14 z dnia 30.06.2014. Włączenie matek i noworodków do badania następowało po uzyskaniu pisemnej, świadomej zgody.

3.1 CHARAKTERYSTYKA GRUPY NOWORODKÓW

Dzieci pochodziły z pojedynczych ciąż i urodziły się między 37. a 41. tygodniem ciąży.

Charakterystyka grupy noworodków została przedstawiona w Tabeli 1 i 2.

Tabela 1. Charakterystyka grupy noworodków.

| Charakterystyka | Noworodki (N=86) |
|----------------------------|-------------------------|
| Płeć (% męska) | 54% |
| Urodzeniowa masa ciała (g) | |
| (średnia ± SD) | 3441±463 |
| (zakres) | 2140-4960 |
| ≤15th percentyla | 15%(n=13) |
| ≥ 85th percentyla | 15%(n=13) |

Tabela 2. Charakterystyka grupy dzieci do ukończenia 24 miesiąca życia.

| Charakterystyka | Wiek dzieci (miesiące) | | | |
|--|------------------------|----------------|---------------|---------------|
| | <u>1</u> | 6 | 12 | 24 |
| | n=83 | n=78 | n=76 | n=71 |
| Płeć (% męska) | 49.3 % (n=41) | 48.7% (n=38) | 47.3 % (n=36) | 43.7 % (n=31) |
| Rodzaj porodu (% poród siłami natury) | 33.7 % (n=28) | 34.6% (n=27) | 34.2 % (n=26) | 32.4 % (n=23) |
| Antybiotykoterapia (%) | 2.53 % (n=2) | 21.25% (n=17) | 40.8 % (n=31) | 74.6 % (n=53) |
| Urodzeniowa masa ciała: | | | | |
| ≤ 15th percentyla | 14.5% (n=12) | 12.8% (n=10) | 13.2% (n=10) | 12.7% (n=9) |
| ≥ 85th percentyla | 14.5% (n=12) | 14.1% (n=11) | 13.2% (n=10) | 12.7% (n=9) |
| Masa (kg) w poszczególnym wieku: | | | | |
| (średnia+SD) | 4.49±0.612 | 7.907±1.099 | 10.07±1.08 | 12.89±1.684 |
| (zakres) | (2.780- 5.970) | (6-10) | (7.89-12.5) | (10-17) |
| ≤ 15 centyla | 12.0% (n=10) | 21.8 % (n= 17) | 1.3 % (n=1) | 2.8 % (n=2) |
| 16-84 centyl | 63.9 % (n=5) | 53.8 % (n= 42) | 65.8 % (n=50) | 62 % (n=44) |
| ≥ 85 centyla | 24.1 % (n=20) | 24.4 % (n= 19) | 32.9 % (n=25) | 35.2 % (n=25) |
| Metoda karmienia (% karmionych mlekiem modyfikowanym) | 17.1 % (n=14) | 51.2 % (n=40) | 85.4 % (n=65) | 95.7 % (n=68) |

Dane odnośnie stanu noworodka uzyskano z dokumentacji hospitalizacji dziecka.

Kryteria włączenia do badania:

- zdrowe, donoszone noworodki z ciąż pojedynczych,
- urodzone w dobrym stanie ogólnym (punktacja według skali Apgar po 3 min życia >7 punktów; pH krwi pępowinowej >7,2),

- bez objawów klinicznych i biochemicznych zakażenia wrodzonego (analiza krwi pępowinowej wykazująca: białko C-reaktywne (CRP) <5 mg/L i interleukinę 6 (IL-6) <30 pg/ml).

Kryteriami wykluczenia:

- choroby autoimmunologiczne (w tym z cukrzycą typu 1) u matek,
- przebieg ciąży powikłany cukrzycą ciążową GDM 2 (Gestational Diabetes Mellitus) oraz zespołem HELLP (niedokrwistość hemolityczna, wysokie stężenie enzymów wątrobowych, niskie stężenie płytek krwi),
- poród przedwczesny (przed 37 tygodniem ciąży),
- noworodki z zakażeniem wrodzonym potwierdzonym objawami klinicznymi i/ lub podwyższonymi markerami CRP i IL-6 we krwi pępowinowej (CRP>5mg/L, IL 6>30pg/ml),
- wady wrodzone u noworodków,
- zamartwica okołoporodowa noworodków (ocena w skali Apgar ≤ 7 po 3 minucie życia, pH krwi pępowinowej <7.2).

Od wszystkich zakwalifikowanych do badania dzieci była pobrana smółka. W pierwszym tygodniu życia wszystkie noworodki były karmione wyłącznie piersią.

Po wypisaniu do domu w siódmym dniu życia oraz w pierwszym, szóstym, dwunastym i dwudziestym czwartym miesiącu życia kontaktowano się z rodzicami dzieci w celu pobrania próbki stolca i zebrania wywiadu. Wywiad obejmował dane dotyczące stanu zdrowia dziecka (infekcje, antybiotykoterapia), a także informacje na temat sposobu karmienia i masy ciała. Dzieci, które były zdrowe i nie przyjmowały aktualnie antybiotyku miały pobierane próbki stolca. Analizę stężenia SCFAs w kale noworodków wykonano jako ostatni etap badań nad oceną bariery jelitowej u noworodków.

3.2 CHARAKTERYSTYKA MATEK

Każda matka otrzymała pisemną i ustną informację dotyczącą celu oraz metodyki badania przed przystąpieniem do badania. Matki zostały poinformowane, że udział w nim jest dobrowolny oraz że możliwa jest rezygnacja na każdym etapie badania bez podania przyczyny. Wywiad matczyny zbierano z pomocą ankiety, którą przeprowadzano w pierwszym dniu po porodzie w oparciu o karty przebiegu ciąży oraz historię choroby matek. Pytania zawarte w kwestionariuszu dotyczyły występowania chorób przewlekłych przed

ciążą, a także powikłań ciążowych takich jak: cukrzyca ciężarnych typu 2, nadciśnienia indukowanego ciążą, nawracającego zakażenia ze szczególnym uwzględnieniem zakażenia dróg rodnych i moczowych, stosowania antybiotyków w ciąży. W oparciu o historię choroby analizowano rodzaj porodu oraz stosowanie u matek antybiotyków w czasie porodu. Zbierano dane odnośnie wzrostu i masy ciała kobiet przed ciążą i przed porodem. W oparciu o zebrane dane antropometryczne wyliczono wskaźnik masy ciała (BMI, Body Mass Index). Charakterystyka grupy matek została przedstawiona w Tabeli 3.

Tabela 3. Charakterystyka grupy matek

| Charakterystyka | Matki (N=86) | | | |
|-------------------------------------|---------------------|------------|-----------|-------|
| Poród siłami natury | 37% (n=32) | | | |
| Antybiotykoterapia w trakcie ciąży | 30% (n=26) | | | |
| Antybiotykoterapia w trakcie porodu | 81% (n=69) | | | |
| BMI przed ciążą (%) | < 18.5 | 18.5 < 25 | 25 < 30 | >30 |
| | 13,2% | 53,0% | 20,5% | 13,3% |
| BMI po porodzie (%) | < 18.5 | 18.5 < 25 | 25 < 30 | >30 |
| | 0% | 16,9% | 33,7% | 49,4% |
| Przyrost masy ciała w ciąży | niewystarczający | prawidłowy | nadmierny | |
| | 22,8% | 17,7% | 59,5% | |

Przyjęto następujące kryteria oceny przyrostu masy ciała kobiet w ciąży, odnosząc się do rekomendacji z 2009r (76):

- niewystarczający: <12.5 kg (dla BMI przed ciążą <18.5 kg/m²), <11.5 kg (dla BMI przed ciążą 18.5- 23.9 kg/m²), <7 kg (dla BMI przed ciążą 24.0–27.9 kg/m²) i <5 kg (dla BMI przed ciążą >28 kg/m²);
- prawidłowy : 12.5–18 kg (dla BMI przed ciążą <18.5 kg/m²), 11.5–16 kg (dla BMI przed ciążą 18.5- 23.9 kg/m²), 7–11.5 kg (dla BMI przed ciążą 24.0–27.9 kg/m²) i 5–9 kg (dla BMI przed ciążą >28 kg/m²);
- nadmierny: >18 kg (dla BMI przed ciążą <18.5 kg/m²), >16 kg (dla BMI przed ciążą 18.5- 23.9 kg/m²), >11.5 kg (dla BMI przed ciążą 24.0–27.9 kg/m²) i >9 kg (dla BMI przed ciążą >28 kg/m²).

3.3 BADANIA IMMUNOENZYMATYCZNE

Materiałem do badań był stolec pobrany od dzieci w wybranych punktach czasowych od urodzenia do drugiego roku życia. Pierwszą próbkę (P1) stanowiła smółka, czyli pierwszy stolec dziecka, który pobierano jeszcze w trakcie hospitalizacji po urodzeniu się noworodka. Kał w ilości 15 mg pobierano z wykorzystaniem standaryzowanego zestawu do pobierania materiału biologicznego (Stool Sample Application System (SAS); Immundiagnostik, Bensheim, Germany). Kolejne próbki stolca, zgodnie z ustaloną procedurą, były pobierane z pieluchy przez wcześniej przeszkolonych rodziców, a następnie przechowywane w domowej lodówce (przez maksymalnie osiem godzin) do momentu odebrania przez badacza. Transport do laboratorium trwał do 60 minut, w temperaturze od +6 do +8°C, a następnie materiał przechowywano w temperaturze -20°C do momentu wykonania analiz. Z pobranego stolca odważano 0,5 g kału, rozpuszczano w objętości 5 ml wody i homogenizowano przez 5 minut. Następnie dodawano określoną objętość 5 molowego roztworu HCl, by obniżyć pH do wartości 2-3. Kolejnym krokiem na tym etapie było wstrząsanie próbek przez 10 minut i wirowanie trwające 20 minut przy 5000 rpm. Klarowny supernatant (filtracja Ø 400 µm), przenoszono do wiolki chromatograficznej.

Przygotowane próbki stolca zostały poddane analizie pod kątem stężenia następujących kwasów tłuszczowych: octowego (C2:0), propionowego (C3:0), masłowego (C4:0), masłowego rozgałęzionego (C4:0 i), masłowego liniowego (C4:0 n). Wykonano ją metodą chromatografii gazowej z użyciem systemu Agilent Technologies 1260 A GC z detektorem płomieniowo-jonizacyjnym (FID, ang. *flame ionization detector*). Zastosowano kolumnę kapilarną z krzemionką z wolną fazą kwasu tłuszczowego (DB-FFAP, 30m x 0.53mm x 0.5µm). Jako gaz nośny dostarczono wodór z szybkością przepływu 14.4 ml/min. Początkowa temperatura wynosiła 100°C i utrzymywana była przez 0,5 minuty. Następnie podniesiono ją do 180°C w tempie 80°C/min i utrzymywano przez 1 minutę. Finalnie temperatura została doprowadzona do 200°C (20°C/min) i utrzymywana w tym parametrze przez 5 minut. Nastrzyk miał objętość 1 µl, a każda analiza trwała 17,5 minuty.

Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe zidentyfikowano pod względem jakościowym i ilościowym. Analiza jakościowa odbyła się za pomocą porównania czasów retencji do wzorca – kwasu 2-etylo butanowego. Stężenie poszczególnych kwasów zostało przeliczone względem wzorca wewnętrznego. Do analizy ilościowej użyto oprogramowania ChemStation Software (Agilent Technologies, UK).

3.4 BADANIA BIOCHEMICZNE

Po porodzie oznaczano u noworodka stężenie dwóch parametrów stanu zapalnego: CRP i IL-6 we krwi uzyskanej z żyły pępowinowej. Za górną granicę normy dla białka C-reaktywnego uznano 5 mg/l, natomiast dla interleukiny 6 30 pg/ml. Krew pobierano do próbek bez antykoagulantu i przechowywano w temperaturze pokojowej. Oznaczenia były wykonywane metodami komercyjnymi w Laboratorium Centralnym Samodzielnego Publicznego Szpitala Klinicznego Nr 2 w Szczecinie do 2 godzin od pobrania krwi.

3.5 METODY ANALIZY STATYSTYCZNEJ

Wyniki badania poddano analizie statystycznej. Normalność rozkładu sprawdzono za pomocą testu Kołmogorowa-Smirnowa. Większość danych nie miała rozkładu normalnego dlatego zastosowano testy nieparametryczne. Test Manna-Whitneya lub Kruskala-Wallisa (wraz z poprawką Bonferroniego) stosowano dla danych niesparowanych, a test Wilcoxa dla danych sparowanych. Test Spearmana został użyty do analizy korelacji między zmiennymi. Do obliczenia wielkości efektu zastosowano następujące wzory: dla testów Manna-Whitneya i Wilcoxa: $r = (Z/\sqrt{n})$, gdzie Z = znormalizowana wartość U , n = całkowita liczba obserwacji; dla testów Kruskala-Wallisa: $r = (\frac{H}{(n^2-1):(n+1)})$, gdzie H = statystyka testu H , n = całkowita liczba obserwacji. Do obliczeń użyto programu Statistica ver. 13 oprogramowanie (StatSoft, Polska) zostało użyte do analizy. Zastosowano 5% poziom istotności.

3.6 PUNKTY KOŃCOWE PODDANE ANALIZIE

W ramach pracy badawczej analizowano stężenia krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych: octowego (C2:0), propionowego (C3:0), masłowego rozgałęzionego (C4:0 i), masłowego liniowego (C4:0n), sumy kwasu masłowego i sumy wszystkich kwasów tłuszczowych w stolcu dzieci. Badano wpływ następujących czynników na ich stężenie: antybiotykoterapii podczas ciąży i porodu, przedciążowego BMI matek oraz przyrostu masy ciała w czasie ciąży, rodzaju porodu, urodzeniowej masy ciała dzieci oraz sposobu ich karmienia (piersią lub mlekiem modyfikowanym).

4. WYNIKI BADANIA

4.1 Zmiany stężenia SCFA w ciągu 24 miesięcy

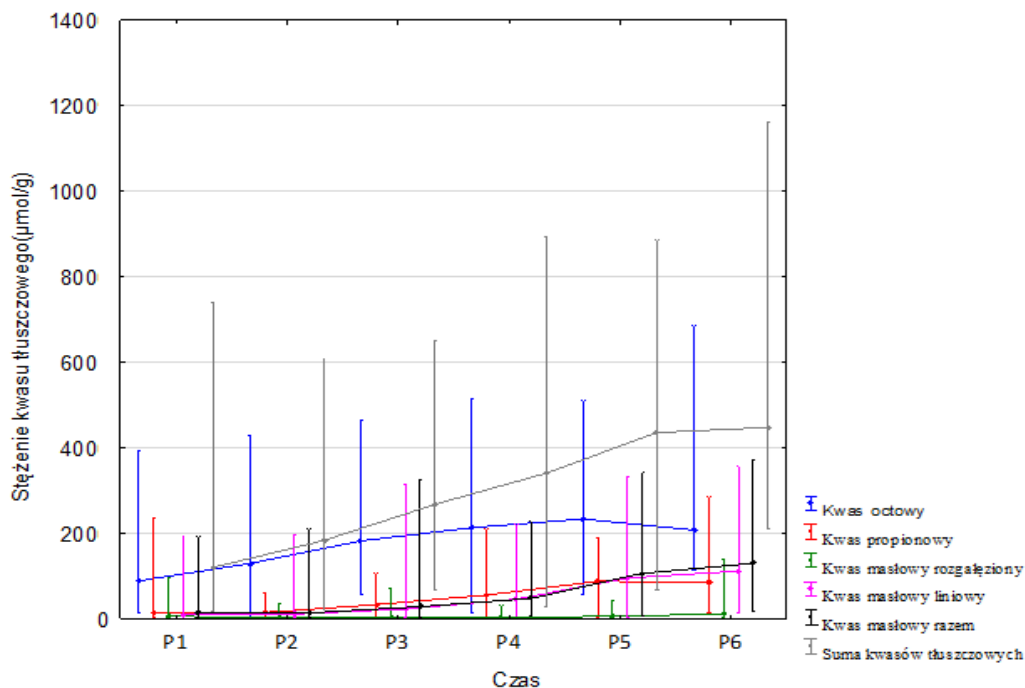
Wartości stężenia krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych w zależności od wieku dziecka zostały przedstawione w Tabeli 4 oraz na Wykresie 1.

Tabela 4. Stężenie SCFA u dzieci w przedziałach czasowych do 24 miesiąca życia

| | Smółka (P1) n=20 | 7 dni (P2) n=31 | 1 miesiąc (P3) n=41 | 6 miesięcy (P4) n=59 | 12 miesięcy (P5) n=56 | 24 miesiące (P6) n=45 |
|---|-----------------------------|----------------------------|--------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| Kwas octowy ($\mu\text{mol/g}$) mediana (zakres) | 88.49(12.42-393.51) | 129.26(4.11-430.51) | 182.21(55.12-466.02) | 213.1(12.55-516.45) | 233.49(55.12-511.2) | 207.5(114.7-686.93) |
| Kwas propionowy ($\mu\text{mol/g}$) mediana (zakres) | 13.93(1.57-234.50) | 14.71(4.76-61.74) | 32.87(5.07-106.6) | 55.69(3.16-310.69) | 87.48(2.60-187.6) | 86.36(14.58-285.45) |
| Kwas masłowy rozgałęziony($\mu\text{mol/g}$) mediana (zakres) | 5.81(0.07-94.75) | 1.95(0.087-35.71) | 3.24(0.18-72.18) | 3.25(0.07-31.6) | 5.52(0.59-4.23) | 11.3(1.26-140.2) |
| Kwas masłowy liniowy($\mu\text{mol/g}$) mediana (zakres) | 8.96(1.19-191.3) | 11(1.47-195.5) | 22.95(2.18-313.87) | 45.9(5.34-222.33) | 95.19(2.54-333.58) | 111.34(14.9-357.45) |
| Kwas masłowy ($\mu\text{mol/g}$) mediana (zakres) | 14.1 (1.7-192.5) | 13.6(1.61-210.1) | 28.39(2.37-325.46) | 47.7(5.42-229.39) | 106.33(5.14-341.71) | 129.72(17.17-372.79) |
| Stężenie wszystkich SCFA($\mu\text{mol/g}$) mediana (zakres) | 119.95(16.5-740.77) | 183.21(19.44-610.01) | 267.57(67.32-649.06) | 340.54(29.27-894.84) | 435.65(67.32-885.64) | 447.63(209.65-1163.73) |

n- liczba próbek

Wykres 1. Stężenie krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych w poszczególnych punktach czasowych



Stężenie SCFA w próbkach stolca dzieci wzrastało od urodzenia (próbka smółki) do 12 miesiąca życia. Wszystkie SCFA ulegały podobnym zmianom z wyjątkiem kwasu octowego. Stężenie kwasu octowego w stolcu u dzieci przedstawiono w Tabeli 5. Wykazano istotnie dodatnią korelację ($R= 0,71$ p $0,03$) pomiędzy stężeniem kwasu octowego w smółce i w stolcu dzieci w 7. dobie życia. Dodatkowo podobnie istotnie statystyczna korelacja ($R=0,34$ p= $0,03$) występuje pomiędzy stężeniem kwasu octowego w 6. i 24. miesiącu życia. Stężenie kwasu octowego rośnie istotnie statystycznie w poszczególnych punktach czasowych do 1. miesiąca życia, następnie mimo utrzymującego się wzrostu, nie jest on już istotny statystycznie.

Tabela 5. Stężenie kwasu octowego u dzieci w przedziałach czasowych (mediana)

| | Smółka | 7 dni | 1 miesiąc | 6 miesięcy | 12 miesięcy | 24 miesiące |
|---|---------------------|---------------------|----------------------|--------------------------|---------------------|---------------------|
| Stężenie (μmol/g) | | | | | | |
| | n=20 | n=31 | n=41 | n=59 | n=56 | n=45 |
| Mediana(zakres) | 88.49(12.43-393.52) | 129.27(4.12-430.51) | 182.22(55.13-466.02) | 213.17 (12.56-516.45) | 233.49(55.13-511.2) | 207.5(114.7-686.93) |
| Analiza statystyczna (prawy górny: różnice; lewy dolny: korelacje) | | | | | | |
| Smółka | X | n=9 | n=9 | n=13 | n=15 | n=15 |
| | | p=0.03 r=0.73 | p=0.08 r=0.57 | p=0.007 r=0.75 | p=0.002 r=0.78 | p=0.006 r=0.7 |
| 7 dni | n=9 | x | n=17 | n=24 | n=24 | n=19 |
| | R=0.71 p=0.03 | | p=0.02 r=0.56 | p=0.004 r=0.58 | p=0.001 r=0.73 | p=0.01 r=0.58 |
| 1 miesiąc | n=9 | n=17 | x | n=33 | n=30 | n=34 |
| | R=0.28 p=0.46 | R=-0.03 p=0.9 | | p=0.17 r=0.23 | p=0.18 r=0.24 | p=0.42 r=0.16 |
| 6 miesięcy | n=13 | n=24 | n=33 | x | n=45 | n=38 |
| | R=-0.02 p=0.94 | R=0.11 p=0.59 | R=0.08 p=0.65 | | p=0.43 r=0.12 | p=0.5 r=0.08 |
| 12 miesięcy | n=15 | n=24 | n=30 | n=45 | x | n=30 |
| | R=0.34 p=0.21 | R=0.1 p=0.62 | R=-0.06 p=0.71 | R=0.26 p=0.07 | | p=0.7 r=0.07 |
| 24 miesiące | n=15 | n=19 | n=24 | n=38 | n=30 | x |
| | R=-0.04 p=0.88 | R=0.41 p=0.08 | R=0.02 p=0.91 | R=0.34 p=0.03 | R=0.31 p=0.1 | |

n- liczba próbek, R –współczynnik korelacji Spearmana, p –istotność statystyczna (test znaków Wilcozona), r – siła efektu;

Stężenie kwasu propionowego w stolcu u dzieci przedstawiono w Tabeli 6. Zawartość kwasu propionowego rośnie istotnie statystycznie w kolejnych punktach czasowych do 1. roku życia, a następnie jego wartość się stabilizuje. Nie wykazaliśmy istotnych statystycznie korelacji między stężeniem kwasu propionowego w różnych punktach czasowych.

Tabela 6. Stężenie kwasu propionowego u dzieci w przedziałach czasowych (mediana)

| | Smółka | 7 dni | 1 miesiąc | 6 miesięcy | 12 miesięcy | 24 miesiące |
|---|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|---------------------|
| Stężenie (μmol/g) | | | | | | |
| Mediana(zakres) | n=20 | n=31 | n=41 | n=59 | n=56 | n=45 |
| | 1.94(1.57-234.5) | 14.72(4.76-61.74) | 32.87(5.08-106.6) | 55.69(3.16-210.7) | 87.49(2.6-187.6) | 86.36(14.58-285.46) |
| Analiza statystyczna (prawy górny: różnice; lewy dolny: korelacje) | | | | | | |
| Smółka | X | n=9 | n=9 | n=13 | n=15 | n=15 |
| | | p=0.03 r=0.69 | p=0.77 r=0.1 | p=0.02 r=0.61 | p=0.01 r=0.62 | p=0.001 r=0.81 |
| 7 dni | n=9 | x | n=17 | n=24 | n=24 | n=19 |
| | R=0.45 p=0.22 | | p=0.11 r=0.38 | p=0.001 r=0.71 | p=0.001 r=0.86 | p=0.001 r=0.83 |
| 1 miesiąc | n=9 | n=17 | x | n=33 | n=30 | n=24 |
| | R=0.6 p=0.08 | R=0.33 p=0.19 | | p=0.005 r=0.48 | p=0.001 r=0.58 | p=0.001 r=0.73 |
| 6 miesięcy | n=13 | n=24 | n=33 | x | n=45 | n=38 |
| | R=-0.25 p=0.4 | R=0.29 p=0.16 | R=0.21 p=0.23 | | p=0.04 r=0.3 | p=0.02 r=0.36 |
| 12 miesięcy | n=15 | n=24 | n=30 | n=45 | x | n=29 |
| | R=-0.41 p=0.12 | R=0.22 p=0.29 | R=-0.23 p=0.22 | R=-0.07 p=0.61 | | p=0.11 r=0.29 |
| 24 miesiące | n=15 | n=19 | n=24 | n=38 | n=30 | x |
| | R=-0.4 p=0.13 | R=-0.21 p=0.38 | R=0.13 p=0.54 | R=0.04 p=0.79 | R=0.17 p=0.37 | |

n- liczba próbek, R –współczynnik korelacji Spearmana, p –istotność statystyczna (test znaków Wilcoxona), r – siła efektu;

Stężenie kwasu masłowego rozgałęzionego w stolcu u dzieci przedstawiono w Tabeli 7. Wykazano istotnie statystycznie różnice pomiędzy stężeniem tego kwasu w 24. miesiącu życia, a tymi pobranymi odpowiednio w wieku 7 dni ($p=0,002$ $r=0,7$), 1 miesiąca ($p=0,001$ $r=0,7$), 6 miesięcy ($p=0,001$ $r=0,53$) oraz 12 miesięcy ($p=0,002$, $r=0,54$). Dodatkowo występuje istotna różnica pomiędzy stężeniem w 7. dniu a 12. miesiącem życia ($p=0,02$ $r=0,45$). Stwierdzono istotne statystycznie dodatnie korelacje między stężeniem tego kwasu w stolcu pobranym w wieku 24 miesiący a w wieku 1 ($R=0.45$ $p=0.03$) i 6 miesięcy ($R=0.36$ $p=0.02$). Dodatkowo występowała istotna korelacja między stężeniem w 6. miesiącu a 7. dniu życia ($R=0,46$, $p=0,02$).

Tabela 7. Stężenie kwasu masłowego rozgałęzionego u dzieci w przedziałach czasowych (mediana)

| | Smółka | 7 dni | 1 miesiąc | 6 miesięcy | 12 miesięcy | 24 miesiące |
|---|------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| Stężenie (μmol/g) | | | | | | |
| | n=20 | n=31 | n=41 | n=59 | n=56 | n=45 |
| Mediana(zakres) | 5.82(0.08-94.75) | 1.95(0.09-35.71) | 3.25(0.19-72.18) | 3.26(0.08-31.6) | 5.53(0.59-42.33) | 11.3(1.27-140.25) |
| Analiza statystyczna (prawy górny: różnice; lewy dolny: korelacje) | | | | | | |
| Smółka | X | n=9 | n=9 | n=13 | n=15 | n=15 |
| | | p=0.86 r=0.06 | p=0.86 r=0.06 | p=0.46 r=0.2 | p=0.23 r=0.31 | p=0.14 r=0.38 |
| 7 dni | n=9 | X | n=17 | n=24 | n=24 | n=19 |
| | R=0.03 p=0.93 | | p=0.72 r=0.09 | p=0.16 r=0.29 | p=0.02 r=0.45 | p=0.002 r=0.7 |
| 1 miesiąc | n=9 | n=17 | X | n=33 | n=30 | n=24 |
| | R=0.08 p=0.83 | R=0.22 p=0.38 | | p=0.34 r=0.17 | p=0.38 r=0.16 | p=0.001 r=0.7 |
| 6 miesięcy | n=13 | n=24 | n=33 | X | n=45 | n=38 |
| | R=0.52 p=0.06 | R=0.46 p=0.02 | R=0.18 p=0.31 | | p=0.74 r=0.05 | p=0.001 r=0.53 |
| 12 miesięcy | n=15 | n=24 | n=30 | n=45 | X | n=30 |
| | R=0.11 p=0.7 | R=0.31 p=0.13 | R=0.35 p=0.06 | R=0.17 p=0.25 | | p=0.002 r=0.54 |
| 24 miesiące | n=15 | n=19 | n=24 | n=38 | n=30 | X |
| | R=0.30 p=0.28 | R=0.30 p=0.21 | R=0.45 p=0.03 | R=0.36 p=0.02 | R=0.32 p=0.08 | |

n- liczba próbek, R –współczynnik korelacji Spearmana, p –istotność statystyczna (test znaków Wilcoxon), r – siła efektu;

Stężenie kwasu masłowego liniowego w stolcu u dzieci przedstawiono w Tabeli 8. Wykazano istotnie statystycznie dodatnie korelacje pomiędzy stężeniem tego kwasu w 1. miesiącu życia i smółce (R= 0,93 p 0,001) oraz w 6. miesiącu życia (R= 0,41 p 0,01). Widzimy również, że stężenie kwasu masłowego liniowego jest na podobnym poziomie od urodzenia do 1. miesiąca życia, a następnie rośnie istotnie statystycznie aż do 12. miesiąca życia, by potem znów osiągnąć stabilną wartość.

Tabela 8. Stężenie kwasu masłowego liniowego u dzieci w przedziałach czasowych (mediana)

| | Smółka | 7 dni | 1 miesiąc | 6 miesięcy | 12 miesięcy | 24 miesiące |
|---|---------------------|------------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------------|
| Stężenie (µmol/g) | | | | | | |
| Mediana(zakres) | n=20 | n=31 | n=41 | n=59 | n=56 | n=45 |
| | 8.96 (1.2-191.3) | 11.06 (1.48-195.52) | 22.96 (2.19-313.88) | 45.9 (5.35-222.34) | 95.2 (2.54-333.58) | 111.34 (14.9-357.45) |
| Analiza statystyczna (prawy górny: różnice; lewy dolny: korelacje) | | | | | | |
| Smółka | X | n=9 | n=9 | n=13 | n=15 | n=15 |
| | | p=0.051 r=0.65 | p=0.11 r=0.53 | p=0.02 r=0.65 | p=0.003 r=0.76 | p=0.003 r=0.75 |
| 7 dni | n=9 | x | n=17 | n=24 | n=24 | n=19 |
| | R=0.55 p=0.12 | | p=0.55 r=0.14 | p=0.003 r=0.6 | p=0.001 r=0.87 | p=0.001 r=0.78 |
| 1 miesiąc | n=9 | n=17 | x | n=33 | n=30 | n=24 |
| | R=0.93 p=0.001 | R=-0.02 p=0.92 | | p=0.02 r=0.42 | p=0.006 r=0.5 | p=0.007 r=0.55 |
| 6 miesięcy | n=13 | n=24 | n=33 | x | n=45 | n=38 |
| | R=-0.21 p=0.47 | R=0.27 p=0.2 | R=0.41 p=0.01 | | p=0.001 r=0.56 | p=0.001 r=0.65 |
| 12 miesięcy | n=15 | n=24 | n=30 | n=45 | x | n=30 |
| | R=-0.18 p=0.51 | R=-0.06 p=0.76 | R=-0.21 p=0.25 | R=-0.09 p=0.54 | | p=0.18 r=0.24 |
| 24 miesiące | n=15 | n=19 | n=24 | n=38 | n=30 | x |
| | R=0.13 p=0.66 | R=0.36 p=0.12 | R=-0.22 p=0.29 | R=0.03 p=0.86 | R=-0.07 p=0.67 | |

n- liczba próbek, R –współczynnik korelacji Spearmana, p –istotność statystyczna (test znaków Wilcozona), r – siła efektu;

Wartości stężenia wszystkich krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych łącznie w zależności od wieku dziecka zostały przedstawione w Tabeli 9. Suma stężenia wszystkich kwasów tłuszczowych zwiększa się wraz z wiekiem dzieci. Widzimy, że wzrost ten jest zauważalny od urodzenia do 12. miesiąca życia. Następnie wartość ta się stabilizuje i pomiędzy 12. a 24. miesiącem nie ma istotnie statystycznie różnicy. Dodatkowo badając korelacje wykazaliśmy istotnie statystycznie dodatnią korelację pomiędzy sumą SCFA w stolcu u dzieci w 7. dobie życia a tym pobranym wieku 2 lat (R= 0.6, p=0.006).

Tabela 9. Stężenie sumy SCFA u dzieci w przedziałach czasowych (mediana)

| | Smółka | 7 dni | 1 miesiąc | 6 miesięcy | 12 miesięcy | 24 miesiące |
|---|------------------------------|--------------------------------|------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| Stężenie (μmol/g) | | | | | | |
| | n=20 | n=31 | n=41 | n=59 | n=56 | n=45 |
| Mediana(zakres) | 129.84 (24.82- 775.04) | 198.86 (32.72- 621.26) | 280.86 (69.47- 703.16) | 357.22 (33.68- 910.28) | 458.6 (69.47- 912.23) | 488.14 (280.31- 1291.25) |
| Analiza statystyczna (prawy górny: różnice; lewy dolny: korelacje) | | | | | | |
| | | n=9 | n=9 | n=13 | n=15 | n=15 |
| Smółka | X | p=0.02 r=0.77 | p=0.11 r=0.53 | p=0.01 r=0.69 | p=0.004 r=0.73 | p=0.001 r=0.81 |
| | | n=9 | n=17 | n=24 | n=24 | n=19 |
| 7 dni | R=0.63 p=0.06 | x | p=0.02 r=0.57 | p=0.003 r=0.61 | p=0.001 r=0.86 | p=0.001 r=0.85 |
| | | n=9 | n=17 | n=33 | n=30 | n=24 |
| 1 miesiąc | R=0.56 p=0.11 | R=-0.08 p=0.73 | x | p=0.03 r=0.38 | p=0.02 r=0.43 | p=0.002 r=0.62 |
| | | n=13 | n=24 | n=33 | n=45 | n=38 |
| 6 miesięcy | R=0.01 p=0.97 | R=0.08 p=0.7 | R=0.22 p=0.21 | x | p=0.009 r=0.39 | p=0.007 p=0.43 |
| | | n=15 | n=24 | n=30 | n=45 | n=30 |
| 12 miesięcy | R=0.01 p=0.95 | R=0.14 p=0.51 | R=-0.31 p=0.09 | R=0.1 p=0.5 | x | p=0.18 r=0.25 |
| | | n=15 | n=19 | n=24 | n=38 | n=30 |
| 24 miesiące | R=-0.06 p=0.81 | R=0.6 p=0.006 | R=0.04 p=0.83 | R=0.06 p=0.71 | R=0.14 p=0.45 | x |

n- liczba próbek, R –współczynnik korelacji Spearmana, p –istotność statystyczna (test znaków Wilcozona), r – siła efektu;

4.2 Wpływ antybiotykoterapii stosowanej u matki na stężenie SCFA

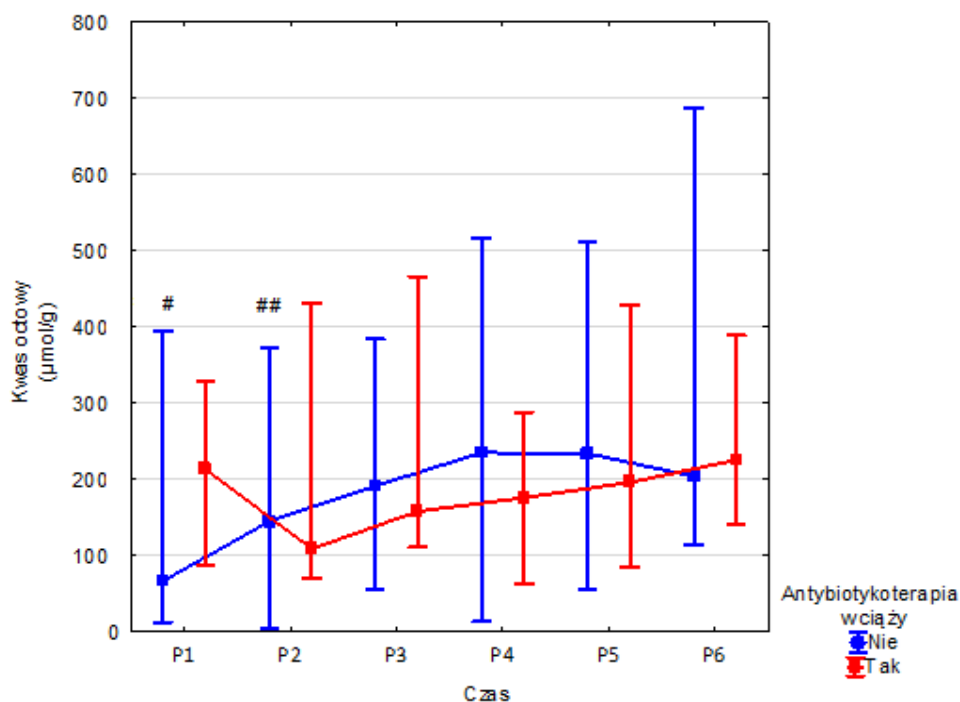
Wpływ antybiotykoterapii stosowanej u matki podczas ciąży na stężenie kwasu octowego przedstawiono w Tabeli 10. U dzieci matek, które w czasie ciąży otrzymywały antybiotyki stwierdzono istotnie statystycznie wyższe stężenie kwasu octowego w smółce, a w wieku 6 miesięcy to stężenie było istotnie niższe w porównaniu z dziećmi matek, które ich nie stosowały. Te zależności dla kwasu octowego przedstawiono na Wykresie 2.

Tabela 10. Wpływ antybiotykoterapii stosowanej u matki podczas ciąży na stężenie kwasu octowego ($\mu\text{mol/g}$)

| | Smółka | 7 dni | 1 miesiąc | 6 miesięcy | 12 miesięcy | 24 miesiące |
|------------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------|
| Antybiotyk (TAK) | n=6 | n=8 | n=10 | n=13 | n=17 | n=9 |
| Kwas octowy mediana (zakres) | 212.93 (86.0-328.8) | 108.4 (69.61-430.51) | 157.57 (110.4-466.02) | 175.52 (62.61-287.5) | 195.77 (84.6-428.3) | 225 (140.8-388.07) |
| Antybiotyk (NIE) | n=14 | n=23 | n=31 | n=46 | n=39 | n=36 |
| Kwas octowy mediana (zakres) | 66.22 (12.42-393.51) | 144.50 (4.11-372.42) | 191.04 (55.12-383.74) | 234.64 (12.55-516.45) | 233.67 (55.12-511.2) | 203.40 (114.7-686.93) |
| p(r) | 0.02 (0.51)* | 0.46(-0.13) | 0.94(-0.01) | 0.04(-0.26)* | 0.34(-0.13) | 0.34(0.14) |

n- liczba próbek, p – istotność statystyczna r – siła efektu;

Wykres 2. Stężenie kwasu octowego u dzieci w czasie z (czerwona linia) lub bez (niebieska linia) antybiotykoterapii w czasie ciąży



Legenda: Słupki błędów reprezentują zakres. Na wykresie zaprezentowano dodatkowo różnice testem znaków Wilcoxon (# Nie stosowano antybiotyku , \$ Stosowano antybiotyk): # p < 0,05 P1 vs P2,P3,P4,P5 i P6; ##: p < 0,05 P2 vs P3,P4,P5 i P6;

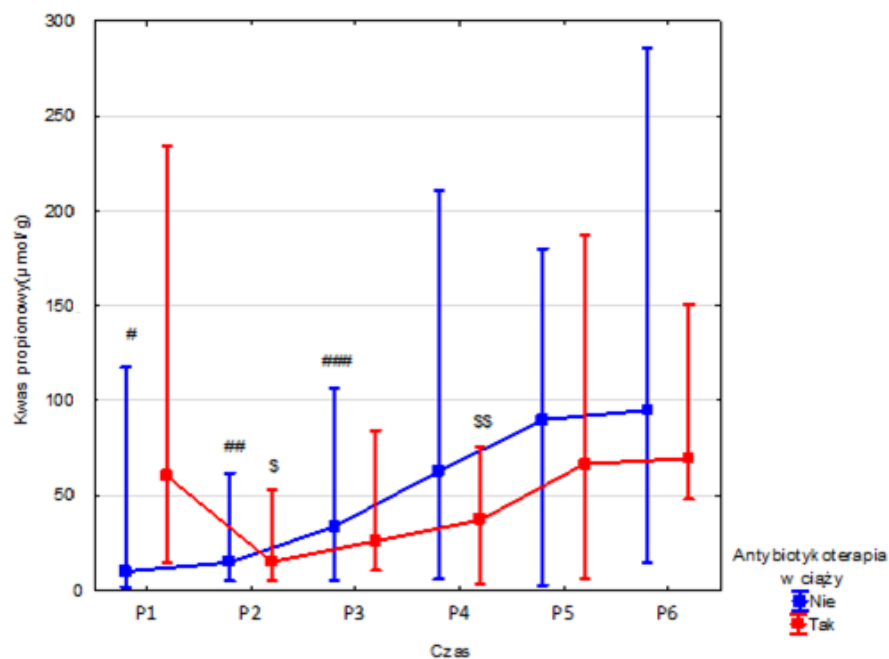
Wpływ antybiotykoterapii stosowanej u matki podczas ciąży na stężenie kwasu propionowego przedstawiono w Tabeli 11. Tak jak w przypadku kwasu octowego u dzieci matek, które w czasie ciąży otrzymywały antybiotyki, stwierdzono istotnie statystycznie wyższe stężenie kwasu propionowego w smółce, a w wieku 6 miesięcy to stężenie było istotnie niższe w porównaniu z dziećmi matek, które nie stosowały takiej terapii. Te zależności dla kwasu propionowego przedstawiono na Wykresie 3.

Tabela 11. Wpływ antybiotykoterapii stosowanej u matki podczas ciąży na stężenie kwasu propionowego (μmol/g)

| | Smółka | 7 dni | 1 miesiąc | 6 miesięcy | 12 miesięcy | 24 miesiące |
|----------------------------------|---------------------|--------------------|---------------------|---------------------|-------------------|----------------------|
| Antybiotyk(TAK) | n=6 | n=8 | n=10 | n=13 | n=17 | n=9 |
| Kwas propionowy mediana (zakres) | 60.12 (14.97-234.5) | 15.04 (5.1-52.7) | 26.13 (10.51-84.31) | 36.98 (3.16-75.84) | 66.6 (6.09-187.6) | 69.51 (47.95-150.62) |
| Antybiotyk(NIE) | n=14 | n=23 | n=31 | n=46 | n=39 | n=36 |
| Kwas propionowy mediana (zakres) | 10.01 (1.57-117.6) | 14.71 (4.76-61.74) | 33.61 (5.07-106.6) | 62.65 (5.73-210.69) | 89.87 (2.6-180.1) | 94.93 (14.58-285.45) |
| p(r) | 0.006(0.58)* | 0.98(0.001) | 1.00(0.00) | 0.007(-0.34)* | 0.846(-0.03) | 0.076(-0.26) |

n- liczba próbek, p – istotność statystyczna, r – siła efektu;

Wykres 3. Stężenie kwasu propionowego u dzieci w czasie z (czerwona linia) lub bez (niebieska linia) antybiotykoterapii w czasie ciąży



Legenda: Słupki błędów reprezentują zakres. Na wykresie zaprezentowano dodatkowo różnice testem znaków Wilcoxona (# Nie stosowano antybiotyku, \$ Stosowano antybiotyk): # $p < 0.05$ P1 vs P2, P4, P5 and P6; ##, \$: $p < 0.05$ P2 vs P4, P5 and P6; \$\$\$ $p < 0.05$ P3 vs P4, P5 and P6; \$\$ $p < 0.05$ P4 vs P5 and P6;

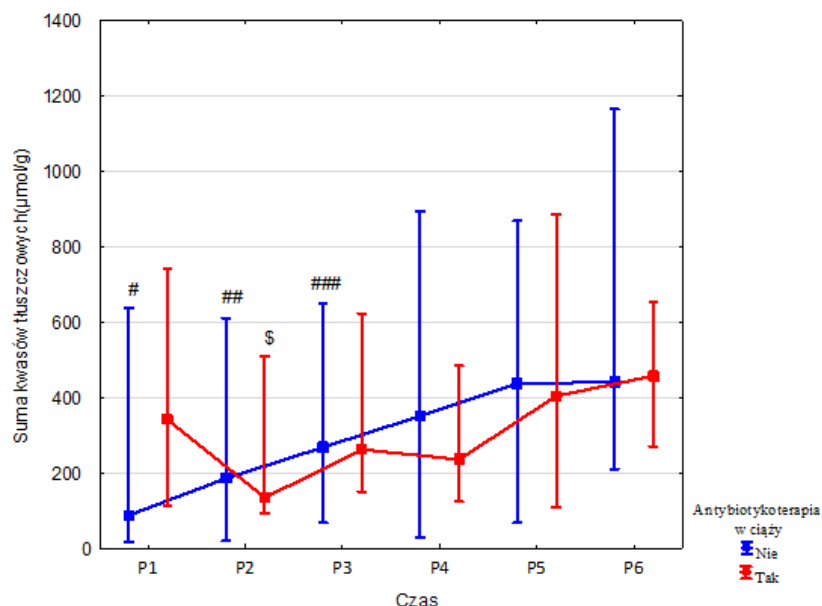
Wpływ antybiotykoterapii stosowanej u matki podczas ciąży na stężenie wszystkich SCFA przedstawiono w Tabeli 12. Tak jak w przypadku kwasu octowego i propionowego u dzieci matek, które w czasie ciąży otrzymywały antybiotyki, stwierdzono istotnie statystycznie wyższe stężenie sumy kwasów tłuszczowych w smółce, a w wieku 6 miesięcy to stężenie było istotnie niższe w porównaniu z dziećmi matek, które nie stosowały takiej terapii. Te zależności dla sumy krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych przedstawiono na Wykresie 4.

Tabela 12. Wpływ antybiotykoterapii stosowanej u matki podczas ciąży na stężenie wszystkich SCFA ($\mu\text{mol/g}$)

| | Smółka | 7 dni | 1 miesiąc | 6 miesięcy | 12 miesięcy | 24 miesiące |
|---------------------------------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|----------------------------|
| Antybiotyk(TAK) | n=6 | n=8 | n=10 | n=13 | n=17 | n=9 |
| Suma wszystkich SCFA mediana (zakres) | 340.09 (113.09-740.77) | 133.73 (94.15-507.52) | 261.69 (149-621.41) | 235.14 (123.94-484.31) | 403.65 (106.55-885.64) | 456.73 (270.29-653.56) |
| Antybiotyk(NIE) | n=14 | n=23 | n=31 | n=46 | n=39 | n=36 |
| Suma wszystkich SCFA mediana (zakres) | 86.85 (16.5-637.63) | 184.78 (19.64-610.01) | 267.57 (67.32-649.06) | 350.51 (29.27-894.84) | 436.6 (67.32-867.37) | 440.52 (209.65-1163.73) |
| p(r) | 0.026(0.49)* | 0.55(-0.11) | 0.6(0.08) | 0.019(-0.03)* | 0.49(-0.1) | 0.92(-0.01) |

n- liczba próbek, p – istotność statystyczna, r – siła efektu

Wykres 4. Stężenie sumy krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych u dzieci w czasie z (czerwona linia) lub bez (niebieska linia) antybiotykoterapii w czasie ciąży



Legenda: Słupki błędów reprezentują zakres. Na wykresie zaprezentowano dodatkowo różnice testem znaków Wilcoxon ($\#$ Nie stosowano antybiotyku, $\$$ Stosowano antybiotyk): $\#$ $p < 0.05$ P1 vs P2, P3, P4, P5 and P6; $\##$, $\$$: $p < 0.05$ P2 vs P3, P4, P5 and P6; $\###$ $p < 0,05$ P3 vs P4, P5 and P6;

Wpływ antybiotykoterapii stosowanej u matki podczas ciąży na stężenie pozostałych badanych SCFA przedstawiono w Tabeli 13. Nie wykazaliśmy istotnych statystycznie różnic w stężeniu kwasu masłowego liniowego, rozgałęzionego ani sumy obu tych kwasów w żadnym punkcie czasowym między grupą z i bez antybiotykoterapii.

Tabela 13. Wpływ antybiotykoterapii stosowanej u matki podczas ciąży na stężenie kwasu masłowego ($\mu\text{mol/g}$), mediana (zakres)

| | Antybiotykoterapia w ciąży | | |
|--|----------------------------|----------------------|-------------|
| | Tak | Nie | p/r |
| Kwas masłowy rozgałęziony w smółce | n=6 | n=14 | 0.153/0.32 |
| | 7.02(3.69-20.64) | 1.77(0.08-94.75) | |
| Kwas masłowy rozgałęziony w 7 dobie | n=8 | n=23 | 0.674/0.08 |
| | 2.45(0.56-8.01) | 1.95(0.09-35.71) | |
| Kwas masłowy rozgałęziony w 1 miesiącu | n=10 | n=31 | 0.345/0.15 |
| | 3.84(0.89-72.18) | 2.75(0.19-52.15) | |
| Kwas masłowy rozgałęziony w 6 miesiącu | n=13 | n=46 | 0.227/-0.16 |
| | 3.04(0.08-20.66) | 3.38(1.16-31.6) | |
| Kwas masłowy rozgałęziony w 12 miesiącu | n=17 | n=39 | 0.447/0.10 |
| | 6.26(0.82-42.33) | 5.02(0.59-35.19) | |
| Kwas masłowy rozgałęziony w 24 miesiącu | n=9 | n=36 | 0.459/-0.11 |
| | 6.84(1.41-31.6) | 12.32(1.27-140.20) | |
| Kwas masłowy liniowy w smółce | n=6 | n=14 | 0.274/0.25 |
| | 18.51(5.64-156.82) | 8.88(1.2-191.3.00) | |
| Kwas masłowy liniowy w 7 dobie | n=8 | n=23 | 0.740/0.06 |
| | 10.53(6.48-59.59) | 11.43(1.48-195.52) | |
| Kwas masłowy liniowy w 1 miesiącu | n=10 | n=31 | 0.376/0.14 |
| | 39.91(2.74-156.48) | 19.56(2.19-313.88) | |
| Kwas masłowy liniowy w 6 miesiącu | n=13 | n=46 | 0.380/-0.12 |
| | 17.05(5.35-140.7) | 46.03(5.6-222.34) | |
| Kwas masłowy liniowy w 12 miesiącu | n=17 | n=39 | 0.958/0.01 |
| | 93.63(6.29-264.4) | 96.77(2.54-333.58) | |
| Kwas masłowy liniowy w 24 miesiącu | n=9 | n=36 | 0.856/0.03 |
| | 115.06(47.7-271.49) | 107.5(14.9-357.46) | |
| Suma stężeń kwasu masłowego w smółce | n=6 | n=14 | 0.274/0.25 |
| | 24.3(11.13-177.47) | 13.37(1.7-192.5) | |
| Suma stężeń kwasu masłowego w 7 dobie | n=8 | n=23 | 0.740/0.06 |
| | 12.61(9.48-61.34) | 13.65(1.62-210.13) | |
| Suma stężeń kwasu masłowego w 1 miesiącu | n=10 | n=31 | 0.223/0.19 |
| | 52.03(7.79-170.4.) | 26.98(2.37-325.47) | |
| Suma stężeń kwasu masłowego w 6 miesiącu | n=13 | n=46 | 0.314/-0.13 |
| | 19.96(5.43-142.68) | 48.48(9.68-229.39) | |
| Suma stężeń kwasu masłowego w 12 miesiącu | n=17 | n=39 | 0.888/0.02 |
| | 124.78(15.86-269.74) | 105.82(5.15-341.72) | |
| Suma stężeń kwasu masłowego w 24 miesiącu | n=9 | n=36 | 0.967/-0.01 |
| | 146.67(54.35-275.89) | 128.38(17.17-372.79) | |

n- liczba próbek, p – istotność statystyczna, r – siła efektu

Wpływ antybiotykoterapii stosowanej u matki podczas ciąży lub porodu na stężenie badanych SCFA przedstawiono w Tabeli 14. Nie wykazaliśmy istotnych statystycznie różnic w stężeniu SCFA w żadnym punkcie czasowym między grupą z i bez antybiotykoterapii.

Tabela 14. Wpływ antybiotykoterapii stosowanej u matki podczas ciąży lub porodu na stężenie krótkołańuchowych kwasów tłuszczowych ($\mu\text{mol/g}$), mediana (zakres)

| | Antybiotykoterapia w ciąży lub w trakcie porodu | | |
|--|---|----------------------|-------------|
| | Tak | Nie | p/r |
| Kwas octowy w smółce | n=15 | n=4 | 0.152/0.33 |
| | 96.7(17.6-393.52) | 52(12.43-90.98) | |
| Kwas octowy w 7 dobie | n=23 | n=5 | 0.641/-0.09 |
| | 124(61.6-372.42) | 163.85(32.24-261.48) | |
| Kwas octowy w 1 miesiącu | n=32 | n=6 | 0.445/0.13 |
| | 179.06(71.9-466) | 202.54(55.13-250.85) | |
| Kwas octowy w 6 miesiącu | n=46 | n=8 | 0.676/-0.06 |
| | 210.84(12.56-435.64) | 235.91(74.82-360.8) | |
| Kwas octowy w 12 miesiącu | n=44 | n=8 | 0.195/-0.18 |
| | 228.78(84.61-445.1) | 292.28(147.41-511.2) | |
| Kwas octowy w 24 miesiącu | n=36 | n=5 | 0.954/-0.01 |
| | 200.9(114.7-686.93) | 207.5(161.5-243.81) | |
| Kwas propionowy w smółce | n=15 | n=4 | 0.062/0.42 |
| | 16.78(1.57-234.5) | 4.72(2-12.18) | |
| Kwas propionowy w 7 dobie | n=23 | n=5 | 0.954/0.01 |
| | 14.72(4.76-61.74) | 18.72(5.84-29.23) | |
| Kwas propionowy w 1 miesiącu | n=32 | n=6 | 0.800/0.04 |
| | 29.25(6.27-106.6) | 40(5.08-84.59) | |
| Kwas propionowy w 6 miesiącu | n=46 | n=8 | 0.658/-0.06 |
| | 55.2(5.74-180.7) | 62.65(19.9-194.22) | |
| Kwas propionowy w 12 miesiącu | n=44 | n=8 | 0.233/-0.17 |
| | 68.68(2.6-187.6) | 97.02(45.52-153.4) | |
| Kwas propionowy w 24 miesiącu | n=36 | n=5 | 0.217/-0.20 |
| | 85.26(14.58-285.46) | 108.24(81.31-151.5) | |
| Kwas masłowy rozgałęziony w smółce | n=15 | n=4 | 0.357/0.22 |
| | 6.14(0.1-94.75) | 3.63(0.08-9.83) | |
| Kwas masłowy rozgałęziony w 7 dobie | n=23 | n=5 | 0.173/0.26 |
| | 1.97(0.14-35.71) | 0.59(0.09-5.06) | |
| Kwas masłowy rozgałęziony w 1 miesiącu | n=32 | n=6 | 0.422/0.13 |
| | 2.81(0.26-72.18) | 2.02(0.19-11.59) | |
| Kwas masłowy rozgałęziony w 6 miesiącu | n=46 | n=8 | 0.296/-0.14 |
| | 2.97(0.08-31.6) | 5.38(1.66-11.89) | |
| Kwas masłowy rozgałęziony w 12 miesiącu | n=44 | n=8 | 0.756/-0.04 |
| | 5.31(0.59-35.19) | 5.46(1.98-22.54) | |
| Kwas masłowy rozgałęziony w 24 miesiącu | n=36 | n=5 | 0.265/-0.18 |
| | 9.71(1.27-140.25) | 21.77(1.92-48.3) | |

| | | | |
|--|------------------------|-----------------------|-------------|
| Kwas masłowy liniowy w smółce | n=15 | n=4 | 0.357/0.22 |
| | 9.3(1.26-191.3) | 7.55(1.2-13.83) | |
| Kwas masłowy liniowy w 7 dobie | n=23 | n=5 | 0.348/0.18 |
| | 11.06(1.48-195.52) | 6.53(3-11.83) | |
| Kwas masłowy liniowy w 1 miesiącu | n=32 | n=6 | 0.062/0.30 |
| | 27.09(3.61-209) | 4.3(2.19-313.88) | |
| Kwas masłowy liniowy w 6 miesiącu | n=46 | n=8 | 0.952/0.01 |
| | 46.03(5.35-157.39) | 40.78(8.39-185.36) | |
| Kwas masłowy liniowy w 12 miesiącu | n=44 | n=8 | 0.223/-0.17 |
| | 94.34(4.4-333.58) | 122.91(29.19-242.73) | |
| Kwas masłowy liniowy w 24 miesiącu | n=36 | n=5 | 0.832/0.03 |
| | 113.2(14.9-357.45) | 137.5(44.34-183.74) | |
| Suma stężeń kwasu masłowego w smółce | n=15 | n=4 | 0.307/0.24 |
| | 15.9(2.36-192.5) | 10.96(1.7-23.66) | |
| Suma stężeń kwasu masłowego w 7 dobie | n=23 | n=5 | 0.137/0.28 |
| | 13.6(1.62-210.13) | 7.12(3.08-16.89) | |
| Suma stężeń kwasu masłowego w 1 miesiącu | n=32 | n=6 | 0.062/0.30 |
| | 33.57(4.64-210.87) | 6.22(2.37-325.47) | |
| Suma stężeń kwasu masłowego w 6 miesiącu | n=46 | n=8 | 0.971/0.00 |
| | 48.48(5.43-172.87) | 48.14(11.53-193.55) | |
| Suma stężeń kwasu masłowego w 12 miesiącu | n=44 | n=8 | 0.187/-0.18 |
| | 106(5.15-341.72) | 129.47(51.73-245.48) | |
| Suma stężeń kwasu masłowego w 24 miesiącu | n=36 | n=5 | 0.862/0.03 |
| | 134.11(17.17-372.79) | 139.42(54.07-224.65) | |
| Suma wszystkich SCFA w smółce | n=15 | n=4 | 0.152/0.33 |
| | 130.18(22.36-740.77) | 67.5(16.51-126.81) | |
| Suma wszystkich SCFA w 7 dobie | n=23 | n=5 | 0.954/-0.01 |
| | 163.94(78.3-610.02) | 194.35(54.98-293.15) | |
| Suma wszystkich SCFA w 1 miesiącu | n=32 | n=6 | 0.377/0.15 |
| | 278(140-650) | 251.11(67.32-632.65) | |
| Suma wszystkich SCFA w 6 miesiącu | n=46 | n=8 | 0.590/-0.07 |
| | 340.92(29.28-580.36) | 330.84(183.07-601.42) | |
| Suma wszystkich SCFA 12 w miesiącu | n=44 | n=8 | 0.187/-0.18 |
| | 431.71(106.56-885.64) | 562.18(294-867.37) | |
| Suma wszystkich SCFA w 24 miesiącu | n=36 | n=5 | 0.685/-0.07 |
| | 438.96(209.65-1163.73) | 498.42(312.87-566.28) | |

n- liczba próbek, p – istotność statystyczna, r – siła efektu;

4.3 Wpływ rodzaju porodu na stężenie krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych

Stężenie krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych w poszczególnych punktach czasowych w zależności od rodzaju porodu przedstawiono w Tabeli 15. U dzieci urodzonych przez cesarskie cięcie w porównaniu z dziećmi urodzonymi drogą pochwową stężenie kwasu masłowego rozgałęzionego w kale było istotnie wyższe w 7. dniu, a w 1. miesiącu istotnie

wyższe było stężenie liniowego kwasu masłowego i całkowitego kwasu masłowego. W pozostałych punktach czasowych nie wykazaliśmy wpływu rodzaju porodu na stężenie krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych u dzieci. Istotne zależności dla kwasu masłowego przedstawiono na Wykresach 5, 6 i 7.

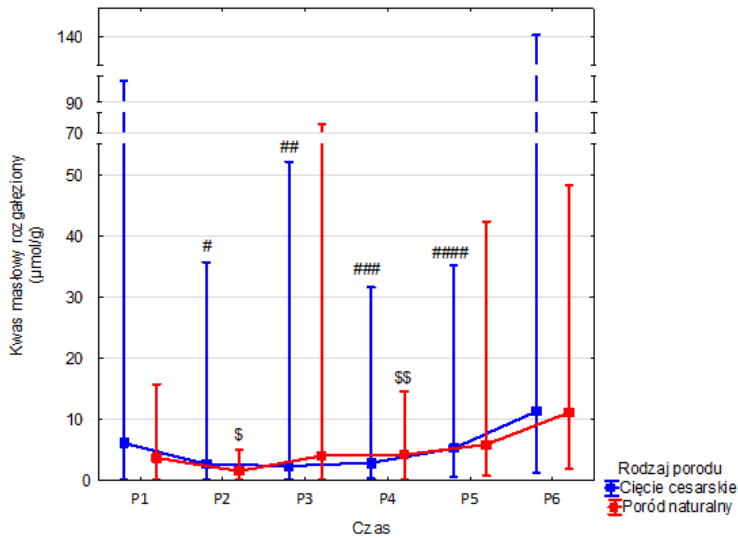
Tabela 15. Wpływ rodzaju porodu na stężenie krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych w poszczególnych punktach czasowych ($\mu\text{mol/g}$), mediana (zakres)

| | Rodzaj porodu | | |
|---|----------------------|----------------------|-------------|
| | Cesarskie cięcie | Poród siłami natury | p/r |
| Kwas octowy w smółce | n=13 | n=7 | 0.393/0.19 |
| | 96.7(19.01-393.52) | 65.11(12.43-320.53) | |
| Kwas octowy w 7 dobie | n=20 | n=11 | - |
| | 126.63(61.6-372.42) | 137.9(4.12-430.51) | |
| Kwas octowy w 1 miesiącu | n=25 | n=16 | 0.162/0.22 |
| | 200.3(71.9-466.02) | 169.83(55.13-292.8) | |
| Kwas octowy w 6 miesiącu | n=38 | n=21 | 0.969/0.01 |
| | 215.79(12.56-435.64) | 212.66(41.78-516.45) | |
| Kwas octowy w 12 miesiącu | n=37 | n=19 | 0.344/-0.13 |
| | 223.3(84.61-445.09) | 244.69(55.13-511.2) | |
| Kwas octowy w 24 miesiącu | n=29 | n=16 | 0.234/-0.18 |
| | 202.99(114.7-686.93) | 229.19(159.2-388.07) | |
| Kwas propionowy w smółce | n=13 | n=7 | 0.241/0.27 |
| | 16.78(1.57-234.5) | 7.07(1.97-164.54) | |
| Kwas propionowy w 7 dobie | n=20 | n=11 | 0.381/0.16 |
| | 17.83(4.76-61.74) | 13.72(5.57-29.23) | |
| Kwas propionowy w 1 miesiącu | n=25 | n=16 | 0.968/0.01 |
| | 32.87(6.27-104.39) | 30.72(5.08-106.6) | |
| Kwas propionowy w 6 miesiącu | n=38 | n=21 | 0.796/0.03 |
| | 57.14(5.74-180.7) | 51.06(3.16-210.7) | |
| Kwas propionowy w 12 miesiącu | n=37 | n=19 | 0.066/-0.25 |
| | 66.6(6.09-180.1) | 101.57(2.6-187.6) | |
| Kwas propionowy w 24 miesiącu | n=29 | n=16 | 0.681/-0.06 |
| | 86.11(14.58-285.46) | 94.94(18.47-179.9) | |
| Kwas masłowy rozgałęziony w smółce | n=13 | n=7 | 0.351/0.21 |
| | 6.14(0.24-94.75) | 3.69(0.08-15.71) | |
| Kwas masłowy rozgałęziony w 7 dobie | n=20 | n=11 | 0.049/0.35 |
| | 2.68(1.40-357.10) | 1.55(0.09-5.06) | |
| Kwas masłowy rozgałęziony w 1 miesiącu | n=25 | n=16 | 0.989/0.00 |
| | 2.37(0.26-52.15) | 4.06(0.19-72.18) | |
| Kwas masłowy rozgałęziony w 6 miesiącu | n=38 | n=21 | 0.700/-0.05 |
| | 2.91(0.33-31.6) | 4.19(0.08-14.57) | |
| Kwas masłowy rozgałęziony w 12 miesiącu | n=37 | n=19 | 0.381/-0.12 |
| | 5.27(0.59-35.19) | 5.91(0.75-42.33) | |
| Kwas masłowy rozgałęziony w 24 miesiącu | n=29 | n=16 | 0.916/-0.02 |
| | 11.3(1.27-140.25) | 11.13(1.88-48.3) | |

| | | | |
|--|------------------------|-----------------------|-------------|
| Kwas masłowy liniowy w smółce | n=13 | n=7 | 0.393/0.19 |
| | 9.31(1.26-191.3) | 8.62(1.2-84) | |
| Kwas masłowy liniowy w 7 dobie | n=20 | n=11 | 0.403/0.15 |
| | 11.43(1.48-195.52) | 7.99(3-60.28) | |
| Kwas masłowy liniowy w 1 miesiącu | n=25 | n=16 | 0.020/0.36 |
| | 37.4(3.61-209) | 8.38(2.19-313.88) | |
| Kwas masłowy liniowy w 6 miesiącu | n=38 | n=21 | 0.199/0.17 |
| | 49.82(5.96-157.39) | 22.27(5.35-222.34) | |
| Kwas masłowy liniowy w 12 miesiącu | n=37 | n=19 | 0.945/-0.01 |
| | 96.77(4.44-333.58) | 93.63(2.54-264.4) | |
| Kwas masłowy liniowy w 24 miesiącu | n=29 | n=16 | 0.431/0.12 |
| | 111.34(14.9-357.45) | 108.81(29.49-202.3) | |
| Suma stężeń kwasu masłowego w smółce | n=13 | n=7 | 0.311/0.23 |
| | 15.9(2.36-192.5) | 12.31(1.7-99.72) | |
| Suma stężeń kwasu masłowego w 7 dobie | n=20 | n=11 | 0.157/0.26 |
| | 15.11(1.62-210.13) | 9.96(3.08-61.34) | |
| Suma stężeń kwasu masłowego w 1 miesiącu | n=25 | n=16 | 0.037/0.32 |
| | 43.88(4.64-210.87) | 13.49(2.37-325.47) | |
| Suma stężeń kwasu masłowego w 6 miesiącu | n=38 | n=21 | 0.240/0.15 |
| | 52.17(9.68-172.87) | 34.78(5.43-229.39) | |
| Suma stężeń kwasu masłowego w 12 miesiącu | n=37 | n=19 | 0.784/-0.04 |
| | 106.84(8.67-341.72) | 105.82(5.15-269.74) | |
| Suma stężeń kwasu masłowego w 24 miesiącu | n=29 | n=16 | 0.341/0.14 |
| | 129.72(17.17-372.79) | 124(47.26-224.65) | |
| Suma wszystkich SCFA w smółce | n=13 | n=7 | 0.311/0.23 |
| | 130.18(29.29-740.77) | 88.99(16.51-497.38) | |
| Suma wszystkich SCFA w 7 dobie | n=20 | n=11 | 0.555/0.11 |
| | 184(78.31-610.02) | 163.94(19.64-507.52) | |
| Suma wszystkich SCFA w 1 miesiącu | n=25 | n=16 | 0.162/0.22 |
| | 280.32(146.2-649.07) | 236.75(67.32-632.65) | |
| Suma wszystkich SCFA w 6 miesiącu | n=38 | n=21 | 0.820/0.03 |
| | 341.07(29.28-580.36) | 311.33(73.71-894.85) | |
| Suma wszystkich SCFA 12 w miesiącu | n=37 | n=19 | 0.460/-0.10 |
| | 420.5(106.56-687.87) | 447(67.32-885.64) | |
| Suma wszystkich SCFA w 24 miesiącu | n=29 | n=16 | 0.769/-0.04 |
| | 447.63(209.65-1163.73) | 468.57(294.97-653.57) | |

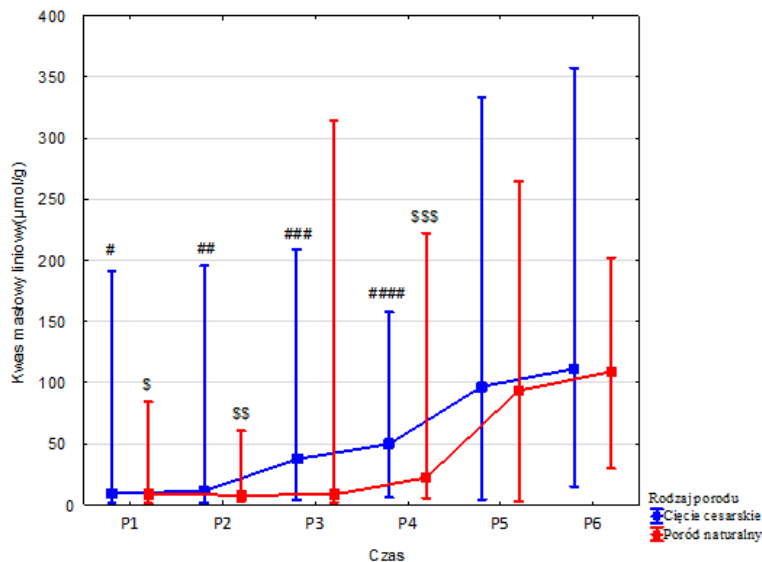
n- liczba próbek, p – istotność statystyczna, r – siła efektu;

Wykres 5. Stężenie kwasu masłowego rozgałęzionego u dzieci urodzonych naturalnie (czerwona linia) lub cięciem cesarskim (niebieska linia) w różnych punktach czasowych



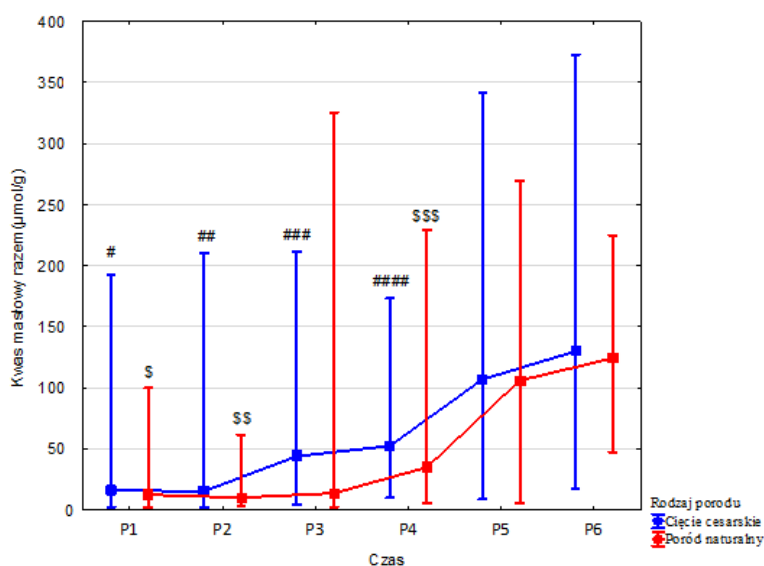
Legenda: Słupki błędów reprezentują zakres. Na wykresie zaprezentowano dodatkowo różnice testem znaków Wilcoxon (# Cięcie cesarskie, \$ Poród naturalny): #,\$ $p < 0.05$ P2 vs P5 and P6; ##: $p < 0.05$ P3 vs P6; \$\$,### $p < 0,05$ P4 vs P6; ##### $p < 0,05$ P5 vs P6;

Wykres 6. Stężenie kwasu masłowego liniowego u dzieci urodzonych naturalnie (czerwona linia) lub cięciem cesarskim (niebieska linia) w różnych punktach czasowych



Legenda: Słupki błędów reprezentują zakres. Na wykresie zaprezentowano dodatkowo różnice testem znaków Wilcoxon (# Cięcie cesarskie , \$ Poród naturalny): #, \$ $p < 0.05$ P1 vs P3, P5 and P6; ##, \$\$: $p < 0.05$ P2 vs P4, P5 and P6; ### $p < 0.05$ P3 vs P4, P5 and P6; ####, \$\$\$ $p < 0.05$ P4 vs P5 and P6;

Wykres 7. Stężenie sumy kwasu masłowego u dzieci urodzonych naturalnie (czerwona linia) lub cięciem cesarskim (niebieska linia) w różnych punktach czasowych



Legenda: Słupki błędów reprezentują zakres. Na wykresie zaprezentowano dodatkowo różnice testem znaków Wilcoxon (# Cięcie cesarskie , \$ Poród naturalny): #, \$ $p < 0.05$ P1 vs P5 and P6; ##, \$\$: $p < 0.05$ P2 vs P4, P5 and P6; ### $p < 0.05$ P3 vs P5 and P6; ####, \$\$\$ $p < 0.05$ P4 vs P5 and P6;

4.4 Wpływ sposobu karmienia na stężenie krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych

Wpływ sposobu karmienia na stężenie SCFA przedstawiono w Tabeli 16. Wykazano, że stężenie kwasu masłowego liniowego u dzieci karmionych sztucznie w porównaniu z dziećmi karmionymi piersią jest istotnie wyższe, a sumy kwasów masłowych na granicy istotności w wieku 12 miesięcy. Również wydalanie kwasu propionowego w 1. miesiącu życia jest większe u dzieci karmionych sztucznie, a różnica jest na granicy istotności ($p=0,059$). Stężenie SCFA jest również wyższe w 12 miesiącu życia u dzieci karmionych sztucznie, ale różnica ta jest na granicy istotności ($p=0,055$).

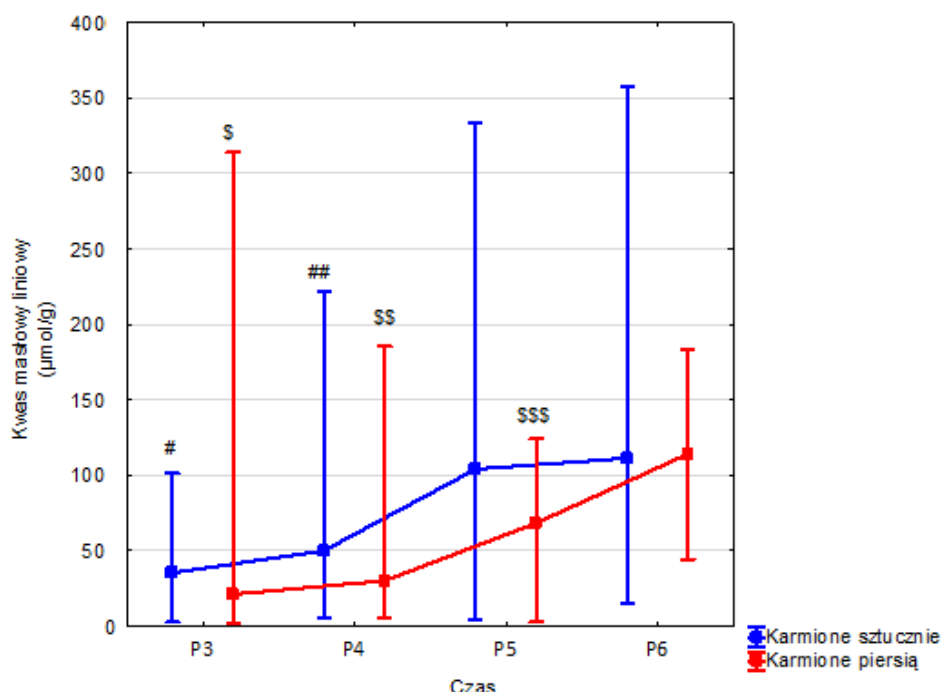
Tabela 16. Wpływ sposobu karmienia na stężenie krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych ($\mu\text{mol/g}$), mediana (zakres)

| | Sposób karmienia | | |
|---|----------------------|----------------------|-------------|
| | Piersią | Sztucznie | p/r |
| Kwas octowy w 1 miesiącu życia | n=30 | n=10 | 0.229/-0.19 |
| | 179.06(55.13-383.75) | 234.74(71.9-466) | |
| Kwas octowy w 6 miesiącu życia | n=26 | n=32 | 0.772/0.04 |
| | 232.15(12.56-435.64) | 212.92(41.78-516.45) | |
| Kwas octowy w 12 miesiącu życia | n=9 | n=46 | 0.183/-0.18 |
| | 1.33(0.2-2.76) | 236.76(84.61-511.2) | |
| Kwas octowy w 24 miesiącu życia | n=2 | n=41 | 0.840/0.03 |
| | 224.86(161.5-288.22) | 207.5(114.7-686.93) | |
| Kwas propionowy w 1 miesiącu życia | n=30 | n=10 | 0.059/-0.30 |
| | 27.65(5.08-104.39) | 56.97(7.59-106.6) | |
| Kwas propionowy w 6 miesiącu życia | n=26 | n=32 | 0.749/-0.04 |
| | 54.56(6.77-210.7) | 56.37(3.16-194.22) | |
| Kwas propionowy w 12 miesiącu życia | n=9 | n=46 | 0.577/-0.08 |
| | 67.68(6.9-152.6) | 91.85(2.6-187.6) | |
| Kwas propionowy w 24 miesiącu życia | n=2 | n=41 | - |
| | 79.89(18.47-141.32) | 86.36(14.58-285.46) | |
| Kwas masłowy rozgałęziony w 1 miesiącu życia | n=30 | n=10 | 0.408/-0.13 |
| | 2.56(0.19-72.18) | 4.61(0.95-30.51) | |
| Kwas masłowy rozgałęziony w 6 miesiącu życia | n=26 | n=32 | 0.784/-0.04 |
| | 3.19(0.08-14.57) | 3.2(1.16-31.6) | |
| Kwas masłowy rozgałęziony w 12 miesiącu życia | n=9 | n=46 | 0.609/-0.07 |
| | 2.75(0.59-22.54) | 5.53(0.67-42.33) | |
| Kwas masłowy rozgałęziony w 24 miesiącu życia | n=2 | n=41 | - |
| | 15.27(2.76-27.77) | 11.3(1.27-140.25) | |
| Kwas masłowy liniowy w 1 miesiącu życia | n=30 | n=10 | 0.767/-0.05 |
| | 21.26(2.19-313.88) | 35.44(2.74-101.59) | |
| Kwas masłowy liniowy w 6 miesiącu życia | n=26 | n=32 | 0.291/-0.14 |
| | 30.21(5.35-185.36) | 50.07(5.6-222.34) | |
| Kwas masłowy liniowy w 12 miesiącu życia | n=9 | n=46 | 0.049/-0.27 |
| | 68.34(2.54-123.9) | 104.07(4.4-333.58) | |
| Kwas masłowy liniowy w 24 miesiącu życia | n=2 | n=41 | - |
| | 114.11(44.49-183.74) | 111.34(14.9-357.45) | |
| Suma kwasu masłowego w 1 miesiącu życia | n=30 | n=10 | 0.585/-0.09 |
| | 26.15(2.37-325.46) | 38.56(7.15-106.76) | |
| Suma kwasu masłowego w 6 miesiącu życia | n=26 | n=32 | 0.277/-0.14 |
| | 35.51(5.42-193.54) | 52.17(8.97-229.39) | |
| Suma kwasu masłowego w 12 miesiącu życia | n=9 | n=46 | 0.052/-0.26 |
| | 69.79(5.28-124.78) | 109.86(5.14-341.71) | |
| Suma kwasu masłowego w 24 miesiącu życia | n=2 | n=41 | - |

| | | | |
|---|-----------------------|------------------------|-------------|
| 24 miesiącu życia | 129.38(47.25-211.5) | 129.72(17.17-372.79) | |
| Suma kwasów tłuszczowych w 1 miesiącu życia | n=30 | n=10 | 0.295/-0.17 |
| | 266.41(67.32-649.06) | 34.02(14.98-621.4) | |
| Suma kwasów tłuszczowych w 6 miesiącu życia | n=26 | n=32 | 0.772/-0.04 |
| | 318.69(29.27-601.42) | 345.02(73.7-894.84) | |
| Suma kwasów tłuszczowych w 12 miesiącu życia | n=9 | n=46 | 0.055/-0.26 |
| | 344.59(67.32-663.59) | 444.79(106.55-885.64) | |
| Suma kwasów tłuszczowych w 24 miesiącu życia | n=2 | n=41 | - |
| | 434.13(353.94-514.32) | 447.63(209.65-1163.73) | |

n- liczba próbek, p – istotność statystyczna, r – siła efektu;

Wykres 8. Stężenie kwasu masłowego liniowego u dzieci karmionych piersią(czerwona linia) lub sztucznie (niebieska linia) w różnych punktach czasowych



Legenda: Słupki błędów reprezentują zakres. Na wykresie zaprezentowano dodatkowo różnice testem znaków Wilcoxon # (karmione sztucznie), \$ (karmione piersią): #,\$ p < 0.05 P3 vs P5 and P6; ##,\$\$: p < 0.05 P4 vs P5 and P6; \$\$\$ p < 0.05 P5 vs P6;

Wpływ sposobu karmienia na stężenie SCFA u dzieci urodzonych siłami natury przedstawia Tabela 17. U dzieci urodzonych siłami natury wykazaliśmy istotnie statystycznie wyższe stężenie kwasu masłowego liniowego (p=0.030, r 0.50), octowego (p=0.008, r 0.6) i sumy wszystkich SCFA (p=0.014, r 0.56) u dzieci w wieku 12 miesięcy, które były karmione sztucznie.

Tabela 17. Wpływ sposobu karmienia na stężenie SCFA u dzieci urodzonych siłami natury (μmol/g), mediana (zakres)

| | Sposób karmienia | | |
|---|-----------------------|-----------------------|-------------|
| | Piersią | Sztucznie | p/r |
| Kwas octowy w 1 miesiącu życia | n=12 | n=4 | 0.431/-0.20 |
| | 159.18(55.12-262.4) | 1857.43(135.51-292.8) | |
| Kwas octowy w 6 miesiącu życia | n=10 | n=11 | 0.699/-0.08 |
| | 202.59(74.82-348.72) | 212.66(41.78-516.45) | |
| Kwas octowy w 12 miesiącu życia | n=5 | n=14 | 0.030/0.50 |
| | 165.76(55.12-249) | 270.39(150.6-511.2) | |
| Kwas octowy w 24 miesiącu życia | n=2 | n=14 | - |
| | 224.85(161.5-288.21) | 229.18(159.2-388.07) | |
| Kwas propionowy w 1 miesiącu życia | n=12 | n=4 | 0.203/-0.32 |
| | 25.56(5.07-84.59) | 55.36(24.44-106.6) | |
| Kwas propionowy w 6 miesiącu życia | n=10 | n=11 | 0.860/0.04 |
| | 54.33(6.76-210.69) | 51.06(3.16-194.21) | |
| Kwas propionowy w 12 miesiącu życia | n=5 | n=14 | 0.105/0.37 |
| | 85.1(6.9-128.2) | 108.4(2.6-187.6) | |
| Kwas propionowy w 24 miesiącu życia | n=2 | n=14 | - |
| | 79.89(18.46-141.31) | 94.93(47.95-179.9) | |
| Kwas masłowy rozgałęziony w 1 miesiącu życia | n=12 | n=4 | 0.671/-0.11 |
| | 3.69(0.18-72.18) | 4.24(1.3-30.5) | |
| Kwas masłowy rozgałęziony w 6 miesiącu życia | n=10 | n=11 | 0.805/0.05 |
| | 4.23(0.07-14.57) | 4.19(1.26-11.22) | |
| Kwas masłowy rozgałęziony w 12 miesiącu życia | n=5 | n=14 | 0.890/0.03 |
| | 7.37(1.45-22.53) | 5.62(0.75-42.33) | |
| Kwas masłowy rozgałęziony w 24 miesiącu życia | n=2 | n=14 | - |
| | 15.26(2.76-27.77) | 11.13(1.87-48.29) | |
| Kwas masłowy liniowy w 1 miesiącu życia | n=12 | n=4 | 0.303/0.26 |
| | 11.19(2.18-313.87) | 5.08(2.74-8.48) | |
| Kwas masłowy liniowy w 6 miesiącu życia | n=10 | n=11 | 0.549/-0.13 |
| | 19.02(5.34-185.35) | 42.32(5.6-222.33) | |
| Kwas masłowy liniowy w 12 miesiącu życia | n=5 | n=14 | 0.008/0.61 |
| | 29.19(2.54-76.8) | 110.29(4.39-264.4) | |
| Kwas masłowy liniowy w 24 miesiącu życia | n=2 | n=14 | - |
| | 114.11(44.49-183.73) | 108.81(29.49-202.3) | |
| Suma wszystkich SCFA w 1 miesiącu | n=12 | n=4 | 0.505/-0.17 |
| | 229.58(69.47-655.32) | 260.34(218.12-423.29) | |
| Suma wszystkich SCFA w 6 miesiącu | n=10 | n=11 | 0.751/-0.07 |
| | 321.77(167.51-613.4) | 391.71(85.79-910.28) | |
| Suma wszystkich SCFA 12 w miesiącu | n=5 | n=14 | 0.014/0.56 |
| | 319.95(69.47-516.73) | 546.34(169.89-912.22) | |
| Suma wszystkich SCFA w 24 miesiącu | n=2 | n=14 | - |
| | 463.52(358.18-568.87) | 505.91(322.78-672.02) | |

n- liczba próbek, p – istotność statystyczna, r – siła efektu;

Wpływ sposobu karmienia na stężenie SCFA u dzieci urodzonych poprzez cięcie cesarskie przedstawia Tabela 18. U dzieci urodzonych poprzez cięcie cesarskie sposób karmienia nie ma istotnie statystycznego wpływu na stężenie SCFA.

Tabela 18. Wpływ sposobu karmienia na stężenie SCFA u dzieci urodzonych poprzez cięcie cesarskie ($\mu\text{mol/g}$), mediana (zakres)

| | Sposób karmienia | | |
|---|-----------------------|------------------------|-------------|
| | Piersią | Sztucznie | p/r |
| Kwas octowy w 1 miesiącu życia | n=18 | n=6 | 0.368/-0.18 |
| | 188.09(96.09-383.74) | 257.25(71.9-466.02) | |
| Kwas octowy w 6 miesiącu życia | n=16 | n=21 | 0.571/0.09 |
| | 247.04(12.55-435.63) | 213.17(62.61-374) | |
| Kwas octowy w 12 miesiącu życia | n=4 | n=32 | 0.940/0.01 |
| | 183.5(169.9-388.8) | 223.76(84.6-445.09) | |
| Kwas octowy w 24 miesiącu życia | n=0 | n=27 | - |
| | 0.00(0.00-0.00) | 202.99(114.7-686.93) | |
| Kwas propionowy w 1 miesiącu życia | n=18 | n=6 | 0.243/-0.24 |
| | 29.07(6.48-104.39) | 66.95(7.59-91.93) | |
| Kwas propionowy w 6 miesiącu życia | n=16 | n=21 | 0.550/-0.10 |
| | 54.56(7.04-163.85) | 58.58(5.73-180.7) | |
| Kwas propionowy w 12 miesiącu życia | n=4 | n=32 | 0.744/0.05 |
| | 58.79(49.58-152.6) | 64.57(6.09-180.1) | |
| Kwas propionowy w 24 miesiącu życia | n=0 | n=27 | - |
| | 0.00(0.00-0.00) | 86.1(14.58-285.45) | |
| Kwas masłowy rozgałęziony w 1 miesiącu życia | n=18 | n=6 | 0.617/-0.10 |
| | 2.12(0.26-52.15) | 4.8(0.94-20.04) | |
| Kwas masłowy rozgałęziony w 6 miesiącu życia | n=16 | n=21 | 0.530/-0.10 |
| | 2.64(0.32-13.97) | 2.81(1.15-31.6) | |
| Kwas masłowy rozgałęziony w 12 miesiącu życia | n=4 | n=32 | 0.302/-0.17 |
| | 1.49(0.59-21.03) | 5.49(0.66-35.19) | |
| Kwas masłowy rozgałęziony w 24 miesiącu życia | n=0 | n=27 | - |
| | 0.00(0.00-0.00) | 11.3(1.26-140.25) | |
| Kwas masłowy liniowy w 1 miesiącu życia | n=18 | n=6 | 0.134/-0.31 |
| | 31.63(3.6-209) | 59.86(27.93-101.58) | |
| Kwas masłowy liniowy w 6 miesiącu życia | n=16 | n=21 | 0.490/-0.11 |
| | 48.02(5.96-140.7) | 50.67(6.87-157.39) | |
| Kwas masłowy liniowy w 12 miesiącu życia | n=4 | n=32 | 0.744/-0.05 |
| | 103.7(10.59-123.9) | 94.34(4.44-333.58) | |
| Kwas masłowy liniowy w 24 miesiącu życia | n=0 | n=27 | - |
| | 0.00(0.00-0.00) | 111.34(14.9-357.45) | |
| Suma wszystkich SCFA w 1 miesiącu | n=18 | n=6 | 0.405/-0.17 |
| | 302.64(162.8-703.15) | 461.35(151.46-631.36) | |
| Suma wszystkich SCFA w 6 miesiącu | n=16 | n=21 | 0.842/-0.03 |
| | 345.29(33.68-555.93) | 362.41(129.47-610.94) | |
| Suma wszystkich SCFA 12 w miesiącu | n=4 | n=32 | 0.706/-0.06 |
| | 358.46(268.03-676.37) | 436.18(115.32-695.23) | |
| Suma wszystkich SCFA w 24 miesiącu | n=0 | n=27 | - |
| | 0.00(0.00-0.00) | 478.21(280.31-1291.24) | |

n- liczba próbek, p – istotność statystyczna, r – siła efektu;

4.5 Wpływ masy ciała dzieci na stężenie krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych

Wpływ urodzeniowej masy ciała na stężenie SCFA u dzieci przedstawiono w Tabeli 19. Porównując dzieci urodzone z masą ciała \geq 85 percentyla z tymi między 15. a 85. percentylem nie wykazaliśmy istotności statystycznej w stężeniach żadnego z badanych kwasów tłuszczowych.

Z uwagi na małą liczbę zebranych próbek stolca od dzieci o urodzeniowej masie ciała poniżej 15. centyla nie porównano stężenia SCFA między grupami o zbyt małej (<15 centyla) i prawidłowej masie ciała (15-85 centyl).

Tabela 19. Wpływ urodzeniowej masy ciała na stężenie SCFA u dzieci ($\mu\text{mol/g}$), mediana (zakres)

| | Urodzeniowa masa ciała | | |
|--|------------------------|----------------------|-------------|
| | ≥ 85 percentyla | 15 -85 percentyl | p/r |
| Kwas octowy w smółce | n=1 | n=3 | - |
| | 328.8(328.8-328.8) | 86(17.6-258.8) | |
| Kwas octowy w 7 dobie | n=2 | n=6 | - |
| | 63.77(4.12-123.42) | 120.9(75.27-372.42) | |
| Kwas octowy w 1 miesiącu | n=4 | n=7 | 0.299/-0.31 |
| | 218.77(71.9-292.8) | 262.4(141.4-383.75) | |
| Kwas octowy w 6 miesiącu | n=6 | n=9 | 0.377/0.23 |
| | 255.4(107.2-360.8) | 200.3(12.56-345.95) | |
| Kwas octowy w 12 miesiącu | n=5 | n=8 | 0.341/-0.26 |
| | 176.7(55.13-511.2) | 237.22(150.6-382.87) | |
| Kwas octowy w 24 miesiącu | n=6 | n=7 | 0.074/-0.50 |
| | 197.06(169.6-233.37) | 288.22(140.6-613.83) | |
| Kwas propionowy w smółce | n=1 | n=3 | - |
| | 234.5(234.5-234.5) | 14.97(1.97-117.6) | |
| Kwas propionowy w 7 dobie | n=2 | n=6 | - |
| | 6.7(5.57-7.83) | 7.7(4.76-44.52) | |
| Kwas propionowy w 1 miesiącu | n=4 | n=7 | 0.925/-0.03 |
| | 57.97(46.38-106.6) | 84.32(23.9-104.39) | |
| Kwas propionowy w 6 miesiącu | n=6 | n=9 | 0.860/0.05 |
| | 63.45(16-210.7) | 61.93(7.04-145.2) | |
| Kwas propionowy w 12 miesiącu | n=5 | n=8 | 0.272/0.30 |
| | 62.54(6.9-153.4) | 46.36(2.6-85.1) | |
| Kwas propionowy w 24 miesiącu | n=6 | n=7 | 0.432/-0.22 |
| | 82.92(22.33-150.63) | 108.24(18.47-285.46) | |
| Kwas masłowy rozgałęziony w smółce | n=1 | n=3 | - |
| | 20.64(20.64-20.64) | 1.2(0.1-6.12) | |
| Kwas masłowy rozgałęziony w 7 dobie | n=2 | n=6 | - |
| | 1.03(0.09-1.97) | 2.56(1.2-14.61) | |
| Kwas masłowy rozgałęziony w 1 miesiącu | n=4 | n=7 | 0.777/-0.09 |
| | 3.28(1.3-5.88) | 4.64(0.57-24.51) | |
| Kwas masłowy rozgałęziony | n=6 | n=9 | 0.953/0.02 |

| | | | |
|--|-----------------------|------------------------|-------------|
| w 6 miesiącu | 3.6(1.98-14.57) | 4.01(1.26-11.47) | |
| Kwas masłowy rozgałęziony w 12 miesiącu | n=5 | n=8 | 0.942/-0.02 |
| | 2.75(0.99-7.67) | 3.79(0.75-7.72) | |
| Kwas masłowy rozgałęziony w 24 miesiącu | n=6 | n=7 | 0.284/-0.30 |
| | 2.19(1.27-31.6) | 12.67(1.7-48.3) | |
| Kwas masłowy liniowy w smółce | n=1 | n=3 | - |
| | 156.82(156.82-156.82) | 5.97(2.69-191.3) | |
| Kwas masłowy liniowy w 7 dobie | n=2 | n=6 | - |
| | 5.49(3-7.99) | 22.71(3.82-195.52) | |
| Kwas masłowy liniowy w 1 miesiącu | n=4 | n=7 | 0.299/-0.31 |
| | 18.21(5.86-116.05) | 101.36(7.77-313.88) | |
| Kwas masłowy liniowy w 6 miesiącu | n=6 | n=9 | 0.860/-0.05 |
| | 34.77(12.44-140.7) | 68.17(6.87-185.36) | |
| Kwas masłowy liniowy w 12 miesiącu | n=5 | n=8 | 0.510/-0.18 |
| | 125.2(2.54-195.1) | 137.7(4.4-242.73) | |
| Kwas masłowy liniowy w 24 miesiącu | n=6 | n=7 | 0.225/-0.34 |
| | 99.44(29.49-160.5) | 141.38(44.49-271.49) | |
| Suma wszystkich SCFA w smółce | n=1 | n=3 | - |
| | 775.04(775.04-775.04) | 121.72(27.13-600.76) | |
| Suma wszystkich SCFA w 7 dobie | n=2 | n=6 | - |
| | 88.6(32.72-144.49) | 190.15(104.31-621.26) | |
| Suma wszystkich SCFA w 1 miesiącu | n=4 | n=7 | 0.156/-0.43 |
| | 352.08(151.47-431.2) | 446.99(345-703.16) | |
| Suma wszystkich SCFA w 6 miesiącu | n=6 | n=9 | 0.596/0.14 |
| | 453.84(204.28-601.7) | 375.78(33.68-613.4) | |
| Suma wszystkich SCFA 12 w miesiącu | n=5 | n=8 | 0.510/-0.18 |
| | 389.27(69.47-887.9) | 434.91(169.9-632.96) | |
| Suma wszystkich SCFA w 24 miesiącu | n=6 | n=7 | 0.175/-0.38 |
| | 439.71(338.21-509.8) | 557.58(358.18-1291.25) | |

n- liczba próbek, p – istotność statystyczna, r – siła efektu;

Wpływ masy ciała w życia badanych punktach czasowych na stężenie SCFA u dzieci przedstawiono w Tabeli 20. Porównując dzieci urodzone z masą ciała ≥ 85 . percentyla z tymi między 15. a 85. percentylem wykazaliśmy istotnie statystycznie wyższe stężenie w tej pierwszej grupie dla kwasu masłowego liniowego ($p=0.037$, $r=0.28$) i sumy stężenia kwasu masłowego ($p=0.047$, $r=0.26$) u dzieci w wieku 6 miesięcy.

Z uwagi na małą liczbę zebranych próbek stolca od dzieci o masie ciała poniżej 15. centyla w danym miesiącu życia nie porównano stężenia SCFA między grupami o zbyt małej (<15. centyla) i prawidłowej masie ciała (15-85 centyl).

Tabela 20. Wpływ masy ciała dzieci w życia w badanych punktach czasowych na stężenie SCFA u dzieci ($\mu\text{mol/g}$), mediana (zakres)

| | Masa ciała w danym miesiącu życia | | |
|---|-----------------------------------|----------------------|-------------|
| | ≥ 85 percentyla | 15 -85 percentyl | p/r |
| Kwas octowy w 1 miesiącu życia | n=2 | n=37 | - |
| | 201.9(141.39-262.4) | 182.21(55.12-466.02) | |
| Kwas octowy w 6 miesiącu życia | n=7 | n=49 | 0.442/0.10 |
| | 240.98(107.2-338.2) | 212.66(12.55-516.45) | |
| Kwas octowy w 12 miesiącu życia | n=7 | n=48 | 0.605/0.07 |
| | 234(205-263) | 223.76(55.12-445.09) | |
| Kwas octowy w 24 miesiącu życia | n=5 | n=40 | 0.459/-0.11 |
| | 182.25(122.18-290.29) | 208.15(114.7-686.93) | |
| Kwas propionowy w 1 miesiącu życia | n=2 | n=37 | - |
| | 89.66(74.94-104.39) | 27.82(5.07-100.9) | |
| Kwas propionowy w 6 miesiącu życia | n=7 | n=49 | 0.442/0.10 |
| | 57.05(30.7-138.6) | 53.44(3.16-210.69) | |
| Kwas propionowy w 12 miesiącu życia | n=7 | n=48 | 0.950/-0.01 |
| | 69.31(2.6-153.4) | 89.87(6.09-187.6) | |
| Kwas propionowy w 24 miesiącu życia | n=5 | n=40 | 0.928/0.01 |
| | 98.96(22.32-169.7) | 86.23(14.58-285.45) | |
| Kwas masłowy rozgałęziony w 1 miesiącu życia | n=2 | n=37 | - |
| | 14.57(4.64-24.51) | 2.37(0.18-72.18) | |
| Kwas masłowy rozgałęziony w 6 miesiącu życia | n=7 | n=49 | 0.346/-0.13 |
| | 2.27(1.26-11.47) | 3.25(0.07-31.6) | |
| Kwas masłowy rozgałęziony w 12 miesiącu życia | n=7 | n=48 | 0.520/-0.09 |
| | 5.26(0.75-9.53) | 5.81(0.59-42.33) | |
| Kwas masłowy rozgałęziony w 24 miesiącu życia | n=5 | n=40 | 0.187/-0.20 |
| | 2.15(1.26-22.36) | 11.7(1.33-140.25) | |
| Kwas masłowy liniowy w 1 miesiącu życia | n=2 | n=37 | - |
| | 75.07(23.75-126.39) | 22.95(2.18-313.87) | |
| Kwas masłowy liniowy w 6 miesiącu życia | n=7 | n=49 | 0.037/0.28 |
| | 68.29(27.21-128.4) | 38.21(5.34-222.33) | |
| Kwas masłowy liniowy w 12 miesiącu życia | n=7 | n=48 | 0.605/-0.07 |
| | 96.77(4.39-195.1) | 92.76(2.54-333.58) | |
| Kwas masłowy liniowy w 24 miesiącu życia | n=5 | n=40 | 0.551/-0.09 |
| | 97.93(63.69-141.38) | 113.2(14.9-357.45) | |
| Suma kwasu masłowego w 1 miesiącu życia | n=2 | n=37 | - |
| | 89.65(28.39-150.9) | 29.48(2.37-325.46) | |
| Suma kwasu masłowego w 6 miesiącu życia | n=7 | n=49 | 0.047/0.26 |
| | 70.57(30.22-129.66) | 45.24(5.42-229.39) | |
| Suma kwasu masłowego w 12 miesiącu życia | n=7 | n=48 | 0.487/-0.09 |
| | 105.09(5.14-202.77) | 108.07(5.28-341.71) | |
| Suma kwasu masłowego w 24 miesiącu życia | n=5 | n=40 | 0.416/-0.12 |
| | 99.85(65.84-154.05) | 138.56(17.17-372.79) | |
| Suma wszystkich SCFA w 1 miesiącu | n=2 | n=37 | - |
| | 381.21(365.73-396.69) | 258.29(67.32-649.06) | |

| | | | |
|---|-----------------------|------------------------|-------------|
| Suma wszystkich SCFA w 6 miesiącu | n=7 | n=49 | 0.334/0.13 |
| | 418.91(186.75-530.02) | 326.06(29.27-894.84) | |
| Suma wszystkich SCFA 12 w miesiącu | n=7 | n=48 | 0.910/-0.02 |
| | 420.49(158.34-867.37) | 435.65(67.32-885.64) | |
| Suma wszystkich SCFA w 24 miesiącu | n=5 | n=40 | 0.240/-0.17 |
| | 334.3(294.96-543.31) | 452.18(209.65-1163.73) | |

n- liczba próbek, p – istotność statystyczna, r – siła efektu;

4.6 Wartości stężenia SCFA w zależności od BMI matek

Wpływ BMI matek przed ciążą na stężenie SCFA u dzieci przedstawiono w Tabeli 21. Porównując dzieci matek z prawidłowym BMI przed ciążą z tymi z niedowagą wykazano istotnie statystycznie wyższe stężenie w tej pierwszej grupie dla kwasu masłowego liniowego w 7. dobie życia oraz 6. miesiącu życia, a także istotnie wyższe stężenie sumy kwasu masłowego w 6. miesiącu życia. Podane zależności zostały zaprezentowane na Wykresie 9 i 10. Porównując dzieci matek z prawidłowym BMI przed ciążą, a tymi z nadwagą wykazano istotnie statystycznie wyższe stężenie w tej pierwszej grupie dla kwasu masłowego liniowego i sumy kwasu masłowego w 6. miesiącu życia. Nie wykryto istotnych statystycznie różnic w stężeniu SCFA pomiędzy grupą matek z prawidłową masą ciała a matkami z otyłością w żadnym punkcie czasowym.

Tabela 21. Wpływ BMI matek przed ciążą na stężenie SCFA u dzieci ($\mu\text{mol/g}$), mediana (zakres)

| | BMI przed ciążą | | |
|----------------------------------|-----------------------|-----------------------|-------------|
| | Prawidłowe | Niedowaga | p/r |
| Kwas octowy w smółce | n=10 | n=1 | - |
| | 77.08(17.6-328.8) | 393.51(393.51-393.51) | |
| Kwas octowy w 7 dobie | n=12 | n=5 | 0.317/-0.24 |
| | 117.41(41.16-372.42) | 163.15(123.42-261.47) | |
| Kwas octowy w 1 miesiącu | n=18 | n=4 | 0.328/-0.21 |
| | 160.26(55.12-342.36) | 202.53(166.07-248.74) | |
| Kwas octowy w 6 miesiącu | n=32 | n=7 | 0.927/-0.01 |
| | 219.63(12.55-516.45) | 235.99(62.61-344.99) | |
| Kwas octowy w 12 miesiącu | n=28 | n=6 | 0.735/-0.06 |
| | 209.53(55.12-511.2) | 253.68(104.7-393.51) | |
| Kwas octowy w 24 miesiącu | n=26 | n=3 | 0.334/-0.18 |
| | 200.89(121.42-686.93) | 256.58(168.75-388.07) | |
| Kwas propionowy w smółce | n=10 | n=1 | - |
| | 13.93(1.57-234.5) | 89.87(89.87-89.87) | |
| Kwas propionowy w 7 dobie | n=12 | n=5 | 0.635/-0.12 |
| | 8.74(4.76-61.74) | 18.72(7.83-24.54) | |
| Kwas propionowy w 1 | n=18 | n=4 | 0.328/0.21 |

| | | | |
|--|----------------------|-----------------------|-------------|
| miesiącu | 27.64(6.9-106.6) | 26.43(6.27-49.9) | |
| Kwas propionowy w 6 miesiącu | n=32 | n=7 | 0.297/0.17 |
| | 65.1(5.73-210.69) | 48.57(19.9-94.35) | |
| Kwas propionowy w 12 miesiącu | n=28 | n=6 | 0.946/0.01 |
| | 82.42(6.9-176.68) | 78.23(33.81-115.4) | |
| Kwas propionowy w 24 miesiącu | n=26 | n=3 | 0.163/0.26 |
| | 89.65(18.46-212) | 47.95(38.32-98.71) | |
| Kwas masłowy rozgałęziony w smółce | n=10 | n=1 | - |
| | 4.91(0.07-94.75) | 10.32(10.32-10.32) | |
| Kwas masłowy rozgałęziony w 7 dobie | n=12 | n=5 | 0.155/0.35 |
| | 1.96(0.4-14.61) | 0.48(0.08-35.71) | |
| Kwas masłowy rozgałęziony w 1 miesiącu | n=18 | n=4 | 0.469/0.15 |
| | 3.1(0.26-72.18) | 1.81(0.24-8.9) | |
| Kwas masłowy rozgałęziony w 6 miesiącu | n=32 | n=7 | 0.728/0.06 |
| | 3.34(1.15-31.6) | 3.13(1.65-13.84) | |
| Kwas masłowy rozgałęziony w 12 miesiącu | n=28 | n=6 | 0.456/0.13 |
| | 6.04(0.79-35.19) | 5.46(0.66-10.32) | |
| Kwas masłowy rozgałęziony w 24 miesiącu | n=26 | n=3 | 0.591/-0.10 |
| | 9.71(1.33-31.6) | 13.07(12.1-15.24) | |
| Kwas masłowy liniowy w smółce | n=10 | n=1 | - |
| | 7.2(1.26-191.3) | 143.92(143.92-143.92) | |
| Kwas masłowy liniowy w 7 dobie | n=12 | n=5 | 0.023/0.55 |
| | 11.43(3.81-195.52) | 6.52(2.99-8.59) | |
| Kwas masłowy liniowy w 1 miesiącu | n=18 | n=4 | 0.136/0.32 |
| | 30.17(2.54-209) | 8.1(2.73-11.53) | |
| Kwas masłowy liniowy w 6 miesiącu | n=32 | n=7 | 0.014/0.40 |
| | 50.24(5.6-222.33) | 13.59(8.39-52.37) | |
| Kwas masłowy liniowy w 12 miesiącu | n=28 | n=6 | 0.429/-0.14 |
| | 84.03(2.54-333.58) | 95.6(40.87-218.37) | |
| Kwas masłowy liniowy w 24 miesiącu | n=26 | n=3 | 0.971/-0.01 |
| | 113.2(29.49-357.45) | 126.39(72.95-202.3) | |
| Suma stężeń kwasu masłowego w smółce | n=10 | n=1 | - |
| | 12.21(2.36-192.5) | 154.25(154.25-154.25) | |
| Suma stężeń kwasu masłowego w 7 dobie | n=12 | n=5 | 0.082/0.42 |
| | 13.55(5.76-210.13) | 7.12(3.08-41.4) | |
| Suma stężeń kwasu masłowego w 1 miesiącu | n=18 | n=4 | 0.067/0.39 |
| | 31.49(4.63-210.86) | 9.91(2.97-20.44) | |
| Suma stężeń kwasu masłowego w 6 miesiącu | n=32 | n=7 | 0.011/0.41 |
| | 59.74(9.68-229.39) | 18.56(11.52-55.62) | |
| Suma stężeń kwasu masłowego w 12 miesiącu | n=28 | n=6 | 0.456/-0.13 |
| | 90.99(5.28-341.71) | 98.44(41.68-224.28) | |
| Suma stężeń kwasu masłowego w 24 miesiącu | n=26 | n=3 | 0.971/0.01 |
| | 135.92(47.25-372.79) | 138.49(86.02-217.54) | |
| Suma wszystkich SCFA w smółce | n=10 | n=1 | - |
| | 102.5(22.36-740.77) | 637.63(637.63-637.63) | |
| Suma wszystkich SCFA w 7 | n=12 | n=5 | 0.562/-0.14 |

| | | | |
|--|------------------------|-----------------------|-------------|
| dobie | 139.31(19.64-610.01) | 184.78(134.33-293.14) | |
| Suma wszystkich SCFA w 1 miesiącu | n=18 | n=4 | 0.831/0.05 |
| | 254.95(67.32-649.06) | 255.74(185.02-275.67) | |
| Suma wszystkich SCFA w 6 miesiącu | n=32 | n=7 | 0.390/0.14 |
| | 349.7(29.27-894.84) | 340.54(123.94-467.36) | |
| Suma wszystkich SCFA 12 w miesiącu | n=28 | n=6 | 0.804/-0.04 |
| | 395.25(67.32-867.37) | 435.65(212.98-637.63) | |
| Suma wszystkich SCFA w 24 miesiącu | n=26 | n=3 | 0.914/-0.02 |
| | 477.93(283.79-1062.14) | 433.41(353.48-653.56) | |
| | Prawidłowe | Nadwaga | p/r |
| Kwas octowy w smółce | n=10 | n=5 | 0.759/0.08 |
| | 77.08(17.6-328.8) | 90.97(12.42-166.5) | |
| Kwas octowy w 7 dobie | n=12 | n=8 | 0.847/-0.04 |
| | 117.41(4.11-372.42) | 141.72(32.24-430.51) | |
| Kwas octowy w 1 miesiącu | n=18 | n=9 | 0.368/-0.17 |
| | 160.26(55.12-342.36) | 250.84(113.5-383.74) | |
| Kwas octowy w 6 miesiącu | n=32 | n=11 | 0.568/0.09 |
| | 219.63(12.55-516.45) | 208.5(105.12-305.93) | |
| Kwas octowy w 12 miesiącu | n=28 | n=14 | 0.386/-0.13 |
| | 209.53(55.12-511.2) | 247.18(84.6-393.51) | |
| Kwas octowy w 24 miesiącu | n=26 | n=7 | 0.140/-0.26 |
| | 200.89(121.42-686.93) | 239.01(164.96-613.82) | |
| Kwas propionowy w smółce | n=10 | n=5 | 0.854/0.05 |
| | 13.93(1.57-234.5) | 12.17(2.37-46.28) | |
| Kwas propionowy w 7 dobie | n=12 | n=8 | 0.616/-0.11 |
| | 8.74(4.76-61.74) | 15.04(5.07-52.7) | |
| Kwas propionowy w 1 miesiącu | n=18 | n=9 | 0.589/0.10 |
| | 27.64(6.9-106.6) | 24.44(5.07-91.93) | |
| Kwas propionowy w 6 miesiącu | n=32 | n=11 | 0.136/0.23 |
| | 65.1(5.73-210.69) | 32.1(3.16-194.21) | |
| Kwas propionowy w 12 miesiącu | n=28 | n=14 | 0.431/-0.12 |
| | 82.42(6.9-176.68) | 96.3(6.09-180.1) | |
| Kwas propionowy w 24 miesiącu | n=26 | n=7 | 0.261/-0.20 |
| | 89.65(18.46-212) | 116.4(60.46-285.45) | |
| Kwas masłowy rozgałęziony w smółce | n=10 | n=5 | 0.854/-0.05 |
| | 4.91(0.07-94.75) | 6.74(0.5-9.83) | |
| Kwas masłowy rozgałęziony w 7 dobie | n=12 | n=8 | 0.787/-0.06 |
| | 1.96(0.4-14.61) | 1.89(0.55-5.25) | |
| Kwas masłowy rozgałęziony w 1 miesiącu | n=18 | n=9 | 0.817/0.04 |
| | 3.1(0.26-72.18) | 1.87(0.18-52.15) | |
| Kwas masłowy rozgałęziony w 6 miesiącu | n=32 | n=11 | 0.168/0.21 |
| | 3.34(1.15-31.6) | 1.66(0.07-11.47) | |
| Kwas masłowy rozgałęziony w 12 miesiącu | n=28 | n=14 | 0.779/-0.04 |
| | 6.04(0.79-35.19) | 5.76(0.59-42.33) | |
| Kwas masłowy rozgałęziony w 24 miesiącu | n=26 | n=7 | 0.982/0.00 |
| | 9.71(1.33-31.6) | 9.72(1.92-28.67) | |

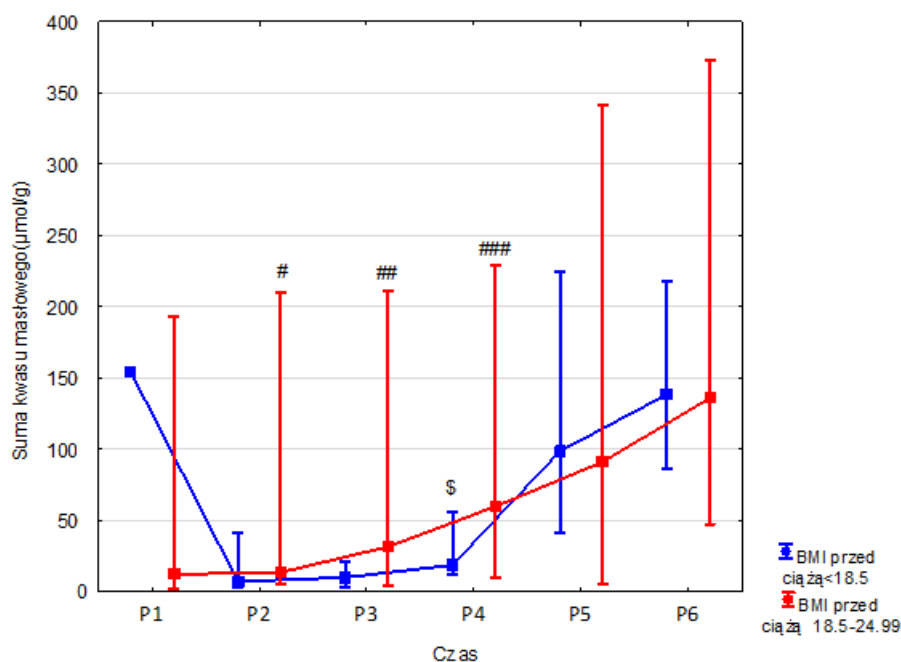
| | | | |
|---|------------------------|------------------------|-------------|
| Kwas masłowy liniowy w smółce | n=10 | n=5 | 0.951/-0.02 |
| | 7.2(1.26-191.3) | 10.07(1.19-28.39) | |
| Kwas masłowy liniowy w 7 dobie | n=12 | n=8 | 0.847/-0.04 |
| | 11.43(3.81-195.52) | 11.76(5.99-59.59) | |
| Kwas masłowy liniowy w 1 miesiącu | n=18 | n=9 | 0.190/0.25 |
| | 30.17(2.54-209) | 5.29(2.18-156.47) | |
| Kwas masłowy liniowy w 6 miesiącu | n=32 | n=11 | 0.004/0.44 |
| | 50.24(5.6-222.33) | 16.38(5.34-82.56) | |
| Kwas masłowy liniowy w 12 miesiącu | n=28 | n=14 | 0.146/-0.22 |
| | 84.03(2.54-333.58) | 122.75(6.29-236.87) | |
| Kwas masłowy liniowy w 24 miesiącu | n=26 | n=7 | 0.582/0.10 |
| | 113.2(29.49-357.45) | 134.6(44.34-235.77) | |
| Suma stężeń kwasu masłowego w smółce | n=10 | n=5 | 0.951/0.02 |
| | 12.21(2.36-192.5) | 16.81(1.7-36.29) | |
| Suma stężeń kwasu masłowego w 7 dobie | n=12 | n=8 | 0.616/-0.11 |
| | 13.55(5.76-210.13) | 16.3(7.28-61.34) | |
| Suma stężeń kwasu masłowego w 1 miesiącu | n=18 | n=9 | 0.662/0.08 |
| | 31.49(4.63-210.86) | 33.25(2.37-170.41) | |
| Suma stężeń kwasu masłowego w 6 miesiącu | n=32 | n=11 | 0.002/0.48 |
| | 59.74(9.68-229.39) | 17.37(5.42-94.04) | |
| Suma stężeń kwasu masłowego w 12 miesiącu | n=28 | n=14 | 0.112/-0.24 |
| | 90.99(5.28-341.71) | 130.37(15.86-239.63) | |
| Suma stężeń kwasu masłowego w 24 miesiącu | n=26 | n=7 | 0.613/0.09 |
| | 135.92(47.25-372.79) | 138.62(54.06-264.44) | |
| Suma wszystkich SCFA w smółce | n=10 | n=5 | 0.759/0.08 |
| | 102.5(22.36-740.77) | 126.81(16.5-247.14) | |
| Suma wszystkich SCFA w 7 dobie | n=12 | n=8 | 0.728/-0.08 |
| | 139.31(19.64-610.01) | 186.36(54.97-507.52) | |
| Suma wszystkich SCFA w 1 miesiącu | n=18 | n=9 | 0.625/-0.09 |
| | 254.95(67.32-649.06) | 258.29(139.93-492.21) | |
| Suma wszystkich SCFA w 6 miesiącu | n=32 | n=11 | 0.152/0.22 |
| | 349.7(29.27-894.84) | 280.97(125.09-488.15) | |
| Suma wszystkich SCFA 12 w miesiącu | n=28 | n=14 | 0.317/-0.15 |
| | 395.25(67.32-867.37) | 518.04(106.55-663.59) | |
| Suma wszystkich SCFA w 24 miesiącu | n=26 | n=7 | 0.552/-0.10 |
| | 477.93(283.79-1062.14) | 498.42(312.87-1163.73) | |
| | Prawidłowe | Otyłość | p/r |
| Kwas octowy w smółce | n=10 | n=3 | 0.673/-0.12 |
| | 77.08(17.6-328.8) | 96.69(67.33-259.36) | |
| Kwas octowy w 7 dobie | n=12 | n=5 | 0.874/0.04 |
| | 117.41(4.11-372.42) | 129.26(69.61-264.67) | |
| Kwas octowy w 1 miesiącu | n=18 | n=8 | 0.598/-0.10 |
| | 160.26(55.12-342.36) | 199.24(71.9-466.02) | |
| Kwas octowy w 6 miesiącu | n=32 | n=6 | 0.617/-0.08 |
| | 219.63(12.55-516.45) | 252.41(169.2-345.95) | |
| Kwas octowy w 12 miesiącu | n=28 | n=5 | 0.259/-0.20 |

| | | | |
|---|-----------------------|----------------------|-------------|
| | 209.53(55.12-511.2) | 249(182.3-428.3) | |
| Kwas octowy w 24 miesiącu | n=26 | n=7 | 0.582/0.10 |
| | 200.89(121.42-686.93) | 212.5(122.18-233.39) | |
| Kwas propionowy w smółce | n=10 | n=3 | 0.800/-0.07 |
| | 13.93(1.57-234.5) | 17.58(7.83-73.97) | |
| Kwas propionowy w 7 dobie | n=12 | n=5 | 0.188/-0.32 |
| | 8.74(4.76-61.74) | 16.27(13.72-52.27) | |
| Kwas propionowy w 1 miesiącu | n=18 | n=8 | 0.331/-0.19 |
| | 27.64(6.9-106.6) | 60.62(10.7-84.59) | |
| Kwas propionowy w 6 miesiącu | n=32 | n=6 | 0.645/0.07 |
| | 65.1(5.73-210.69) | 49.32(29.42-180.7) | |
| Kwas propionowy w 12 miesiącu | n=28 | n=5 | 0.530/-0.11 |
| | 82.42(6.9-176.68) | 68.03(45.51-187.6) | |
| Kwas propionowy w 24 miesiącu | n=26 | n=7 | 0.390/0.15 |
| | 89.65(18.46-212) | 75.14(14.58-169.7) | |
| Kwas masłowy rozgałęziony w smółce | n=10 | n=3 | 0.933/0.02 |
| | 4.91(0.07-94.75) | 1.9(0.24-15.7) | |
| Kwas masłowy rozgałęziony w 7 dobie | n=12 | n=5 | 0.082/-0.42 |
| | 1.96(0.4-14.61) | 6.46(1.55-17.24) | |
| Kwas masłowy rozgałęziony w 1 miesiącu | n=18 | n=8 | 0.487/-0.14 |
| | 3.1(0.26-72.18) | 4.8 (0.74-20.04) | |
| Kwas masłowy rozgałęziony w 6 miesiącu | n=32 | n=6 | 0.271/-0.18 |
| | 3.34(1.15-31.6) | 6.16(1.58-20.66) | |
| Kwas masłowy rozgałęziony w 12 miesiącu | n=28 | n=5 | 0.900/-0.02 |
| | 6.04(0.79-35.19) | 5.34(1.45-21.03) | |
| Kwas masłowy rozgałęziony w 24 miesiącu | n=26 | n=7 | 0.676/-0.07 |
| | 9.71(1.33-31.6) | 13.95(1.26-140.25) | |
| Kwas masłowy liniowy w smółce | n=10 | n=3 | 0.272/-0.30 |
| | 7.2(1.26-191.3) | 13.99(9.3-84.01) | |
| Kwas masłowy liniowy w 7 dobie | n=12 | n=5 | 0.958/0.01 |
| | 11.43(3.81-195.52) | 15.18(6.48-43.68) | |
| Kwas masłowy liniowy w 1 miesiącu | n=18 | n=8 | 0.232/-0.23 |
| | 30.17(2.54-209) | 48.69(11.15-313.87) | |
| Kwas masłowy liniowy w 6 miesiącu | n=32 | n=6 | 0.459/-0.12 |
| | 50.24(5.6-222.33) | 77(16.92-185.35) | |
| Kwas masłowy liniowy w 12 miesiącu | n=28 | n=5 | 0.380/-0.15 |
| | 84.03(2.54-333.58) | 85.8(48.76-264.4) | |
| Kwas masłowy liniowy w 24 miesiącu | n=26 | n=7 | 0.322/0.17 |
| | 113.2(29.49-357.45) | 97.93(45.03-176.35) | |
| Suma stężeń kwasu masłowego w smółce | n=10 | n=3 | 0.933/-0.02 |
| | 12.21(2.36-192.5) | 15.9(9.55-99.72) | |
| Suma stężeń kwasu masłowego w 7 dobie | n=12 | n=5 | 0.874/-0.04 |
| | 13.56(5.77-210.13) | 21.65(9.48-51.7) | |
| Suma stężeń kwasu masłowego w 1 miesiącu | n=18 | n=8 | 0.304/-0.20 |
| | 31.5(46.37-210.87) | 59.49(14.09-325.47) | |
| Suma stężeń kwasu | n=32 | n=6 | 0.368/-0.15 |

| | | | |
|---|------------------------|-----------------------|-------------|
| masłowego w 6 miesiącu | 59.74(9.68-229.39) | 88.13(20-193.55) | |
| Suma stężeń kwasu masłowego w 12 miesiącu | n=28 | n=5 | 0.303/-0.18 |
| | 90.99(5.29-341.72) | 106.84(58.3-269.74) | |
| Suma stężeń kwasu masłowego w 24 miesiącu | n=26 | n=7 | 0.809/0.04 |
| | 135.93(47.26-372.79) | 129.72(54.35-224.65) | |
| Suma wszystkich SCFA w smółce | n=10 | n=3 | 0.800/-0.07 |
| | 102.51(22.36-740.77) | 130.18(84.71-433) | |
| Suma wszystkich SCFA w 7 dobie | n=12 | n=5 | 0.874/0.04 |
| | 139.31(19.64-610.02) | 201.28(94.15-366.5) | |
| Suma wszystkich SCFA w 1 miesiącu | n=18 | n=8 | 0.331/-0.19 |
| | 254.95(67.32-649.07) | 353.73(149.83-632.65) | |
| Suma wszystkich SCFA w 6 miesiącu | n=32 | n=6 | 0.617/-0.08 |
| | 349.71(29.28-894.85) | 381(225.26-601.42) | |
| Suma wszystkich SCFA 12 w miesiącu | n=28 | n=5 | 0.407/-0.14 |
| | 395.25(67.32-867.37) | 447(356.82-885.64) | |
| Suma wszystkich SCFA w 24 miesiącu | n=26 | n=7 | 0.209/0.22 |
| | 477.94(283.79-1062.14) | 428.4(270.29-566.28) | |

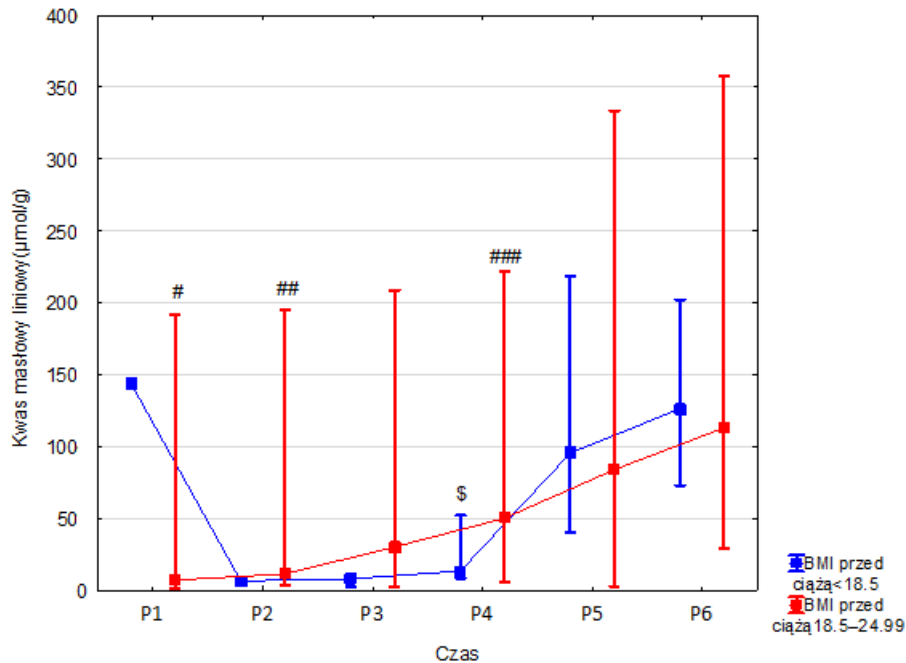
n- liczba próbek, p – istotność statystyczna, r – siła efektu;

Wykres 9. Stężenie sumy kwasu masłowego u dzieci w czasie z uwzględnieniem wpływu BMI matki przed ciążą: BMI przed ciążą 18,5-24,99 (linia czerwona), BMI przed ciążą <18,5 (linia niebieska).



Legenda: Słupki błędów reprezentują zakres. Na wykresie zaprezentowano dodatkowo różnice testem znaków Wilcoxon # (BMI przed ciążą 18.5-24.99), \$ (BMI przed ciążą <18.5): # p < 0.05 P2 vs P5 and P6; ## p<0,05 P3 vs P6; ###,\$ p<0,05 P4 vs P5 and P6;

Wykres 10. Stężenie kwasu masłowego liniowego u dzieci w czasie z uwzględnieniem wpływu BMI matki przed ciążą: BMI przed ciążą 18,5-24,99 (linia czerwona), BMI przed ciążą <18,5 (linia niebieska)



Legenda: Słupki błędów reprezentują zakres. Na wykresie zaprezentowano dodatkowo różnice testem znaków Wilcoxona # (BMI przed ciążą 18.5-24.99), \$ (BMI przed ciążą <18.5): # $p < 0.05$ P1 vs P5; ##: $p < 0.05$ P2 vs P5 and P6; ###,\$ $p < 0,05$ P4 vs P5 and P6;

Wpływ przyrostu masy ciała podczas ciąży na stężenie SCFA u dzieci przedstawiono w Tabeli 22. Dzieci kobiet z prawidłowym przyrostem masy ciała w ciąży mają istotnie wyższe stężenie kwasu masłowego rozgałęzionego, liniowego, sumy stężeń kwasu masłowego oraz sumy wszystkich SCFA w wieku 24 miesięcy w porównaniu z dziećmi kobiet z niewystarczającym lub nadmiernym przyrostem masy ciała. Podane zależności przedstawiono na Wykresie 11, 12 i 13.

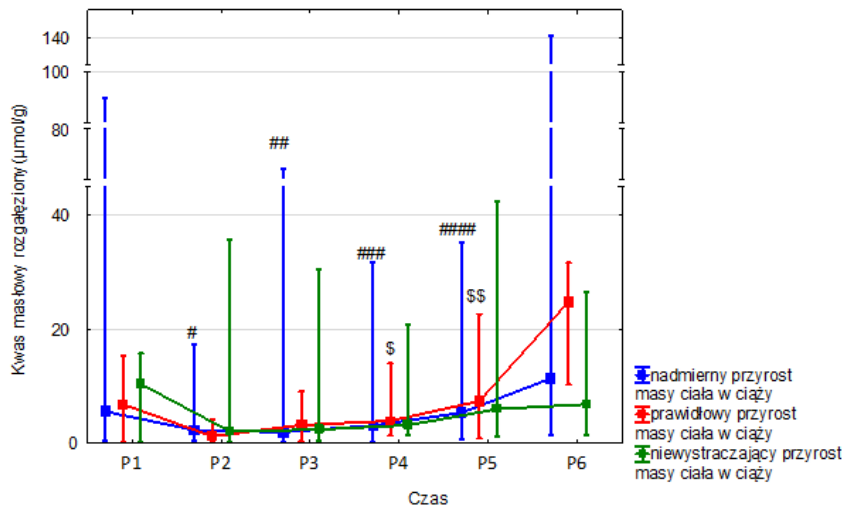
Tabela 22. Wpływ przyrostu masy ciała w ciąży na stężenie SCFA ($\mu\text{mol/g}$), mediana (zakres)

| | Przyrost masy ciała podczas ciąży | | | |
|---|-----------------------------------|----------------------|-----------------------|-------|
| | Niewystarczający | Prawidłowy | Nadmierny | p/r |
| Kwas octowy w smółce | n=3 | n=4 | n=11 | 0.67/ |
| | 259.36(17.6-393.51) | 64.93(32.46-320.53) | 86(12.42-258.8) | 0.047 |
| Kwas octowy w 7 dobie | n=7 | n=4 | n=17 | 0.9/ |
| | 123.99(4.11-430.51) | 133.4(70.95-163.84) | 137.9(32.24-372.42) | 0.008 |
| Kwas octowy w 1 miesiącu | n=9 | n=8 | n=21 | 0.71/ |
| | 166.07(71.9-466.02) | 169.83(55.12-342.36) | 214.03(110.4-383.74) | 0.019 |
| Kwas octowy w 6 miesiącu | n=10 | n=12 | n=33 | 0.98/ |
| | 212.91(169.2-348.72) | 228.57(41.78-374) | 228.29(12.55-516.45) | 0.006 |
| Kwas octowy w 12 miesiącu | n=9 | n=10 | n=33 | 0.73/ |
| | 249(55.12-394.78) | 213.93(125.65-511.2) | 224.23(84.6-445.09) | 0.012 |
| Kwas octowy w 24 miesiącu | n=12 | n=6 | n=25 | 0.88/ |
| | 203.8(140.8-294.35) | 199.56(161.5-243.8) | 228.53(121.42-686.93) | 0.006 |
| Kwas propionowy w smółce | n=3 | n=4 | n=11 | 0.86/ |
| | 73.97(1.96-89.87) | 12.19(2-164.53) | 14.97(1.57-117.6) | 0.017 |
| Kwas propionowy w 7 dobie | n=7 | n=4 | n=17 | 0.28/ |
| | 16.27(5.57-33.2) | 24.62(13.72-61.74) | 10.98(4.76-52.7) | 0.094 |
| Kwas propionowy w 1 miesiącu | n=9 | n=8 | n=21 | 0.75/ |
| | 48.44(6.27-106.6) | 23.98(6.9-91.93) | 30.68(5.07-104.39) | 0.015 |
| Kwas propionowy w 6 miesiącu | n=10 | n=12 | n=33 | 0.91/ |
| | 68.66(3.16-210.69) | 49.6(9.12-194.21) | 54.7(5.73-180.7) | 0.003 |
| Kwas propionowy w 12 miesiącu | n=9 | n=10 | n=33 | 0.08/ |
| | 89.87(6.9-148.06) | 100.19(15.38-187.6) | 62.54(6.09-180.1) | 0.098 |
| Kwas propionowy w 24 miesiącu | n=12 | n=6 | n=25 | 0.11/ |
| | 78.59(18.46-116.4) | 95.25(66.59-150.62) | 98.96(14.58-285.45) | 0.106 |
| Kwas masłowy rozgałęziony w smółce | n=3 | n=4 | n=11 | 0.78/ |
| | 10.32(0.1-15.7) | 6.75(0.07-15.18) | 5.49(0.24-94.75) | 0.029 |
| Kwas masłowy rozgałęziony w 7 dobie | n=7 | n=4 | n=17 | 0.4/ |
| | 1.97(0.11-35.71) | 1.13(0.43-4.02) | 2.21(0.4-17.24) | 0.067 |
| Kwas masłowy rozgałęziony w 1 miesiącu | n=9 | n=8 | n=21 | 0.96/ |
| | 2.31(0.24-30.5) | 3.1(0.26-8.99) | 1.87(0.18-72.18) | 0.002 |
| Kwas masłowy rozgałęziony w 6 miesiącu | n=10 | n=12 | n=33 | 0.31/ |
| | 3.08(1.3-20.66) | 3.84(1.24-13.97) | 3.01(0.07-31.6) | 0.044 |
| Kwas masłowy rozgałęziony w 12 miesiącu | n=9 | n=10 | n=33 | 0.59/ |
| | 5.91(0.98-42.33) | 7.31(0.8-22.53) | 5.26(0.59-35.19) | 0.021 |
| Kwas masłowy rozgałęziony w 24 miesiącu | n=12 | n=6 | n=25 | 0.02/ |
| | 6.74(1.26-26.4) | 24.77(10.21-31.6) | 11.3(1.33-140.25) | 0.185 |
| Kwas masłowy liniowy w smółce | n=3 | n=4 | n=11 | 0.66/ |
| | 84.01(2.69-143.92) | 8.53(5.02-13.82) | 9.3(1.19-191.3) | 0.049 |
| Kwas masłowy liniowy w 7 dobie | n=7 | n=4 | n=17 | 0.32/ |
| | 6.52(3.81-134.24) | 11.56(7.93-24.7) | 11.83(5.94-195.52) | 0.084 |

| | | | | |
|--|-----------------------|-----------------------|------------------------|----------------|
| Kwas masłowy liniowy w 1 miesiącu | n=9 | n=8 | n=21 | 0.7/ 0.019 |
| | 12.5(2.73-116.05) | 22.83(2.54-90.43) | 22.95(2.18-31.387) | |
| Kwas masłowy liniowy w 6 miesiącu | n=10 | n=12 | n=33 | 0.89/ 0.004 |
| | 34.57(7.67-140.7) | 49.81(5.6-97.66) | 38.21(5.34-222.33) | |
| Kwas masłowy liniowy w 12 miesiącu | n=9 | n=10 | n=33 | 0.78/ 0.01 |
| | 96.77(2.54-329.04) | 72.67(25.23-264.4) | 105.13(4.44-333.58) | |
| Kwas masłowy liniowy w 24 miesiącu | n=12 | n=6 | n=25 | 0.05/ 0.146 |
| | 80.98(29.49-160.5) | 191.43(54.39-357.45) | 134.6(44.34-314.01) | |
| Suma stężeń kwasu masłowego w smółce | n=3 | n=4 | n=11 | 0.73/ 0.037 |
| | 99.71(2.79-154.25) | 17.96(5.1-23.65) | 12.11(1.7-192.5) | |
| Suma stężeń kwasu masłowego w 7 dobie | n=7 | n=4 | n=17 | 0.79/ 0.018 |
| | 11.42(5.76-146.08) | 13.79(9.48-25.41) | 16.57(7.14-210.13) | |
| Suma stężeń kwasu masłowego w 1 miesiącu | n=9 | n=8 | n=21 | 0.63/ 0.025 |
| | 29.48(2.97-121.92) | 25.57(4.63-99.42) | 26.98(2.37-325.46) | |
| Suma stężeń kwasu masłowego w 6 miesiącu | n=10 | n=12 | n=33 | 0.88/ 0.005 |
| | 45.88(8.97-142.67) | 53.92(13.14-104.91) | 39.84(5.42-229.39) | |
| Suma stężeń kwasu masłowego w 12 miesiącu | n=9 | n=10 | n=33 | 0.8/ 0.009 |
| | 126.18(5.28-332.39) | 74.77(36.42-269.74) | 110.4(8.66-341.71) | |
| Suma stężeń kwasu masłowego w 24 miesiącu | n=12 | n=6 | n=25 | 0.02/ 0.198 |
| | 86.41(47.25-162.37) | 220.66(76.15-372.79) | 139.42(54.06-330.24) | |
| Suma wszystkich SCFA w smółce | n=3 | n=4 | n=11 | 0.74/ 0.036 |
| | 433.05(22.36-637.63) | 97.56(45.99-497.37) | 113.09(16.5-568.9) | |
| Suma wszystkich SCFA w 7 dobie | n=7 | n=4 | n=17 | 0.89/ 0.009 |
| | 184.78(19.64-507.52) | 181.49(94.15-231.66) | 183.21(54.97-610.01) | |
| Suma wszystkich SCFA w 1 miesiącu | n=9 | n=8 | n=21 | 0.42/ 0.046 |
| | 214.55(149.82-621.4) | 217.44(67.32-475.85) | 284.36(139.93-649.06) | |
| Suma wszystkich SCFA w 6 miesiącu | n=10 | n=12 | n=33 | 0.96/ 0.001 |
| | 340.92(199.34-595.13) | 333.24(73.7-551.35) | 329.09(29.27-894.84) | |
| Suma wszystkich SCFA 12 w miesiącu | n=9 | n=10 | n=33 | 0.66/ 0.016 |
| | 523.65(67.32-637.63) | 388.26(188.92-885.64) | 434.71(106.55-687.87) | |
| Suma wszystkich SCFA w 24 miesiącu | n=12 | n=6 | n=25 | 0.02/ 0.178 |
| | 360.54(270.29-520.16) | 527.02(401.27-633.66) | 482.05(294.96-1163.73) | |

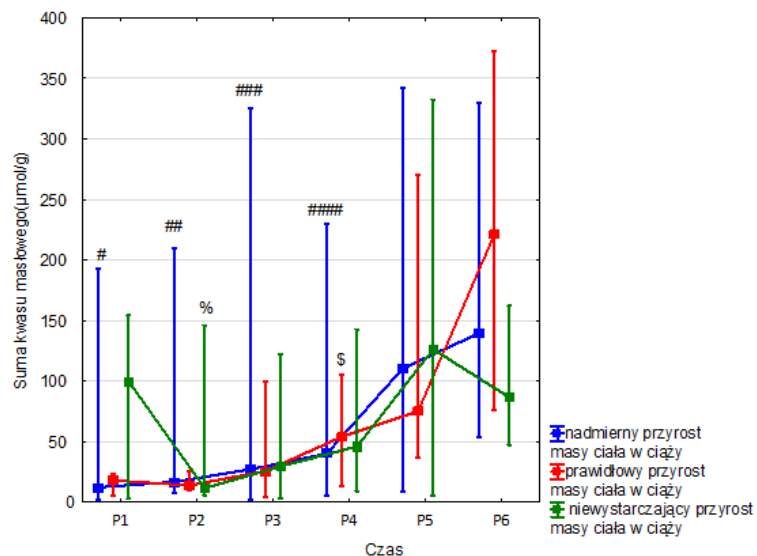
n- liczba próbek, p – istotność statystyczna, r – siła efektu;

Wykres 11. Stężenie kwasu masłowego rozgałęzionego u dzieci w czasie z uwzględnieniem wpływu przyrostu masy ciała w czasie ciąży: nadmierny (linia niebieska), prawidłowy (linia czerwona) lub niewystarczający (linia zielona)



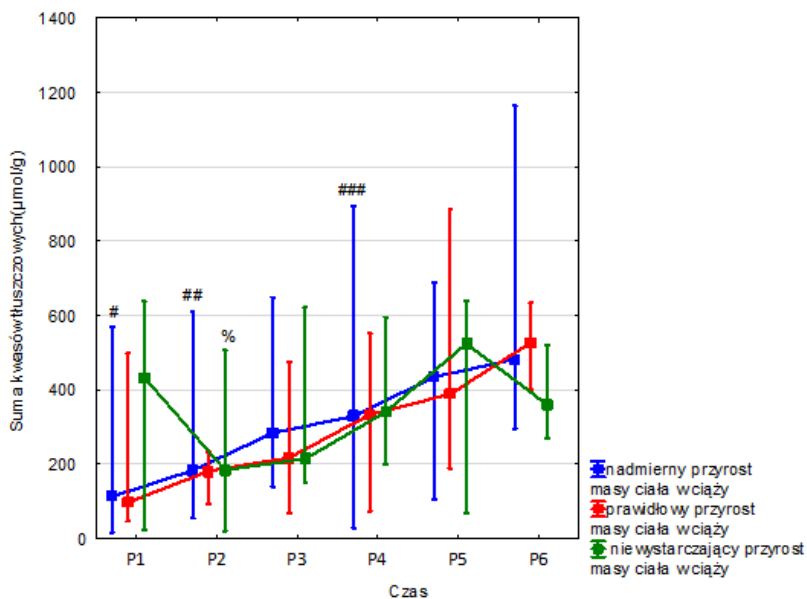
Legenda: Słupki błędów reprezentują zakres. Na wykresie zaprezentowano dodatkowo różnice testem znaków Wilcoxon # (narmienny), \$ (prawidłowy), %(niewystarczający): # $p < 0.05$ P2 vs P6; ## $p < 0.05$ P3 vs P6;###,\$ $p < 0,05$ P4 vs P6; ####,\$\$ $p < 0,05$ P5 vs P6;

Wykres 12. Stężenie sumy kwasu masłowego u dzieci w czasie z uwzględnieniem wpływu przyrostu masy ciała w czasie ciąży: nadmierny (linia niebieska), prawidłowy (linia czerwona) lub niewystarczający (linia zielona)



Legenda: Słupki błędów reprezentują zakres. Na wykresie zaprezentowano dodatkowo różnice testem znaków Wilcoxon # (narmienny), \$ (prawidłowy), %(niewystarczający): # $p < 0.05$ P1 vs P2,P3 and P6; ##,\$ $p < 0.05$ P2 vs ,P4,P5 and P6; ### $p < 0,05$ P3 vs P5; ####,\$ $p < 0,05$ P4 vs P5 and P6;

Wykres 13. Stężenie sumy wszystkich kwasów tłuszczowych u dzieci w czasie z uwzględnieniem wpływu przyrostu masy ciała w czasie ciąży: nadmierny (linia niebieska), prawidłowy (linia czerwona) lub niewystarczający (linia zielona)



Legenda: Słupki błędów reprezentują zakres. Na wykresie zaprezentowano dodatkowo różnice testem znaków Wilcozona # (nadmierne), \$ (prawidłowe), % (niewystarczające): # $p < 0.05$ P1 vs P3,P4,P5 and P6; ##, % $p < 0.05$ P2 vs P3,P4,P5 and P6; ### $p < 0,05$ P4 vs P5

4.7 Wpływ płci dzieci na stężenie krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych

Wpływ płci dzieci na stężenie SCFA przedstawiono w Tabeli 23. Wykazano, że w 24. miesiącu życia u dziewczynek stężenie kwasu octowego było o 20,3% wyższe ($p=0,039$, $r=0,31$) niż u chłopców. Zaobserwowaną zależność przedstawiono na Wykresie 14. Dodatkowo można zauważyć, że płeć nie miała wpływu na dynamikę zmian stężenia SCFA w czasie.

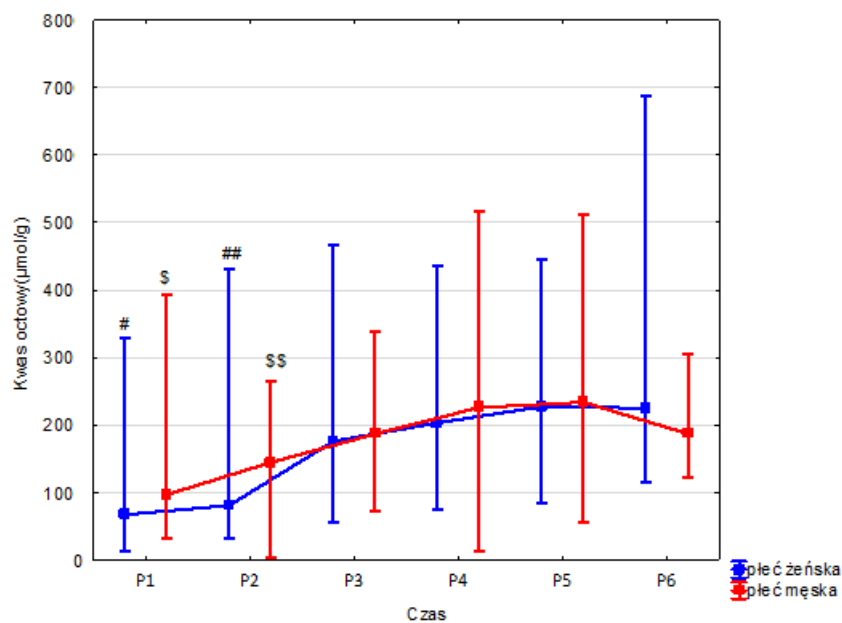
Tabela 23. Wpływ płci dzieci na stężenie SCFA ($\mu\text{mol/g}$), mediana (zakres)

| | Płeć | | |
|---|----------------------|-----------------------|-------------|
| | Żeńska | Męska | p/r |
| Kwas octowy w smółce | n=11 | n=9 | 0.261/-0.25 |
| | 67.33(12.42-328.8) | 96.69(32.46-393.51) | |
| Kwas octowy w 7 dobie | n=14 | n=17 | 0.186/-0.24 |
| | 80.66(32.24-430.51) | 144.5(4.11-264.67) | |
| Kwas octowy w 1 miesiącu | n=19 | n=22 | 0.948/-0.01 |
| | 175.9(55.12-466.02) | 186.62(72.87-337.3) | |
| Kwas octowy w 6 miesiącu | n=24 | n=35 | 0.765/-0.04 |
| | 203.24(74.82-435.63) | 226.1(12.55-516.45) | |
| Kwas octowy w 12 miesiącu | n=26 | n=30 | 0.851/-0.02 |
| | 227.25(84.6-445.09) | 233.6(55.12-511.2) | |
| Kwas octowy w 24 miesiącu | n=23 | n=22 | 0.039/0.31 |
| | 225(114.7-686.93) | 187.01(121.42-304.82) | |
| Kwas propionowy w smółce | n=11 | n=9 | 0.370/-0.20 |
| | 7.83(1.96-234.5) | 16.77(1.57-164.53) | |
| Kwas propionowy w 7 dobie | n=14 | n=17 | 0.984/0.00 |
| | 14.69(5.1-52.7) | 14.71(4.76-61.74) | |
| Kwas propionowy w 1 miesiącu | n=19 | n=22 | 0.560/-0.09 |
| | 30.68(5.07-106.6) | 33.24(6.27-104.39) | |
| Kwas propionowy w 6 miesiącu | n=24 | n=35 | 0.403/-0.11 |
| | 52.74(3.16-180.7) | 61.21(5.73-210.69) | |
| Kwas propionowy w 12 miesiącu | n=26 | n=30 | 0.400/0.11 |
| | 91.85(6.09-187.6) | 73.88(2.6-176.68) | |
| Kwas propionowy w 24 miesiącu | n=23 | n=22 | 0.727/-0.05 |
| | 86.36(18.46-285.45) | 89.53(14.58-212) | |
| Kwas masłowy rozgałęziony w smółce | n=11 | n=9 | 0.295/-0.24 |
| | 5.49(0.07-20.64) | 7.61(1.09-94.75) | |
| Kwas masłowy rozgałęziony w 7 dobie | n=14 | n=17 | 0.246/0.21 |
| | 2.55(0.14-14.61) | 1.2(0.08-35.71) | |
| Kwas masłowy rozgałęziony w 1 miesiącu | n=19 | n=22 | 0.097/-0.26 |
| | 1.58(0.18-30.5) | 4.92(0.24-72.18) | |
| Kwas masłowy rozgałęziony w 6 miesiącu | n=24 | n=35 | 0.345/-0.12 |
| | 2.96(0.32-31.6) | 4.01(0.07-15.47) | |
| Kwas masłowy rozgałęziony w 12 miesiącu | n=26 | n=30 | 0.877/0.02 |
| | 5.52(0.59-42.33) | 5.51(0.66-35.19) | |
| Kwas masłowy rozgałęziony w 24 miesiącu | n=23 | n=22 | 0.087/-0.26 |
| | 6.75(1.26-48.29) | 14.11(1.33-140.25) | |
| Kwas masłowy liniowy w smółce | n=11 | n=9 | 0.456/-0.17 |
| | 5.97(1.19-156.82) | 13.82(1.26-191.3) | |
| Kwas masłowy liniowy w 7 dobie | n=14 | n=17 | 0.444/0.14 |
| | 11.63(1.47-195.52) | 9.99(2.99-60.27) | |
| Kwas masłowy liniowy w 1 miesiącu | n=19 | n=22 | 0.385/-0.14 |
| | 12.5(2.18-313.87) | 30.39(2.73-209) | |
| Kwas masłowy liniowy w 6 miesiącu | n=24 | n=35 | 0.812/0.03 |
| | 48.11(7.67-185.35) | 45.35(5.34-222.33) | |

| | | | |
|--|------------------------|-----------------------|-------------|
| Kwas masłowy liniowy w 12 miesiącu | n=26 | n=30 | 0.678/0.05 |
| | 98.96(4.44-329.04) | 93.03(2.54-333.58) | |
| Kwas masłowy liniowy w 24 miesiącu | n=23 | n=22 | 0.105/0.24 |
| | 141.38(14.9-314.01) | 93.02(29.49-357.45) | |
| Suma stężeń kwasu masłowego w smółce | n=11 | n=9 | 0.201/-0.29 |
| | 11.13(1.7-177.46) | 23.62(2.36-192.5) | |
| Suma stężeń kwasu masłowego w 7 dobie | n=14 | n=17 | 0.399/0.15 |
| | 15.08(1.61-210.13) | 11.61(3.08-60.67) | |
| Suma stężeń kwasu masłowego w 1 miesiącu | n=19 | n=22 | 0.270/-0.17 |
| | 24.36(2.37-325.46) | 42.08(2.97-210.86) | |
| Suma stężeń kwasu masłowego w 6 miesiącu | n=24 | n=35 | 0.982/0.00 |
| | 49.62(8.97-193.54) | 47.71(5.42-229.39) | |
| Suma stężeń kwasu masłowego w 12 miesiącu | n=26 | n=30 | 0.619/0.07 |
| | 109.86(12.68-332.39) | 105.45(5.14-341.71) | |
| Suma stężeń kwasu masłowego w 24 miesiącu | n=23 | n=22 | 0.316/0.15 |
| | 154.05(17.17-330.24) | 116.85(55.89-372.79) | |
| Suma wszystkich SCFA w smółce | n=11 | n=9 | 0.230/-0.27 |
| | 88.99(16.5-740.77) | 130.17(38.59-637.63) | |
| Suma wszystkich SCFA w 7 dobie | n=14 | n=17 | 0.297/-0.19 |
| | 115.39(54.97-610.01) | 194.35(19.64-366.5) | |
| Suma wszystkich SCFA w 1 miesiącu | n=19 | n=22 | 0.727/-0.06 |
| | 258.29(67.32-632.64) | 277.99(131.81-649.06) | |
| Suma wszystkich SCFA w 6 miesiącu | n=24 | n=35 | 0.640/-0.06 |
| | 311.9(183.06-601.42) | 348.74(292.79-894.84) | |
| Suma wszystkich SCFA 12 w miesiącu | n=26 | n=30 | 0.702/0.05 |
| | 427.6(106.55-885.64) | 439.34(67.32-867.37) | |
| Suma wszystkich SCFA w 24 miesiącu | n=23 | n=22 | 0.121/0.23 |
| | 498.42(209.65-1163.73) | 414.83(283.79-747.44) | |

n- liczba próbek, p – istotność statystyczna, r – siła efektu;

Wykres 14. Stężenie kwasu octowego u dzieci w czasie w zależności od płci: chłopcy (linia czerwona), dziewczynki (linia niebieska)



Legenda: Słupki błędów reprezentują zakres. Na wykresie zaprezentowano dodatkowo różnice testem znaków Wilcoxona # (żeńska), \$ (męska): #,\$ $p < 0,05$ P1 vs P4,P5 and P6; ##,\$\$ $p < 0,05$ P2 vs P4,P5 and P6;

5. DYSKUSJA

Niniejsza rozprawa doktorska jest badaniem mającym na celu analizę SCFA w próbkach kału zebranych w ciągu pierwszych dwóch lat życia oraz wpływu różnych czynników ze strony matki i dziecka na ich stężenie. Wczesne narażenie na antybiotyki, cesarskie cięcie i karmienie sztuczne mogą zakłócić tworzenie mikrobiomu i niekorzystnie wpłynąć na zdrowie w późniejszym okresie życia (77). W innym badaniu (58), takie czynniki matczyno-płodowe jak: cięcie cesarskie i antybiotykoterapia w ciąży oraz okołoporodowa, a także mniejsza masa urodzeniowa noworodka mogą wpływać na zwiększoną przepuszczalność jelit u noworodków.

Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe są produktami końcowymi fermentacji węglowodanów obecnych w diecie, głównie skrobi i opornej oraz błonnika pokarmowego. Zawartość SCFA w stolcu jest bilansem między ich produkcją przez bakterie jelitowe, wchłanianiem, utylizacją i degradacją w przewodzie pokarmowym. Tylko 5 % z nich jest wydalana z kałem. Ponieważ ze względów etycznych nie oznacza się ich stężenia we krwi, mierząc zawartość w kale można w sposób pośredni określić pulę SCFA w organizmie.

Z uwagi na fakt, że mikroflora jelitowa różni się składem między dziećmi i dorosłymi na różnych etapach życia, również zawartość SCFA w stolcu zmienia się w czasie. W przedstawionej pracy wykazano, że ogólne stężenie SCFA w stolcu wzrastało do 12 miesiąca życia, z wyjątkiem kwasu octowego. W badaniu przeprowadzonym przez Roy i inni również wysunięto takie wnioski. Dodatkowo zaobserwowano, że profil SCFA kształtuje się do 2 roku życia i następnie wygląda jak u osoby dorosłej (78). W badaniu Midtvedt i wsp. oceniono stężenie SCFA u 30 zdrowych dzieci w wieku 0, 1, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21 i 24 miesięcy. Kwasy octowy i propionowy były głównymi krótkołańcuchowymi kwasami tłuszczowymi w 1 i 3 miesiącu życia. Jednak nie wszystkie dzieci osiągnęły typowo dorosły zakres zawartości SCFA w stolcu do końca badania (79). Zwiększające się wraz ze wzrostem dzieci wchłanianie w jelicie oraz miejscowy metabolizm SCFA mogą odpowiadać za stabilizację wydalania SCFA mimo zwiększonej produkcji tych związków przez mikrobiotę.

We wcześniej przeprowadzonym badaniu wśród tej samej grupy dzieci obserwowano dynamiczne zmiany w składzie i potencjale metabolicznym mikrobioty (57). Wykazano również, że proces uszczelnienia bariery jelitowej ma miejsce między 6 i 12 miesiącem życia (58). W tej pracy potwierdzono, że zawartość SCFA w stolcu u dzieci w wieku 1 i 2 lat jest podobna jak u dorosłych. Odkrycie to wskazuje na istotną rolę pierwszych 12 miesięcy życia

w rozwoju funkcji metabolicznej mikrobioty. Należy więc przyjąć, że różne czynniki, zdarzenia występujące w tym krytycznym okresie mogą wpłynąć w sposób trwały na skład i liczebność mikrobioty i jej metabolizm.

Badano wpływ czynników matczyńskich (BMI, antybiotykoterapia w ciąży), okołoporodowych (sposób porodu, antybiotykoterapia w czasie porodu) i ze strony dziecka (masa ciała, dieta) na stężenie krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych w stolcu niemowląt i małych dzieci do 2 roku życia. Wykazano, że najważniejszym z tych czynników była dieta. Znaczenie mleka ludzkiego jako źródła składników odżywczych dla niemowlęcia jest przedmiotem badań od wielu lat. Niesamowity jest fakt, że jego skład odzwierciedla wszystkie potrzeby żywieniowe i fizjologiczne noworodka. Wyłącznie karmienie piersią jest zalecane przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) przez pierwszych 6 miesięcy życia. W wielu publikacjach podkreślane jest jak wiele zalet ma karmienie piersią, między innymi jest związane z niższym ryzykiem infekcji w okresie niemowlęcym, jak również z długoterminowym wpływem na zdrowie- zmniejszonym ryzykiem atopii, cukrzycy i otyłości (80–85).

W pierwszych miesiącach życia karmienie piersią może sprzyjać produkcji SCFA. Nie potwierdziliśmy tej tezy w prezentowanym badaniu. W analizowanej przez nas populacji stwierdzono, że u dzieci karmionych piersią obserwowano narastające wydalanie SCFA przez cały okres badania, czyli do 2 roku życia. U karmionych sztucznie wydalanie SCFA pozostało na tym samym poziomie od 12 miesiąca życia. Może to świadczyć o szybszym dojrzewaniu metabolicznym mikrobioty dzieci karmionych sztucznie. Obserwacje te znajdują częściowe potwierdzenie w przeprowadzonej przy moim współudziale metaanalizie (86) i mogą wynikać z różnego składu mikrobioty dzieci karmionych piersią i karmionych sztucznie (87–92). W kolejnej metaanalizie obejmującej 1825 próbek stolca od 684 niemowląt wykazano, że różnorodność mikrobiomu, jego dojrzałość, ilość Bacteroidetes była większa u niemowląt karmionych sztucznie (93). Podobne wyniki przedstawił w swoim badaniu Wood i wsp. (94).

W przedstawianej pracy u dzieci karmionych mlekiem modyfikowanym obecne jest wyższe stężenie kwasu propionowego w stolcu w 1. miesiącu życia oraz kwasu octowego i masłowego w 12. miesiącu życia. Podobne wyniki przedstawili Edwards i wsp. (95). W badaniu przeprowadzonym u dzieci w wieku 2 i 4 tygodni wykazali większe stężenie kwasów propionowego i masłowego u dzieci karmionych sztucznie w stosunku do tych karmionych wyłącznie piersią. Odmienne wyniki uzyskali Brink i wsp. (80), którzy stwierdzili większe stężenie kwasu masłowego w stolcu niemowląt karmionych piersią w porównaniu z

niemowlętami karmionymi sztucznie. Bridgman i wsp. (96) przeprowadzili badanie analizujące różnice w zawartości krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych w kale u 163 niemowląt w wieku 3-5 miesięcy w zależności od rodzaju karmienia. Wyłączne karmienie piersią w momencie pobierania próbki było związane z mniejszym bezwzględnym stężeniem octanu, maślanu, propionianu oraz izomaślanu, ale względny udział octanu był czterokrotnie większy i był niezależny od szeregu czynników, takich jak rodzaju porodu, okołoporodowe stosowanie antybiotyków, płeć niemowlęcia i BMI matki. Duża względna zawartość octanów w stolcu dzieci karmionych piersią może wynikać z obecności w pokarmie kobiecym oligosacharydów mleka kobiecego (ang. Human Milk Oligosaccharides, HMO) będących prebiotykami dla bakterii jelitowych (81), tym bardziej, że wykazano związek między HMO, mlekiem matki i mikrobiotą jelitową niemowląt (97). W mleku matki znajduje się również laktoferyna, która poprzez wiązanie jonów żelaza, ogranicza do nich dostęp bakteriom (98). Zatem karmienie piersią prowadzi do łagodnych, ale stałych zmian w mikrobiocie w pierwszych dwóch latach życia, a karmienie sztuczne powoduje jej szybsze dojrzewanie.

Mikrobiota jelitowa zmienia się również z chwilą wprowadzenia posiłków uzupełniających (tj. spożywanie pokarmów stałych lub płynów innych niż woda czy mieszanka modyfikowana w wieku 3 miesięcy lub wcześniej) do diety niemowląt. W badaniu Koenig i wsp. [28] stwierdzono, że po wprowadzeniu pokarmów uzupełniających nastąpiła duża zmiana w liczebności mikroflory jelitowej, szczególnie wzrost *Bacteroidetes*, wraz ze wzrostem stężenia SCFA. Ponieważ bakterie te są wyspecjalizowane w rozkładaniu polisacharydów, wprowadzenie węglowodanów pochodzenia roślinnego do diety może bezpośrednio lub pośrednio zwiększyć produkcję SCFAs. Z kolei Differding i wsp. (99) udowodnili, że wczesne, a nie późniejsze wprowadzenie pokarmów uzupełniających zmienia skład mikrobioty jelitowej i prowadzi do zwiększenia stężenia kwasu masłowego w stolcu do 1. roku życia. Wykazali, że za większą produkcję maślanów w 3 i 12 miesiącu życia odpowiada *Bilophila wadsworthia* i *Lachnospiraceae Roseburia*.

Rodzaj porodu jest jednym z najważniejszych czynników, które warunkuje skład mikrobioty jelitowej niemowlęcia w pierwszych miesiącach życia (81). Liczne badania wykazały różnice w różnorodności i/lub składzie mikrobiomu jelitowego noworodka w zależności od rodzaju porodu (9,100–102). Dzieci urodzone przez cesarskie cięcie mają większą częstość występowania alergii, chorób autoimmunizacyjnych, w tym cukrzycy typu 1 i otyłości (9). Wpływ sposobu porodu na zawartość SCFA w kale nie jest jednoznaczny.

W prezentowanej pracy wykazano, że u dzieci urodzonych przez cesarskie cięcie stężenie kwasu masłowego w kale było wyższe do 1. miesiąca życia. Z licznych badań wynika, że dzieci urodzone drogą cięcia cesarskiego mając ograniczone możliwości kontaktu z bakteriami matki posiadają mniej różnorodną mikrobiotę jelitową i mniej liczną populację *Bifidobacterium*, *Bacteroides* i *Lactobacillus* (9,100). Z kolei w innym badaniu wykazano, że niezależnie od sposobu porodu, stopień dojrzewania mikrobioty w ciągu pierwszych 6 miesięcy życia był u dzieci podobny (77). Mueller i wsp. (103) stwierdzili, że cesarskie cięcie może sprzyjać rozwojowi potencjalnych patogenów w 3 i 12 miesiącu życia wraz z wysoką zawartością maślanów w stolcu. Może to wynikać ze zwiększonej ilości bakterii (zwłaszcza *Lachnoclostridium*) produkujących przede wszystkim kwas masłowy, a nie wszystkie pozostałe SCFA (104) lub ze zmniejszonego wchłaniania maślanu przez błonę apikalną kolonocytów, co powoduje nadmierne jego wydalanie w stolcu. Ponieważ wykazano związek między większym wydalaniem maślanu z nadmiernym przyrostem masy ciała (105), z otyłością (75) i złym stanem zdrowia kardiometabolicznego u mężczyzn (73), może to tłumaczyć niekorzystne skutki zdrowotne cesarskiego cięcia.

Obserwowany przez nas wpływ porodu na stężenie SCFA w stolcu może być związany ze złożonością czynników wpływających na metabolizm mikrobioty (106). Ciekawą obserwacją jest brak różnic w stężeniu SCFA pomiędzy grupą dzieci urodzonych przez cesarskie cięcie i karmionych naturalnie i sztucznie. Wynika z tego, że cięcie eliminuje korzystny wpływ karmienia naturalnego na aktywność metaboliczną mikrobioty, chociaż Wu i wsp. (107) zaobserwowali, że karmienie piersią może stabilizować metabolizm SCFA u niemowląt urodzonych przez cięcie cesarskie. Należy również wziąć pod uwagę wpływ wskazań do cięcia cesarskiego na stan mikrobioty noworodków, zwłaszcza że odsetek cięć cesarskich w obserwowanej przez nas kohorcie przekraczał 60%.

W opisywanej pracy badając wpływ antybiotykoterapii kobiet w czasie ciąży na metabolizm mikrobioty stwierdzono zwiększoną zawartość kwasu octowego, propionowego i całkowitego SCFA w smółce dzieci kobiet, które w czasie ciąży przyjmowały antybiotyki. Smółka jest pierwszym stolcem noworodka i oddawana jest zwykle w ciągu pierwszych 1-5 godzin po urodzeniu (108). Zaczyna się tworzyć w przewodzie pokarmowym płodu między 12. a 16. tygodniem ciąży (109) z resztek płynu owodniowego, złuszczonej skóry i przewodu pokarmowego, wydzielin i enzymów przewodu pokarmowego, lanugo, kwasów i soli żółciowych, mukopolisacharydów grup krwi (110) oraz białka (111), cukrów (112) i pierwiastków śladowych (113). Do niedawna uważano, że płód jest sterylny, ale obecność

bakteryjnego DNA w płynie owodniowym (114) świadczy o tym, że aktywność mikrobioty jelitowej i jej metabolity mogą odgrywać rolę w rozwoju płodu. W badaniu na myszach wykazano, że matczyna mikrobiota kształtuje układ odpornościowy potomstwa (115) (bez kolonizacji przewodu pokarmowego płodu), co świadczy o znaczeniu metabolitów bakteryjnych w tym procesie. Zawartość SCFA w smółce sugeruje, że działanie mikroorganizmów w jelicie rozpoczyna się jeszcze przed urodzeniem (116). SCFA mogą także dostawać do płodu przez łożysko, bowiem ich niskie stężenie stwierdzono we krwi matki (117).

Obecność SCFA w smółce zdrowych noworodków potwierdziła w swoim badaniu Rasmussen i wsp. Początkowo niskie stężenie krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych wzrosło znacząco w ciągu pierwszych 4 dni życia (118).

Nie podlega żadnej dyskusji, że stosowanie antybiotyków przez matkę w ciąży lub okołoporodowo może zaburzyć mikrobiom jelitowy niemowląt. W naszej grupie odsetek matek, u których zastosowano antybiotyk w trakcie ciąży wyniósł 30%, a czasie porodu aż 81%. Matki otrzymują okołoporodową profilaktykę antybiotykową jako standardowe leczenie w celu profilaktyki nosicielstwa paciorkowców grupy B (GBS). Odbywa się to zgodnie z rekomendacjami Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczącymi wykrywania nosicielstwa paciorkowców grupy B (GBS) u kobiet w ciąży i zapobiegania zakażeniu noworodków (119). Profilaktyka powinna rozpocząć się po przyjęciu ciężarnej do szpitala, a najczęściej stosowanym lekiem jest ampicylina, która przenika przez łożysko do krążenia płodowego (120).

W prezentowanej pracy u noworodków matek leczonych antybiotykami w czasie ciąży obserwowano zmniejszone wydalanie SCFA w 6. i 24. miesiącu życia i opóźnioną stabilizację wydalania kwasu propionowego. Co ciekawe stosowanie antybiotyków okołoporodowo, uwzględniając poprawkę na sposób porodu, nie wpłynęło na zawartość krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych u dzieci.

W badaniu Kim i wsp. przeprowadzono analizę 83 par matka-dziecko, w której porównano mikroflorę jelitową niemowląt narażonych lub nie na ekspozycję antybiotyków stosowanych u matki w zależności od sposobu porodu. Każda godzina podawania antybiotykoterapii podczas porodu siłami natury powodowała spadek o 7,2% w liczebności *Bifidobacterium* i zwiększenie liczebności *Clostridium* (100). Podobny wzorzec mniejszej liczebności *Actinobacteria* i *Bacteroidetes* oraz nadreprezentacja *Proteobacteria* u niemowląt urodzonych

przez matki, które otrzymywały profilaktykę okołoporodowo została zaobserwowana przez Aloisio i wsp. (121). W badaniu Azad i wsp. oceniano wpływ antybiotykoterapii okołoporodowej na mikrobiotę noworodków. Różnorodność mikrobioty jelitowej niemowląt w 3. miesiącu życia różniła się istotnie w przypadku ekspozycji na antybiotyki, a różnice utrzymywały się do 12. miesiąca życia w przypadku niemowląt urodzonych przez nagłe cięcie cesarskie (122). Aczkolwiek w innym badaniu nie stwierdzono wpływu przyjmowania antybiotyków przez matkę w czasie ciąży na mikrobiotę jelitową niemowląt (123). Mimo tak powszechnie stosowanej antybiotykoterapii okołoporodowej mało jest badań oceniających jej wpływ na syntezę SCFA.

Istnieją doniesienia sugerujące, że metabolizm SCFA może odgrywać znaczącą rolę w rozwoju otyłości. Również prezentowanym badaniu analizowano wpływ BMI matek przed ciążą, wpływ przyrostu masy ciała matek w czasie ciąży oraz masy ciała urodzeniowej na stężenie krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych w stolcach dzieci. U dzieci matek z nadwagą i niedowagą zauważono zmniejszenie stężenia kwasu masłowego w stolcu dzieci pobranym w 6. miesiącu życia. Podobnie większy przyrost masy ciała w ciąży miał związek z mniejszym stężeniem kwasu masłowego i sumy SCFA u dzieci w 24. miesiącu życia. Masa ciała dzieci poniżej 15. centyla w poszczególnych punktach badania wiązała się ze zwiększonym stężeniem kwasu masłowego w 6. miesiącu życia.

Schwartz i wsp. dowiedli, że różnice w stężeniu SCFA w stolcu osób szczupłych, z nadwagą i otyłych były znaczne. Średnie całkowite stężenie SCFA w próbkach kału osób otyłych było o ponad 20% wyższe niż osób szczupłych. Największy wzrost dotyczył propionianu - 41%, a następnie maślanu (124). Inni badacze również wykazali, że otyli dorośli mają wyższe stężenie SCFA w próbkach stolca niż osoby szczupłe (75,125). W badaniu przeprowadzonym na grupie dzieci w wieku 9-11 lat stwierdzono, że w kale pobranym od dzieci z nadwagą i otyłością było niższe stężenie kwasu masłowego w porównaniu z dziećmi z prawidłową masą ciała, a stężenie kwasu propionowego u dzieci otyłych było niższe niż stężenie stwierdzane u dzieci zdrowych. Może to być spowodowane zaburzeniami mikrobioty jelitowej w obrębie okrężnicy, co powoduje mniejszą produkcję lub wyższą absorpcję SCFA przez błonę śluzową (126). Aczkolwiek w badaniu dzieci szwajcarskich, stężenie kwasu masłowego i propionowego było istotnie wyższe w kale dzieci z nadwagą (127).

W badaniu przeprowadzonym na grupie otyłych myszy wykazano, podobnie jak u ludzi, zdecydowaną dominację bakterii z rodzaju *Firmicutes* (60-80% sekwencji) produkujących

kwas masłowy (105). W innej analizie wykazano, że osoby otyłe miały istotnie wyższe stężenie octanu i maślanu w kale niż osoby o prawidłowej masie ciała. W innych badaniach sugeruje się, że otyłość jest związana z dużą zawartością SCFA w kale i małą różnorodnością mikrobiomu (73,75). Na podstawie powyższych publikacji można wysunąć wniosek, że wyższe stężenie maślanu w stolcu może być związane z nadmiernym przyrostem masy ciała. Podobne wnioski wysunęli Kim i wsp. analizując próbki kału od 441 dorosłych osób, w których badano związek pomiędzy stężeniem SCFAs w kale, różnorodnością i składem mikrobioty jelitowej, przepuszczalnością jelit, a wynikami kardiometabolicznymi, w tym otyłością i nadciśnieniem tętniczym (73).

Aczkolwiek nie wszystkie badania potwierdzają związek między bakteriami produkującymi SCFA a przyrostem masy ciała, odnotowano również ich działanie przeciw otyłości (128). Przeprowadzono badanie, które pokazało, że u otyłych myszy suplementacja maślanem prowadziła do wzrostu wrażliwości na insulinę i redukcji tkanki tłuszczowej, więc maślan może zapobiegać i leczyć indukowaną insulinooporność u myszy. Mechanizm działania maślanu związany jest z promocją wydatkowania energii i indukcją funkcji mitochondriów (129). Podobna analiza pokazała, że octan podawany doustnie szczurom przyczyniał się do supresji lipogenezy w wątrobie i do zmniejszenia akumulacji lipidów w tkance tłuszczowej szczurów. U tych, u których zastosowano ten krótkołańcuchowy kwas tłuszczowy było większe tempo zużycia tlenu i mniejszy rozmiar kropli lipidowych w białej i brązowej tkance tłuszczowej. Możliwe jest, że octan wpływa na metabolizm lipidów w mięśniach szkieletowych i tkance tłuszczowej i może działać przeciwko otyłości i związanej z otyłością cukrzycy typu 2. (130). Octan może stymulować wydzielanie leptyny, która uważana jest za hormon sytości, co doprowadza do zmniejszenia apetytu (131). Ponadto suplementacja SCFA prowadziła do utraty wagi i poprawy wrażliwości na insulinę u myszy bez zmiany wzorców żywieniowych lub zwiększenia aktywności fizycznej (132). Badania sugerują, że propionian może odgrywać ważną rolę w regulacji apetytu. Badanie Chambers i wsp. pokazało, że dostarczenie propionianu do jelita grubego powodowało zwiększenie wydzielania peptydu YY (PYY) i peptydu glukagonopodobnego-1 (GLP-1) Dodatkowo propionianu zapobiegał przyrostowi masy ciała u dorosłych ludzi z nadwagą (133), również podaż propionianu do okrężnicy u ludzi zwiększa wrażliwość tkanek na insulinę (134).

W piśmiennictwie jest mało publikacji oceniających wpływ płci dziecku na stężenia SCFA. W naszej grupie wykazano, że w 24. miesiącu życia u dziewczynek stężenie kwasu octowego było o 20,3% wyższe niż u chłopców. W innej analizie oceniającej wpływ stosowania

Lactobacillus paracasei Lpc-37 lub *Bifidobacterium lactis* HN019 udzieli w wieku od 2 do 5 lat nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w stężeniu krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych w kale pomiędzy dziećmi płci męskiej i żeńskiej (135). W badaniu Siigur i wsp. oceniano u 93 zdrowych, dorosłych osób stężenie SCFA w kale, wykazano istotnie statystycznie różnice między płciami w stężeniu tych kwasów. Całkowite stężenie SCFA oraz stężenie trzech głównych kwasów (kwasu octowego, propionowego i n-masłowego) było wyższe u mężczyzn w porównaniu z kobietami (136).

6. WNIOSKI

1. Uzyskane wyniki wskazują na dynamiczne zmiany stężenia SCFA w stolcu dzieci w pierwszym roku życia, po czym następuje stabilizacja i uzyskane stężenie jest zbliżone do wartości obserwowanych u dorosłych, co wskazuje na istotną rolę pierwszych lat życia w rozwoju funkcji metabolicznej mikrobioty.
2. Badane czynniki takie jak przyjmowanie antybiotyków w ciąży, sposób porodu, masa ciała przed ciążą i zmiany masy ciała w ciąży oraz sposób karmienia, masa i płeć dzieci w różny sposób wpływały na profil i stężenie SCFA.
3. Z uwagi na dynamiczne i nie zawsze spójne zmiany aktywności metabolicznej mikrobioty w pierwszych dwóch latach życia ocena funkcjonowania bariery jelitowej w oparciu o stężenie krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych jest niemożliwa.

7. PIŚMIENNICTWO

1. Węgrzyn D, Adamek K, Łoniewska B. Budowa bariery jelitowej. *Pomeranian J Life Sci*. 2017 Sep 29;63(3).
2. Salvo-Romero E, Alonso-Cotoner C, Pardo-Camacho C, Casado-Bedmar M, Vicario M. The intestinal barrier function and its involvement in digestive disease. *Rev Esp enfermedades Dig* [Internet]. 2015 Nov 1 [cited 2023 Mar 19];107(11):686–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26541659/>
3. Martínez C, Vicario M, Ramos L, Lobo B, Mosquera JL, Alonso C, et al. The jejunum of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome shows molecular alterations in the tight junction signaling pathway that are associated with mucosal pathobiology and clinical manifestations. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2012 May [cited 2023 Mar 19];107(5):736–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22415197/>
4. Goulet O. Potential role of the intestinal microbiota in programming health and disease. *Nutr Rev* [Internet]. 2015 [cited 2023 Mar 19];73 Suppl 1:32–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26175488/>
5. Isolauri E. Development of healthy gut microbiota early in life. *J Paediatr Child Health* [Internet]. 2012 Jun [cited 2023 Mar 19];48 Suppl 3(SUPPL. 3):1–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22681492/>
6. Martin-Gallausiaux C, Marinelli L, Blottière HM, Larraufie P, Lapaque N. SCFA: mechanisms and functional importance in the gut. *Proc Nutr Soc* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2023 Mar 19];80(1):37–49. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/proceedings-of-the-nutrition-society/article/scfa-mechanisms-and-functional-importance-in-the-gut/6EC53433CF2A6B17F009D1B333C0BC59>
7. Cryan JF, O’riordan KJ, Cowan CSM, Sandhu K V., Bastiaanssen TFS, Boehme M, et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiol Rev* [Internet]. 2019 [cited 2023 Mar 19];99(4):1877–2013. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31460832/>
8. Malmuthuge N, Griebel PJ, Guan LL. The Gut Microbiome and Its Potential Role in the Development and Function of Newborn Calf Gastrointestinal Tract. *Front Vet Sci* [Internet]. 2015 Sep 23 [cited 2023 Mar 20];2(SEP). Available from: </pmc/articles/PMC4672224/>
9. Walker WA. The importance of appropriate initial bacterial colonization of the intestine in newborn, child, and adult health. *Pediatr Res* [Internet]. 2017;82(3):387–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/pr.2017.111>

10. Stinson LF, Boyce MC, Payne MS, Keelan JA. The not-so-sterile womb: Evidence that the human fetus is exposed to bacteria prior to birth. *Front Microbiol.* 2019;10(JUN):1–15.
11. Collado MC, Rautava S, Aakko J, Isolauri E, Salminen S. Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. *Sci Rep* [Internet]. 2016;6(October 2015):1–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/srep23129>
12. Ardisson AN, De La Cruz DM, Davis-Richardson AG, Rechcigl KT, Li N, Drew JC, et al. Meconium microbiome analysis identifies bacteria correlated with premature birth. *PLoS One* [Internet]. 2014 Mar 10 [cited 2023 Mar 20];9(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24614698/>
13. Urushiyama D, Suda W, Ohnishi E, Araki R, Kiyoshima C, Kurakazu M, et al. Microbiome profile of the amniotic fluid as a predictive biomarker of perinatal outcome. *Sci Reports* 2017 71 [Internet]. 2017 Sep 22 [cited 2023 Mar 20];7(1):1–10. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-017-11699-8>
14. Perez PF, Doré J, Leclerc M, Levenez F, Benyacoub J, Serrant P, et al. Bacterial Imprinting of the Neonatal Immune System: Lessons From Maternal Cells? *Pediatrics* [Internet]. 2007 Mar 1 [cited 2023 Mar 20];119(3):e724–32. Available from: </pediatrics/article/119/3/e724/70418/Bacterial-Imprinting-of-the-Neonatal-Immune-System>
15. C M, L H, A B, A B, A C, S P, et al. Delivery mode impacts newborn gut colonization efficiency. 2020 Jan 29 [cited 2023 Mar 20]; Available from: <https://europepmc.org/article/ppr/ppr110885>
16. Jakobsson HE, Abrahamsson TR, Jenmalm MC, Harris K, Jernberg C, Björkstén B, et al. section t en id nf Co l : Fo r R w ie On ly. 2013;
17. Bäckhed F, Roswall J, Peng Y, Feng Q, Jia H, Kovatcheva-Datchary P, et al. Dynamics and Stabilization of the Human Gut Microbiome during the First Year of Life. *Cell Host Microbe* [Internet]. 2015 May 13 [cited 2023 Mar 20];17(5):690–703. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25974306/>
18. Stewart CJ, Ajami NJ, O'Brien JL, Hutchinson DS, Smith DP, Wong MC, et al. Temporal development of the gut microbiome in early childhood from the TEDDY study. *Nature* [Internet]. 2018 Oct 25 [cited 2023 Mar 20];562(7728):583–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30356187/>
19. Forbes JD, Azad MB, Vehling L, Tun HM, Konya TB, Guttman DS, et al. Association

- of Exposure to Formula in the Hospital and Subsequent Infant Feeding Practices With Gut Microbiota and Risk of Overweight in the First Year of Life. *JAMA Pediatr* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2023 Mar 20];172(7). Available from: [/pmc/articles/PMC6137517/](#)
20. Baumann-Dudenhoeffer AM, D'Souza AW, Tarr PI, Warner BB, Dantas G. Infant diet and maternal gestational weight gain predict early metabolic maturation of gut microbiomes. *Nat Med* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2023 Mar 20];24(12):1822–9. Available from: <https://profiles.wustl.edu/en/publications/infant-diet-and-maternal-gestational-weight-gain-predict-early-me/fingerprints/>
 21. Bugaut M. Occurrence, absorption and metabolism of short chain fatty acids in the digestive tract of mammals. *Comp Biochem Physiol B* [Internet]. 1987 [cited 2023 Mar 20];86(3):439–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3297476/>
 22. Topping DL, Clifton PM. Short-chain fatty acids and human colonic function: Roles of resistant starch and nonstarch polysaccharides [Internet]. Vol. 81, *Physiological Reviews*. American Physiological Society; 2001 [cited 2021 Mar 15]. p. 1031–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11427691/>
 23. Korpela K, Salonen A, Saxen H, Nikkonen A, Peltola V, Jaakkola T, et al. Antibiotics in early life associate with specific gut microbiota signatures in a prospective longitudinal infant cohort. [cited 2023 Mar 20]; Available from: <https://doi.org/10.1038/s41390-020-0761-5>
 24. Soderborg TK, Clark SE, Mulligan CE, Janssen RC, Babcock L, Ir D, et al. The gut microbiota in infants of obese mothers increases inflammation and susceptibility to NAFLD. *Nat Commun* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2023 Mar 20];9(1). Available from: [/pmc/articles/PMC6203757/](#)
 25. Parker A, Fonseca S, Carding SR. Gut microbes and metabolites as modulators of blood-brain barrier integrity and brain health. *Gut Microbes* [Internet]. 2020 Mar 3 [cited 2023 Mar 20];11(2):135. Available from: [/pmc/articles/PMC7053956/](#)
 26. Dalile B, Van Oudenhove L, Vervliet B, Verbeke K. The role of short-chain fatty acids in microbiota–gut–brain communication [Internet]. Vol. 16, *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. Nature Publishing Group; 2019 [cited 2021 Mar 15]. p. 461–78. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41575-019-0157-3>
 27. Ishizawa R, Masuda K, Sakata S, Nakatani A. Effects of different fatty acid chain lengths on fatty acid oxidation-related protein expression levels in rat skeletal muscles. *J Oleo Sci* [Internet]. 2015 Mar 11 [cited 2023 Mar 20];64(4):415–21. Available from:

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25766930/>
28. Wong JMW, De Souza R, Kendall CWC, Emam A, Jenkins DJA. Colonic Health: Fermentation and Short Chain Fatty Acids. 2006;
 29. Schönfeld P, Wojtczak L. Short- and medium-chain fatty acids in energy metabolism: The cellular perspective [Internet]. Vol. 57, *Journal of Lipid Research*. American Society for Biochemistry and Molecular Biology Inc.; 2016 [cited 2021 Mar 15]. p. 943–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27080715/>
 30. Erny D, Hrabě de Angelis AL, Prinz M. Communicating systems in the body: how microbiota and microglia cooperate. *Immunology* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2023 Mar 20];150(1):7. Available from: </pmc/articles/PMC5341501/>
 31. Hoyles L, Snelling T, Umlai U-K, Nicholson JK, Carding R, Glen RC, et al. Microbiome-host systems interactions: Protective effects of propionate upon the blood-brain barrier 2 3. [cited 2023 Mar 20]; Available from: <https://doi.org/10.1101/170548>
 32. Cummings JH, Pomare EW, Branch HWJ, Naylor E, Macfarlane GT. Short chain fatty acids in human large intestine, portal, hepatic and venous blood. 1987 [cited 2023 Mar 20];28:122–3. Available from: <http://gut.bmj.com/>
 33. Bourriaud C, Robins RJ, Martin L, Kozłowski F, Tenailleau E, Cherbut C, et al. Lactate is mainly fermented to butyrate by human intestinal microfloras but inter-individual variation is evident. *J Appl Microbiol* [Internet]. 2005 [cited 2023 Mar 20];99(1):201–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15960680/>
 34. Guilloteau P, Martin L, Eeckhaut V, Ducatelle R, Zabielski R, Van Immerseel F. From the gut to the peripheral tissues: the multiple effects of butyrate. *Nutr Res Rev* [Internet]. 2010 Dec [cited 2023 Mar 20];23(2):366–84. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/nutrition-research-reviews/article/from-the-gut-to-the-peripheral-tissues-the-multiple-effects-of-butyrate/DADCCD4D5727663E689D30CDE103BBEA>
 35. Salonen A, Lahti L, Salojärvi J, Holtrop G, Korpela K, Duncan SH, et al. Impact of diet and individual variation on intestinal microbiota composition and fermentation products in obese men. *ISME J* [Internet]. 2014 Nov 25 [cited 2023 Mar 20];8(11):2218–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24763370/>
 36. Mahowald MA, Rey FE, Seedorf H, Turnbaugh PJ, Fulton RS, Wollam A, et al. Characterizing a model human gut microbiota composed of members of its two dominant bacterial phyla. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2009 Apr 4 [cited 2023 Mar 20];106(14):5859. Available from: </pmc/articles/PMC2660063/>

37. Czajkowska A, Szponar B. Krótkałańcuchowe kwasy tłuszczowe (SCFA) jako produkty metabolizmu bakterii jelitowych oraz ich znaczenie dla organizmu gospodarza Short chain fatty acids (SCFA), the products of gut bacteria metabolism and their role in the host. [cited 2021 Mar 15]; Available from: www.phmd.pl
38. CZAJKOWSKA A, KAZMIERCZAK-SIEDLECKA K, JAMIOL-MILC D, GUTOWSKA I, SKONIECZNA-ZYDECKA K. Gut microbiota and its metabolic potential. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021;25(24):12971–7.
39. Peng L, Li ZR, Green RS, Holzman IR, Lin J. Butyrate Enhances the Intestinal Barrier by Facilitating Tight Junction Assembly via Activation of AMP-Activated Protein Kinase in Caco-2 Cell Monolayers. *J Nutr* [Internet]. 2009 Sep [cited 2023 Mar 20];139(9):1619. Available from: [/pmc/articles/PMC2728689/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19311119/)
40. Barcelo A, Claustre J, Moro F, Chayvialle J-A, Cuber J-C, Plaisancié P. Mucin secretion is modulated by luminal factors in the isolated vascularly perfused rat colon.
41. Puddu A, Sanguineti R, Montecucco F, Viviani GL. Evidence for the Gut Microbiota Short-Chain Fatty Acids as Key Pathophysiological Molecules Improving Diabetes. *Mediators Inflamm* [Internet]. 2014 [cited 2023 Mar 20];2014. Available from: [/pmc/articles/PMC4151858/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25111119/)
42. Cherbut C, Ferrier L, Rozé C, Anini Y, Blottière H, Lecannu G, et al. Short-chain fatty acids modify colonic motility through nerves and polypeptide YY release in the rat. *Am J Physiol - Gastrointest Liver Physiol* [Internet]. 1998 [cited 2023 Mar 20];275(6 38-6). Available from: <https://journals.physiology.org/doi/10.1152/ajpgi.1998.275.6.G1415>
43. Frost G, Sleeth ML, Sahuri-Arisoylu M, Lizarbe B, Cerdan S, Brody L, et al. The short-chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism. *Nat Commun* 2014 51 [Internet]. 2014 Apr 29 [cited 2023 Mar 20];5(1):1–11. Available from: <https://www.nature.com/articles/ncomms4611>
44. Tan J, McKenzie C, Potamitis M, Thorburn AN, Mackay CR, Macia L. The Role of Short-Chain Fatty Acids in Health and Disease. *Adv Immunol.* 2014 Jan 1;121:91–119.
45. Xiong Y, Miyamoto N, Shibata K, Valasek MA, Motoike T, Kedzierski RM, et al. Short-chain fatty acids stimulate leptin production in adipocytes through the G protein-coupled receptor GPR41. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2004 Jan 1 [cited 2023 Mar 20];101(4):1045. Available from: [/pmc/articles/PMC327148/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12111119/)
46. Encarnação JC, Abrantes AM, Pires AS, Botelho MF. Revisit dietary fiber on colorectal cancer: butyrate and its role on prevention and treatment. *Cancer Metastasis*

- Rev [Internet]. 2015 Sep 25 [cited 2023 Mar 20];34(3):465–78. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10555-015-9578-9>
47. Boets E, Gomand S V., Deroover L, Preston T, Vermeulen K, De Preter V, et al. Systemic availability and metabolism of colonic-derived short-chain fatty acids in healthy subjects: a stable isotope study. *J Physiol* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2023 Mar 20];595(2):541. Available from: </pmc/articles/PMC5233652/>
 48. Wiltrout DW, Satter LD. Contribution of Propionate to Glucose Synthesis in the Lactating and Nonlactating Cow. *J Dairy Sci.* 1972 Mar 1;55(3):307–17.
 49. Boets E, Deroover L, Houben E, Vermeulen K, Gomand S V., Delcour JA, et al. Quantification of in Vivo Colonic Short Chain Fatty Acid Production from Inulin. *Nutrients* [Internet]. 2015 Oct 28 [cited 2023 Mar 20];7(11):8916. Available from: </pmc/articles/PMC4663568/>
 50. Leblanc JG, Chain F, Martín R, Bermúdez-Humarán LG, Courau S, Langella P. Beneficial effects on host energy metabolism of short-chain fatty acids and vitamins produced by commensal and probiotic bacteria. *Microb Cell Fact.* 2017;16:79.
 51. Bergman EN. Energy contributions of volatile fatty acids from the gastrointestinal tract in various species. <https://doi.org/10.1152/physrev1990702567> [Internet]. 1990 [cited 2023 Mar 20];70(2):567–90. Available from: <https://journals.physiology.org/doi/10.1152/physrev.1990.70.2.567>
 52. Czajkowska A, Szponar B. Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (SCFA) jako produkty metabolizmu bakterii jelitowych oraz ich znaczenie dla organizmu gospodarza Short chain fatty acids (SCFA), the products of gut bacteria metabolism and their role in the host. [cited 2023 Mar 20]; Available from: www.phmd.pl
 53. Pluznick JL. A novel SCFA receptor, the microbiota, and blood pressure regulation. *Gut Microbes* [Internet]. 2014 Mar 3 [cited 2023 Mar 20];5(2):202. Available from: </pmc/articles/PMC4063845/>
 54. Skonieczna-żydecka K, Jakubczyk K, Maciejewska-Markiewicz D, Janda K, Kaźmierczak-Siedlecka K, Kaczmarczyk M, et al. Gut Biofactory-Neurocompetent Metabolites within the Gastrointestinal Tract. A Scoping Review. *Nutrients* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2023 Mar 20];12(11):1–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33139656/>
 55. Silva YP, Bernardi A, Frozza RL. The Role of Short-Chain Fatty Acids From Gut Microbiota in Gut-Brain Communication. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020 Jan 31;11:25.

56. Skonieczna-żydecka K, Marlicz W, Misera A, Koulaouzidis A, Łoniewski I. Microbiome-The Missing Link in the Gut-Brain Axis: Focus on Its Role in Gastrointestinal and Mental Health. *J Clin Med* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2023 Mar 20];7(12). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30544486/>
57. Kaczmarczyk M, Löber U, Adamek K, Węgrzyn D, Skonieczna-Żydecka K, Malinowski D, et al. The gut microbiota is associated with the small intestinal paracellular permeability and the development of the immune system in healthy children during the first two years of life. *J Transl Med* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2023 Mar 20];19(1):177. Available from: </pmc/articles/PMC8082808/>
58. Łoniewska B, Adamek K, Węgrzyn D, Kaczmarczyk M, Skonieczna-Żydecka K, Clark J, et al. Analysis of Faecal Zonulin and Calprotectin Concentrations in Healthy Children During the First Two Years of Life. An Observational Prospective Cohort Study. *J Clin Med* [Internet]. 2020 Mar 12 [cited 2020 Aug 24];9(3):777. Available from: </pmc/articles/PMC7141325/?report=abstract>
59. Voltolini C, Battersby S, Etherington SL, Petraglia F, Norman JE, Jabbour HN. A novel antiinflammatory role for the short-chain fatty acids in human labor. *Endocrinology*. 2012 Jan;153(1):395–403.
60. Vinolo MAR, Rodrigues HG, Hatanaka E, Sato FT, Sampaio SC, Curi R. Suppressive effect of short-chain fatty acids on production of proinflammatory mediators by neutrophils. *J Nutr Biochem*. 2011 Sep 1;22(9):849–55.
61. Waldecker M, Kautenburger T, Daumann H, Busch C, Schrenk D. Inhibition of histone-deacetylase activity by short-chain fatty acids and some polyphenol metabolites formed in the colon. *J Nutr Biochem*. 2008 Sep 1;19(9):587–93.
62. Ni YF, Wang J, Yan XL, Tian F, Zhao JB, Wang YJ, et al. Histone deacetylase inhibitor, butyrate, attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice. *Respir Res* [Internet]. 2010 Mar 20 [cited 2023 Mar 20];11(1):33. Available from: </pmc/articles/PMC2848144/>
63. Roduit C, Frei R, Ferstl R, Loeliger S, Westermann P, Rhyner C, et al. High levels of butyrate and propionate in early life are associated with protection against atopy. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2019 Apr 1;74(4):799–809.
64. Trompette A, Gollwitzer ES, Yadava K, Sichelstiel AK, Sprenger N, Ngom-Bru C, et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. *Nat Med* [Internet]. 2014 Jan 5 [cited 2023 Mar 20];20(2):159–66. Available from: <https://europepmc.org/article/med/24390308>

65. Tan J, McKenzie C, Potamitis M, Thorburn AN, Mackay CR, Macia L. The Role of Short-Chain Fatty Acids in Health and Disease. In: *Advances in Immunology* [Internet]. Academic Press Inc.; 2014 [cited 2021 Mar 15]. p. 91–119. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24388214/>
66. Nafday SM, Chen W, Peng L, Babyatsky MW, Holzman IR, Lin J. Short-Chain Fatty Acids Induce Colonic Mucosal Injury in Rats with Various Postnatal Ages. *Pediatr Res* 2005 572 [Internet]. 2005 Feb [cited 2023 Mar 20];57(2):201–4. Available from: <https://www.nature.com/articles/pr200530>
67. Thymann T, Møller HK, Stoll B, Cathrine A, Støy F, Buddington RK, et al. Carbohydrate maldigestion induces necrotizing enterocolitis in preterm pigs. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* [Internet]. 2009 [cited 2023 Mar 20];297:1115–25. Available from: <http://www.ajpgi.org>
68. Arboleya S, Sánchez B, Solís G, Fernández N, Suárez M, Hernández-Barranco AM, et al. Impact of Prematurity and Perinatal Antibiotics on the Developing Intestinal Microbiota: A Functional Inference Study. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2023 Mar 20];17(5). Available from: </pmc/articles/PMC4881475/>
69. Weng J, Tian S, Yu H, Wang J, Zhu W. Response of Colonic Mucosa-Associated Microbiota Composition, Mucosal Immune Homeostasis, and Barrier Function to Early Life Galactooligosaccharides Intervention in Suckling Piglets. *J Agric Food Chem* [Internet]. 2019 Jan 16 [cited 2023 Mar 20];67(2):578–88. Available from: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.jafc.8b05679>
70. Prado C, Michels M, Ávila P, Burger H, Milioli MVM, Dal-Pizzol F. The protective effects of fecal microbiota transplantation in an experimental model of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg*. 2019 Aug 1;54(8):1578–83.
71. Ren S, Hui Y, Goericke-Pesch S, Pankratova S, Kot W, Pan X, et al. Gut and immune effects of bioactive milk factors in preterm pigs exposed to prenatal inflammation. *Am J Physiol - Gastrointest Liver Physiol* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2023 Mar 20];317(1):G67–77. Available from: <https://journals.physiology.org/doi/10.1152/ajpgi.00042.2019>
72. Genovese F, Mancuso G, Cuzzola M, Biondo C, Beninati C, Delfino D, et al. Role of IL-10 in a Neonatal Mouse Listeriosis Model. *J Immunol*. 1999;163(5):2777–82.
73. de la Cuesta-Zuluaga J, Mueller NT, Álvarez-Quintero R, Velásquez-Mejía EP, Sierra JA, Corrales-Agudelo V, et al. Higher Fecal Short-Chain Fatty Acid Levels Are Associated with Gut Microbiome Dysbiosis, Obesity, Hypertension and

- Cardiometabolic Disease Risk Factors. *Nutrients* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2023 Mar 20];11(1). Available from: [/pmc/articles/PMC6356834/](#)
74. Canfora EE, Jocken JW, Blaak EE. Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity. *Nat Rev Endocrinol* 2015 1110 [Internet]. 2015 Aug 11 [cited 2023 Mar 20];11(10):577–91. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrendo.2015.128>
 75. Kim KN, Yao Y, Ju SY. Short Chain Fatty Acids and Fecal Microbiota Abundance in Humans with Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2023 Mar 20];11(10). Available from: [/pmc/articles/PMC6835694/](#)
 76. Rasmussen KM, Yaktine AL. Committee to Reexamine IOM Pregnancy Weight Guidelines. Rasmussen KM, Yaktine AL, editors. Food Nutr Board, Board Child Youth Fam Inst Med Natl Res Counc Weight Gain Dur Pregnancy Reexamining Guidel [Internet]. 2009 Dec 14 [cited 2023 Mar 21];71–110. Available from: <https://europepmc.org/books/n/nap12584/nap12584.s2/>
 77. Bokulich NA, Chung J, Battaglia T, Henderson N, Jay M, Li H, et al. Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life. *Sci Transl Med* [Internet]. 2016 Jun 6 [cited 2023 Mar 20];8(343):343ra82. Available from: [/pmc/articles/PMC5308924/](#)
 78. Roy CC, Kien CL, Bouthillier L, Levy E. Short-Chain Fatty Acids: Ready for Prime Time? *Nutr Clin Pract* [Internet]. 2006 Aug 1 [cited 2023 Mar 20];21(4):351–66. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1177/0115426506021004351>
 79. Midtvedt AC, Midtvedt T. Production of short chain fatty acids by the intestinal microflora during the first 2 years of human life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 1992 [cited 2023 Mar 20];15(4):395–403. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1469519/>
 80. Brink LR, Mercer KE, Piccolo BD, Chintapalli S V., Elolimy A, Bowlin AK, et al. Neonatal diet alters fecal microbiota and metabolome profiles at different ages in infants fed breast milk or formula. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2023 Mar 20];111(6):1190. Available from: [/pmc/articles/PMC7266684/](#)
 81. Garrido D, Dallas DC, Mills DA. Consumption of human milk glycoconjugates by infant-associated bifidobacteria: mechanisms and implications. *Microbiology* [Internet]. 2013 Apr [cited 2023 Mar 20];159(Pt 4):649. Available from: [/pmc/articles/PMC4083661/](#)

82. Beaudry M, Dufour R, Marcoux S. Relation between infant feeding and infections during the first six months of life. *J Pediatr*. 1995 Feb 1;126(2):191–7.
83. Hanson LÅ, Korotkova M, Telemo E. Breast-feeding, infant formulas, and the immune system. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2003 Jun 1;90(SUPPL.):59–63.
84. Fujimura KE, Sitarik AR, Havstad S, Lin DL, Levan S, Fadrosch D, et al. Neonatal gut microbiota associates with childhood multi-sensitized atopy and T-cell differentiation. *Nat Med* [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2023 Mar 20];22(10):1187. Available from: </pmc/articles/PMC5053876/>
85. Melnik BC, John SM, Carrera-Bastos P, Schmitz G. Milk: a postnatal imprinting system stabilizing FoxP3 expression and regulatory T cell differentiation. *Clin Transl Allergy* [Internet]. 2016 May 12 [cited 2023 Mar 20];6(1):18. Available from: </pmc/articles/PMC4864898/>
86. Łoniewski I, Skonieczna-Żydecka K, Stachowska L, Fraszczyk-Tousty M, Tousty P, Łoniewska B. Breastfeeding Affects Concentration of Faecal Short Chain Fatty Acids During the First Year of Life: Results of the Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Nutr*. 2022;9(July).
87. Azad MB, Konya T, Maughan H, Guttman DS, Field CJ, Chari RS, et al. Gut microbiota of healthy Canadian infants: Profiles by mode of delivery and infant diet at 4 months. *C Can Med Assoc J* [Internet]. 2013 Mar 19 [cited 2023 Mar 20];185(5):385–94. Available from: <https://www.cmaj.ca/content/185/5/385>
88. Gomez-Llorente C, Plaza-Diaz J, Aguilera M, Muñoz-Quezada S, Bermudez-Brito M, Peso-Echarri P, et al. Three main factors define changes in fecal microbiota associated with feeding modality in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 2013 Oct [cited 2023 Mar 20];57(4):461–6. Available from: https://journals.lww.com/jpgn/Fulltext/2013/10000/Three_Main_Factors_Define_Changes_in_Fecal.13.aspx
89. Gregory KE, Samuel BS, Houghteling P, Shan G, Ausubel FM, Sadreyev RI, et al. Influence of maternal breast milk ingestion on acquisition of the intestinal microbiome in preterm infants. *Microbiome* [Internet]. 2016 Dec 30 [cited 2023 Mar 20];4(1):68. Available from: <https://microbiomejournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40168-016-0214-x>
90. Sordillo JE, Zhou Y, McGeachie MJ, Ziniti J, Lange N, Laranjo N, et al. Factors influencing the infant gut microbiome at age 3-6 months: Findings from the ethnically diverse Vitamin D Antenatal Asthma Reduction Trial (VDAART). *J Allergy Clin*

- Immunol [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2023 Mar 20];139(2):482-491.e14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27746239/>
91. Timmerman HM, Rutten NBMM, Boekhorst J, Saulnier DM, Kortman GAM, Contractor N, et al. Intestinal colonisation patterns in breastfed and formula-fed infants during the first 12 weeks of life reveal sequential microbiota signatures. *Sci Rep* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2023 Mar 20];7(1):8327. Available from: <https://research.wur.nl/en/publications/intestinal-colonisation-patterns-in-breastfed-and-formula-fed-inf>
 92. Bezirtzoglou E, Tsiotsias A, Welling GW. Microbiota profile in feces of breast- and formula-fed newborns by using fluorescence in situ hybridization (FISH). *Anaerobe* [Internet]. 2011 Dec [cited 2023 Mar 20];17(6):478–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21497661/>
 93. Ho NT, Li F, Lee-Sarwar KA, Tun HM, Brown BP, Pannaraj PS, et al. Meta-analysis of effects of exclusive breastfeeding on infant gut microbiota across populations. *Nat Commun* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2023 Mar 20];9(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30301893/>
 94. Wood LF, Brown BP, Lennard K, Karaoz U, Havyarimana E, Passmore JAS, et al. Feeding-Related Gut Microbial Composition Associates With Peripheral T-Cell Activation and Mucosal Gene Expression in African Infants. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2018 Sep 28 [cited 2023 Mar 20];67(8):1237–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29659737/>
 95. Edwards CA, Parrett AM, Balmer SE, Wharton BA. Faecal short chain fatty acids in breast-fed and formula-fed babies. *Acta Pædiatrica* [Internet]. 1994 May 1 [cited 2023 Mar 20];83(5):459–62. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1651-2227.1994.tb13059.x>
 96. Bridgman SL, Azad MB, Field CJ, Haqq AM, Becker AB, Mandhane PJ, et al. Fecal Short-Chain Fatty Acid Variations by Breastfeeding Status in Infants at 4 Months: Differences in Relative versus Absolute Concentrations. *Front Nutr* [Internet]. 2017 Apr 10 [cited 2023 Mar 20];4:11. Available from: [/pmc/articles/PMC5385454/](https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnut.2017.00011)
 97. Bashiardes S, Thaiss CA, Elinav E. It's in the Milk: Feeding the Microbiome to Promote Infant Growth. *Cell Metab* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2023 Mar 20];23(3):393–4. Available from: <https://europepmc.org/article/med/26959178>
 98. Page MGP. The Role of Iron and Siderophores in Infection, and the Development of Siderophore Antibiotics. *Clin Infect Dis An Off Publ Infect Dis Soc Am* [Internet].

- 2019 Dec 12 [cited 2023 Mar 20];69(Suppl 7):S529. Available from: [/pmc/articles/PMC6853763/](#)
99. Differding MK, Benjamin-Neelon SE, Hoyo C, Østbye T, Mueller NT. Timing of complementary feeding is associated with gut microbiota diversity and composition and short chain fatty acid concentrations over the first year of life. *BMC Microbiol* [Internet]. 2020 Mar 11 [cited 2023 Mar 20];20(1):1–13. Available from: <https://bmcmicrobiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12866-020-01723-9>
 100. Kim H, Sitarik AR, Woodcroft K, Johnson CC, Zoratti E. Birth mode, breastfeeding, pet exposure, and antibiotic use: associations with the gut microbiome and sensitization in children. *Curr Allergy Asthma Rep* [Internet]. 2019 Mar 3 [cited 2023 Mar 20];19(4):22. Available from: [/pmc/articles/PMC7376540/](#)
 101. Magne F, Silva AP, Carvajal B, Gotteland M. The Elevated Rate of Cesarean Section and Its Contribution to Non-Communicable Chronic Diseases in Latin America: The Growing Involvement of the Microbiota. *Front Pediatr* [Internet]. 2017 Sep 4 [cited 2023 Mar 20];5:192. Available from: [/pmc/articles/PMC5591430/](#)
 102. Francino MP. Birth Mode-Related Differences in Gut Microbiota Colonization and Immune System Development Immunological Effects of the Lack of Labor. *Rev Artic Ann Nutr Metab* [Internet]. 2018 [cited 2023 Mar 20];73(3):12–6. Available from: www.karger.com/anm
 103. Mueller NT, Differding MK, Østbye T, Hoyo C, Benjamin-Neelon SE. Association of birth mode of delivery with infant faecal microbiota, potential pathobionts, and short chain fatty acids: a longitudinal study over the first year of life. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2023 Mar 20];128(8):1293–303. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1471-0528.16633>
 104. Gutiérrez N, Garrido D. Species Deletions from Microbiome Consortia Reveal Key Metabolic Interactions between Gut Microbes. *mSystems* [Internet]. 2019 Aug 27 [cited 2023 Mar 20];4(4). Available from: [/pmc/articles/PMC6635622/](#)
 105. Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2005 Aug 2 [cited 2023 Mar 20];102(31):11070–5. Available from: <https://www.pnas.org/doi/abs/10.1073/pnas.0504978102>
 106. Pivrcova E, Kotaskova I, Thon V. Neonatal Diet and Gut Microbiome Development After C-Section During the First Three Months After Birth: A Systematic Review. *Front Nutr* [Internet]. 2022 Jul 26 [cited 2023 Mar 20];9. Available from:

/pmc/articles/PMC9364824/

107. Wu S, Ren L, Li J, Shen X, Zhou Q, Miao Z, et al. Breastfeeding might partially contribute to gut microbiota construction and stabilization of propionate metabolism in cesarean-section infants. *Eur J Nutr* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2023 Mar 20];62(2):615–31. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00394-022-03020-9>
108. Moore C, Negrusz A, Lewis D. Determination of drugs of abuse in meconium. *J Chromatogr B Biomed Appl*. 1998 Aug 21;713(1):137–46.
109. Ostrea EM, Romero A, Yee H. Adaptation of the meconium drug test for mass screening. *J Pediatr*. 1993 Jan 1;122(1):152–4.
110. Ostrea EM. Testing for exposure to illicit drugs and other agents in the neonate: A review of laboratory methods and the role of meconium analysis. *Curr Probl Pediatr*. 1999 Feb 1;29(2):41–56.
111. Lisowska-Myjak B, Skarzyńska E, Bakun M. Meconium proteins as a source of biomarkers for the assessment of the intrauterine environment of the fetus. *J Dev Orig Health Dis* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2023 Mar 20];9(3):329–37. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/journal-of-developmental-origins-of-health-and-disease/article/abs/meconium-proteins-as-a-source-of-biomarkers-for-the-assessment-of-the-intrauterine-environment-of-the-fetus/806446F5FA2C863C2A7454735E7A114F>
112. Harries JT. Meconium in health and disease. *Br Med Bull* [Internet]. 1978 Jan 1 [cited 2023 Mar 20];34(1):75–8. Available from: <https://academic.oup.com/bmb/article/34/1/75/334676>
113. Friel JK, Matthew JD, Andrews WL, Skinner CT. Trace elements in meconium from preterm and full-term infants. *Biol Neonate* [Internet]. 1989 [cited 2023 Mar 20];55(4–5):214–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2719992/>
114. Fitzsimmons ED, Bajaj T. Embryology, Amniotic Fluid. *StatPearls* [Internet]. 2022 Jul 19 [cited 2023 Mar 20]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541089/>
115. De Agüero MG, Ganai-Vonarburg SC, Fuhrer T, Rupp S, Uchimura Y, Li H, et al. The maternal microbiota drives early postnatal innate immune development. *Science* (80-) [Internet]. 2016 Mar 18 [cited 2023 Mar 20];351(6279):1296–302. Available from: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.aad2571>
116. Metzler-Zebeli BU, Sener-Aydemir A, Sharma S, Lerch F. Postnatal development of

- gut microbial activity and their importance for jejunal motility in piglets. *J Anim Sci* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2023 Mar 20];99(7). Available from: [/pmc/articles/PMC8259842/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35259842/)
117. Kirschner SK, ten Have GAM, Engelen MPKJ, Deutz NEP. Transorgan short-chain fatty acid fluxes in the fasted and postprandial state in the pig. *Am J Physiol - Endocrinol Metab* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2023 Mar 20];321(5):E665–73. Available from: <https://journals.physiology.org/doi/10.1152/ajpendo.00121.2021>
 118. Rasmussen HS, Holtug K, Ynggard C, Mortensen PB. Faecal Concentrations and Production Rates of Short Chain Fatty Acids in Normal Neonates. *Acta Pædiatrica* [Internet]. 1988 May 1 [cited 2023 Mar 20];77(3):365–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1651-2227.1988.tb10661.x>
 119. Kotarski J, Heczko PB, Lauterbach R, Niemiec T, Leszczynska-Gorzela B. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczace wykrywania nosicielstwa paciorkowców grupy B (GBS) u kobiet w ciąży i zapobiegania zakazeniom u noworodków. *TT - [Polish Gynecological Society's recommendations regarding diagnosis and pr. Ginekol Pol* [Internet]. 2008;79(3):221–3. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-18592860>
 120. Ampicillin Use During Pregnancy | Drugs.com [Internet]. [cited 2023 Mar 20]. Available from: <https://www.drugs.com/pregnancy/ampicillin.html>
 121. Aloisio I, Quagliariello A, De Fanti S, Luiselli D, De Filippo C, Albanese D, et al. Evaluation of the effects of intrapartum antibiotic prophylaxis on newborn intestinal microbiota using a sequencing approach targeted to multi hypervariable 16S rDNA regions. *Appl Microbiol Biotechnol* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2023 Mar 20];100(12):5537–46. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00253-016-7410-2>
 122. Azad MB, Konya T, Persaud RR, Guttman DS, Chari RS, Field CJ, et al. Impact of maternal intrapartum antibiotics, method of birth and breastfeeding on gut microbiota during the first year of life: a prospective cohort study. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2023 Mar 20];123(6):983–93. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1471-0528.13601>
 123. Hesla HM, Stenius F, Jäderlund L, Nelson R, Engstrand L, Alm J, et al. Impact of lifestyle on the gut microbiota of healthy infants and their mothers – the ALADDIN birth cohort. *FEMS Microbiol Ecol* [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2023 Mar 20];90(3):791–801. Available from:

- <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1574-6941.12434>
124. Schwartz A, Taras D, Schäfer K, Beijer S, Bos NA, Donus C, et al. Microbiota and SCFA in Lean and Overweight Healthy Subjects. *Obesity* [Internet]. 2010 Jan 1 [cited 2023 Mar 20];18(1):190–5. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1038/oby.2009.167>
 125. Fernandes J, Su W, Rahat-Rozenbloom S, Wolever T, Comelli EM. Adiposity, gut microbiota and faecal short chain fatty acids are linked in adult humans. *Nutr & Diabetes* [Internet]. 2014 [cited 2023 Mar 20];4:121. Available from: www.nature.com/nutd
 126. Murugesan S, Ulloa-Martínez M, Martínez-Rojano H, Galván-Rodríguez FM, Miranda-Brito C, Romano MC, et al. Study of the diversity and short-chain fatty acids production by the bacterial community in overweight and obese Mexican children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2015 Jul 23 [cited 2023 Mar 20];34(7):1337–46. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10096-015-2355-4>
 127. Payne AN, Chassard C, Zimmermann M, Müller P, Stinca S, Lacroix C. The metabolic activity of gut microbiota in obese children is increased compared with normal-weight children and exhibits more exhaustive substrate utilization. *Nutr Diabetes* 2011 17 [Internet]. 2011 Jul 18 [cited 2023 Mar 20];1(7):e12–e12. Available from: <https://www.nature.com/articles/nutd20118>
 128. Samuel BS, Shaito A, Motoike T, Rey FE, Backhed F, Manchester JK, et al. Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short-chain fatty-acid binding G protein-coupled receptor, Gpr41. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2008 Oct 28 [cited 2023 Mar 20];105(43):16767–72. Available from: <https://www.pnas.org/doi/abs/10.1073/pnas.0808567105>
 129. Gao Z, Yin J, Zhang J, Ward RE, Martin RJ, Lefevre M, et al. Butyrate Improves Insulin Sensitivity and Increases Energy Expenditure in Mice. *Diabetes* [Internet]. 2009 Jul 1 [cited 2023 Mar 20];58(7):1509–17. Available from: <https://diabetesjournals.org/diabetes/article/58/7/1509/15689/Butyrate-Improves-Insulin-Sensitivity-and>
 130. Yamashita H, Maruta YH, Jozuka M, Kimura R, Iwabuchi H, Yamato M, et al. Effects of acetate on lipid metabolism in muscles and adipose tissues of type 2 diabetic otsuka long-evans tokushima fatty (OLETF) Rats. *Biosci Biotechnol Biochem* [Internet]. 2009 [cited 2023 Mar 20];73(3):570–6. Available from: <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=tbbb20>

131. Zaibi MS, Stocker CJ, O'Dowd J, Davies A, Bellahcene M, Cawthorne MA, et al. Roles of GPR41 and GPR43 in leptin secretory responses of murine adipocytes to short chain fatty acids. *FEBS Lett* [Internet]. 2010 Jun 3 [cited 2023 Mar 20];584(11):2381–6. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1016/j.febslet.2010.04.027>
132. Den Besten G, Van Eunen K, Groen AK, Venema K, Reijngoud DJ, Bakker BM. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *J Lipid Res* [Internet]. 2013 Sep [cited 2023 Mar 20];54(9):2325. Available from: </pmc/articles/PMC3735932/>
133. Chambers ES, Viardot A, Psichas A, Morrison DJ, Murphy KG, Zac-Varghese SEK, et al. Effects of targeted delivery of propionate to the human colon on appetite regulation, body weight maintenance and adiposity in overweight adults. *Gut* [Internet]. 2015 Nov 1 [cited 2023 Mar 20];64(11):1744–54. Available from: </pmc/articles/PMC4680171/>
134. Chambers ES, Byrne CS, Morrison DJ, Murphy KG, Preston T, Tedford C, et al. Original article: Dietary supplementation with inulin-propionate ester or inulin improves insulin sensitivity in adults with overweight and obesity with distinct effects on the gut microbiota, plasma metabolome and systemic inflammatory responses: a randomised cross-over trial. *Gut* [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2023 Mar 20];68(8):1430. Available from: </pmc/articles/PMC6691855/>
135. Hemalatha R, Ouwehand AC, Saarinen MT, Prasad U V., Swetha K, Bhaskar V. Effect of probiotic supplementation on total lactobacilli, bifidobacteria and short chain fatty acids in 2–5-year-old children. <https://doi.org/10.1080/1651223520171298340> [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2023 Mar 25];28(1):1298340. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/16512235.2017.1298340>
136. Siigur U, Norin KE, Allgood G, Schlagheck T, Midtvedt T. Concentrations and correlations of faecal short-chain fatty acids and faecal water content in man. *Microb Ecol Health Dis.* 1994;7(6):287–94.

8. STRESZCZENIE

Wstęp: Bariera jelitowa składa się mikrobioty jelitowej, warstwy śluzu, komórek nabłonkowych, komórek układu immunologicznego, jelitowego układu nerwowego i drobnych naczyń krwionośnych. Jednym z kluczowych i najbardziej dynamicznych elementów bariery jelitowej jest mikrobiota jelitowa i produkowane przez nią metabolity. W skład mikrobioty jelitowej wchodzi wiele mikroorganizmów takich jak bakterie (głównie beztlenowe), grzyby i wirusy. Proces kształtowania się mikrobioty jelitowej trwa do około drugiego roku życia. Mikrobiota jelitowa przekształca składniki diety, w tym makro- i mikroelementy, błonnik i polifenole, w szereg metabolitów, w tym krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (SCFA), pochodne aminokwasów i witaminy. SCFA funkcjonują jako wolne kwasy i nie wymagają wiązania z białkami. Są produkowane w bliższym odcinku jelita grubego na drodze fermentacji beztlenowej. Podstawowymi krótkołańcuchowymi kwasami tłuszczowymi są kwas octowy, propionowy i masłowy. Wśród SCFA najwięcej jest kwasu octowego, następnie kwasu propionowego i masłowego. SCFA w ok. 95% zostają wchłonięte z przewodu pokarmowego, a pozostała ilość jest wydalana z kałem. W przewodzie pokarmowym SCFA, a szczególnie kwas masłowy, pobudzają proliferację komórek nabłonkowych jelit, działają miejscowo przeciwzapalnie oraz nasilają produkcję śluzu, regulują gospodarkę węglowodanową. Mogą wpływać na mózg bezpośrednio przechodząc przez barierę krew-mózg. Większe stężenie kwasu masłowego lub propionowego w kale związane jest z otyłością czy nadciśnieniem tętniczym. SCFA pełnią w organizmie wiele pożytecznych funkcji, między innymi regulują perystaltykę jelit, przyspieszają regenerację nabłonka jelitowego oraz sprzyjają kolonizacji jelit pożytecznymi bakteriami poprzez obniżenie jego pH. SCFA ze względu na różnorodność funkcji pełnionych w organizmie mogą odegrać istotną rolę w zwalczaniu chorób. Wiedza na temat krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych u małych dzieci oraz ich roli w organizmie, a także możliwym wpływie na patogenezę chorób nie jest do końca znana.

Cel pracy: Celem pracy była ocena wpływu wybranych czynników ze strony matki (BMI, przyrost masy ciała w ciąży, antybiotykoterapia, sposób porodu) i ze strony dziecka (płeć, masa ciała, rodzaj karmienia) na stan bariery jelitowej poprzez ocenę stężenia krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych w stolcu dzieci do 2 roku życia.

Materiał i metody: Prezentowana rozprawa doktorska powstała jako kontynuacja badań nad barierą jelitową, które zostały przeprowadzone u 100 zdrowych, donoszonych noworodków

urodzonych o czasie w Klinice Położnictwa, Ginekologii i Neonatologii Samodzielnego Publicznego Szpitala Klinicznego nr 2 Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie oraz u ich matek. Porody w 37% (n=32) przypadkach odbyły się drogami natury, a w 63% (n=54) przez cięcie cesarskie. Noworodki płci męskiej stanowiły 54% (n=46) badanej populacji, a noworodki płci żeńskiej 46% (n=40). Urodzeniowa masa ciała mieściła się w zakresie 2140 - 4960g. Rodzące zakwalifikowane do badania były zdrowe, z niepowikłanym przebiegiem ciąży poza infekcjami, w tym zakażeniami dróg moczowych. W celu wykluczenia z badania chorych infekcyjnie noworodków, u każdego dziecka przeprowadzono badanie podmiotowe i przedmiotowe, a także oznaczono stężenie parametrów stanu zapalnego (CRP, Il-6) we krwi pępowinowej. Następnie u noworodków pobierano smółkę, a kolejne próbki kału pobierano w siódmym dniu życia oraz w pierwszym, szóstym, dwunastym i dwudziestym czwartym miesiącu. Za pomocą chromatografii gazowej analizowano stężenia następujących kwasów tłuszczowych: octowego (C2:0), propionowego (C3:0), masłowego (C4:0), masłowego rozgałęzionego (C4:0 i), masłowego liniowego (C4:0 n). Do obliczeń statystycznych użyto programu Statistica ver. 13 oprogramowanie (StatSoft, Polska). Zastosowano 5% poziom istotności.

Wyniki: Wykazano, że całkowite stężenie SCFA w próbkach stolca dzieci wzrastało od urodzenia (próbka smółki) do 12 miesiąca życia. U dzieci matek, które w czasie ciąży otrzymywały antybiotyki, stwierdzono istotnie statystycznie wyższe stężenie kwasu octowego, kwasu propionowego oraz sumy krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych w smółce, a w wieku 6 miesięcy stężenie tych kwasów było istotnie niższe. Obserwowano, że stężenie kwasu masłowego było istotnie wyższe do 1. miesiąca życia u dzieci, które były urodzone przez cięcie cesarskie. Stężenie kwasu propionowego w 1. miesiącu życia oraz stężenie kwasu masłowego i całkowitego stężenia SCFA w 12. miesiącu życia było większe u dzieci karmionych sztucznie. U dzieci urodzonych siłami natury, które były karmione mieszanką modyfikowaną stwierdzono wyższe stężenie kwasu masłowego liniowego, octowego i sumy wszystkich SCFA w wieku 12 miesięcy. Wyższy poziom kwasu masłowego obserwowano u dzieci matek z prawidłowym BMI przed ciążą i u tych, które miały prawidłowy przyrost masy ciała w czasie ciąży. U dzieci w wieku 6 miesięcy, które były urodzone z masą ciała \geq 85. centyla było wyższe stężenie kwasu masłowego liniowego i sumy stężenia kwasu masłowego. U dziewczynek w wieku 24 miesięcy stężenie kwasu octowego było wyższe niż u chłopców.

Wnioski:

1. Uzyskane wyniki wskazują na dynamiczne zmiany stężenia SCFA w stolcu dzieci w pierwszym roku życia, po czym następuje stabilizacja i uzyskane stężenie jest zbliżone do wartości obserwowanych u dorosłych, co wskazuje na istotną rolę pierwszych lat życia w rozwoju funkcji metabolicznej mikrobioty.
2. Badane czynniki takie jak przyjmowanie antybiotyków w ciąży, sposób porodu, masa ciała przed ciążą i zmiany masy ciała w ciąży oraz sposób karmienia, masa i płeć dzieci w różny sposób wpływały na profil i stężenie SCFA.
3. Z uwagi na dynamiczne i nie zawsze spójne zmiany aktywności metabolicznej mikrobioty w pierwszych dwóch latach życia ocena funkcjonowania bariery jelitowej w oparciu o stężenie krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych jest niemożliwa.

9. SUMMARY

BACKGROUND: The intestinal barrier consists of the intestinal microbiota, mucus layer, epithelial cells, immune system cells, enteric nervous system and small blood vessels. One of the key and most dynamic components of the intestinal barrier is the intestinal microbiota and the metabolites it produces. The intestinal microbiota includes many microorganisms such as bacteria (mainly anaerobic), fungi and viruses. The process of forming the intestinal microbiota continues until about two years of age. The gut microbiota converts dietary components, including macronutrients, micronutrients, fiber and polyphenols, into a number of metabolites, including short-chain fatty acids (SCFAs), amino acid derivatives and vitamins. SCFAs function as free acids and do not require protein binding. They are produced in the proximal colon by anaerobic fermentation. The primary short-chain fatty acids are acetic acid, propionic acid and butyric acid. Among SCFAs, acetic acid is the most abundant, followed by propionic acid and butyric acid. Approximately 95% of SCFAs are absorbed from the gastrointestinal tract, and the remaining amount is excreted in the feces. In the gastrointestinal tract, SCFAs, especially butyric acid, stimulate the proliferation of intestinal epithelial cells, have a local anti-inflammatory effect and increase mucus production, and regulate carbohydrate metabolism. They can affect the brain directly by passing through the blood-brain barrier. Higher concentrations of butyric or propionic acid in feces are associated with obesity or hypertension. SCFAs have many beneficial functions in the body, including regulating intestinal peristalsis, accelerating the regeneration of intestinal epithelium and promoting the colonization of the intestines with beneficial bacteria by reducing its pH. SCFAs, due to the variety of functions they perform in the body, can play an important role in preventing disease. The knowledge of SCFAs in young children and their role in the body, as well as their possible influence on the pathogenesis of diseases, is not fully known.

Aim: The aim of this study was to evaluate the influence of selected factors from the mother (BMI, weight gain during pregnancy, antibiotic therapy, mode of delivery) and from the children (gender, weight, type of feeding) on the state of the intestinal barrier by assessing the concentration of short-chain fatty acids in the stools of children under 2 years of age.

Material and methods: The presented doctoral dissertation was established as a continuation of the study of the intestinal barrier, which was conducted in 100 healthy, born at term in the Department of Obstetrics, Gynecology and Neonatology of the Independent Public Clinical Hospital No. 2 of the Pomeranian Medical University in Szczecin and their mothers. Births in 37% (n=32) of cases were by vaginal delivery, and in 63% (n=54) by cesarean section. Male

newborns made up 54% (n=46) of the study population, and female newborns 46% (n=40). Birth weight ranged from 2140 - 4960g. The mothers qualified for the study were healthy, with an uncomplicated pregnancy except for infections, including urinary tract infections. In order to exclude infectious newborns from the study, each baby underwent a subject and physical examination, and the concentration of inflammatory parameters (CRP, IL-6) in cord blood was determined. The newborns were then meconium sampled, and further stool samples were collected on the seventh day of life and at the first, sixth, twelfth and twenty-fourth month of life. The concentrations of the following fatty acids were analyzed using gas chromatography: acetic (C2:0), propionic (C3:0), butyric (C4:0), branched butyric (C4:0 i) and linear butyric (C4:0 n). Statistica ver. 13 software (StatSoft, Poland) was used for statistical calculations. A 5% significance level was used.

Results: It was shown that the total concentration of SCFAs in children's stool samples increased from birth (meconium sample) to 12 months of age. Children of mothers who received antibiotics during pregnancy had statistically significantly higher concentrations of acetic acid, propionic acid and total short-chain fatty acids in meconium, and at 6 months of age the concentrations of these acids were significantly lower. It was observed that the concentration of butyric acid was significantly higher up to 1 month of age in children who were delivered by cesarean section. Propionic acid concentration at 1 month of age and butyric acid and total SCFA concentrations at 12 months of age were higher in children who were artificially fed. Vaginally born children who were formula-fed had higher concentration of linear butyric acid, acetic acid and the total SCFAs at 12 months of age. Higher levels of butyric acid were observed in children of mothers with normal BMI before pregnancy and who had normal weight gain during pregnancy. Children at 6 months of age who were born with a weight \geq 85.percentile had higher concentrations of linear butyric acid and total butyric acid concentrations. In girls at 24 months, acetic acid concentrations were higher than in boys.

Conclusions:

1. The results show dynamic changes in the concentration of SCFA in the stool of children during the first year of life, followed by stabilization and the obtained concentration is similar to the values observed in adults, indicating the important role of the first years of life in the development of the metabolic function of the microbiota.
2. Factors examined, such as antibiotic intake during pregnancy, mode of delivery, pre-pregnancy weight and weight changes during pregnancy, as well as the mode of feeding, weight and sex of the children, affected the profile and concentration of SCFA in different ways.

3. Due to the dynamic and not always consistent changes in the metabolic activity of the microbiota during the first two years of life, it is impossible to assess the functioning of the intestinal barrier based on the concentration of short-chain fatty acids.

10. SPIS TABEL

| Nr | Tytuł | Strona |
|---------|--|--------|
| Tab. 1 | Charakterystyka grupy noworodków..... | 12 |
| Tab. 2 | Charakterystyka grupy dzieci do ukończenia 24 miesiąca życia..... | 13 |
| Tab. 3 | Charakterystyka grupy matek..... | 15 |
| Tab. 4 | Stężenie SCFA u dzieci w przedziałach czasowych do 24 miesiąca życia..... | 18 |
| Tab. 5 | Stężenie kwasu octowego u dzieci w przedziałach czasowych (mediana)..... | 20 |
| Tab. 6 | Stężenie kwasu propionowego u dzieci w przedziałach czasowych (mediana)..... | 21 |
| Tab. 7 | Stężenie kwasu masłowego rozgałęzionego u dzieci w przedziałach czasowych (mediana)..... | 22 |
| Tab. 8 | Stężenie kwasu masłowego liniowego u dzieci w przedziałach czasowych (mediana)..... | 23 |
| Tab. 9 | Stężenie sumy SCFA u dzieci w przedziałach czasowych (mediana)..... | 24 |
| Tab. 10 | Wpływ antybiotykoterapii stosowanej u matki podczas ciąży na stężenie kwasu octowego ($\mu\text{mol/g}$)..... | 25 |
| Tab. 11 | Wpływ antybiotykoterapii stosowanej u matki podczas ciąży na stężenie kwasu propionowego ($\mu\text{mol/g}$)..... | 26 |
| Tab. 12 | Wpływ antybiotykoterapii stosowanej u matki podczas ciąży na stężenie wszystkich SCFA ($\mu\text{mol/g}$)..... | 28 |
| Tab. 13 | Wpływ antybiotykoterapii stosowanej u matki podczas ciąży na stężenie tłuszczowych kwasu masłowego ($\mu\text{mol/g}$), median (range)..... | 29 |
| Tab. 14 | Wpływ antybiotykoterapii stosowanej u matki podczas ciąży lub porodu na stężenie krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych ($\mu\text{mol/g}$), median (range)..... | 30 |
| Tab. 15 | Wpływ rodzaju porodu na stężenie krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych w poszczególnych punktach czasowych ($\mu\text{mol/g}$), mediana (zakres)..... | 32 |
| Tab. 16 | Wpływ sposobu karmienia na stężenie krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych ($\mu\text{mol/g}$), mediana (zakres)..... | 36 |
| Tab. 17 | Wpływ sposobu karmienia na stężenie SCFA u dzieci urodzonych siłami natury ($\mu\text{mol/g}$), mediana (zakres)..... | 38 |
| Tab. 18 | Wpływ sposobu karmienia na stężenie SCFA u dzieci urodzonych poprzez cięcie cesarskie ($\mu\text{mol/g}$), mediana (zakres)..... | 39 |
| Tab. 19 | Wpływ urodzeniowej masy ciała na stężenie SCFA u dzieci ($\mu\text{mol/g}$), mediana (zakres)..... | 40 |

| | |
|--|----|
| Tab. 20 Wpływ masy ciała dzieci w życia badanych punktach czasowych na stężenie SCFA u dzieci ($\mu\text{mol/g}$), mediana (zakres)..... | 42 |
| Tab. 21 Wpływ BMI matek przed ciążą na stężenie SCFA u dzieci ($\mu\text{mol/g}$), mediana (zakres)..... | 43 |
| Tab. 22 Wpływ przyrostu masy ciała w ciąży na stężenie SCFA ($\mu\text{mol/g}$), mediana (zakres)..... | 50 |
| Tab. 23 Wpływ płci dzieci na stężenie SCFA ($\mu\text{mol/g}$), mediana (zakres)..... | 54 |

11. SPIS WYKRESÓW

| Nr | Tytuł | Strona |
|------------|--|--------|
| Wykres 1. | Stężenie krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych w poszczególnych punktach czasowych..... | 19 |
| Wykres 2. | Stężenie kwasu octowego u dzieci w czasie z(czerwona linia) lub bez(niebieska linia) antybiotykoterapii w czasie ciąży..... | 25 |
| Wykres 3. | Stężenie kwasu propionowego u dzieci w czasie z(czerwona linia) lub bez (niebieska linia) antybiotykoterapii w czasie ciąży..... | 27 |
| Wykres 4. | Stężenie sumy krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych u dzieci w czasie z (czerwona linia) lub bez(niebieska linia) antybiotykoterapii w czasie ciąży..... | 28 |
| Wykres 5. | Stężenie kwasu masłowego rozgałęzionego u dzieci urodzonych naturalnie(czerwona linia) lub cięciem cesarskim (niebieska linia) w różnych punktach czasowych..... | 34 |
| Wykres 6. | Stężenie kwasu masłowego liniowego u dzieci urodzonych naturalnie (czerwona linia) lub cięciem cesarskim (niebieska linia) w różnych punktach czasowych..... | 34 |
| Wykres 7. | Stężenie sumy kwasu masłowego u dzieci urodzonych naturalnie(czerwona linia) lub cięciem cesarskim (niebieska linia) w różnych punktach czasowych..... | 35 |
| Wykres 8. | Stężenie kwasu masłowego liniowego u dzieci karmionych piersią(czerwona linia) lub sztucznie (niebieska linia) w różnych punktach czasowych..... | 37 |
| Wykres 9. | Stężenie sumy kwasu masłowego u dzieci w czasie z uwzględnieniem wpływu BMI przed ciążą: BMI przed ciążą 18,5-24,99 (linia czerwona) lub BMI przed ciążą <18,5 (linia niebieska)..... | 48 |
| Wykres 10. | Stężenie kwasu masłowego liniowego u dzieci w czasie z uwzględnieniem wpływu BMI przed ciążą: BMI przed ciążą 18,5-24,99 (linia czerwona) lub BMI przed ciążą <18,5 (linia niebieska)..... | 49 |
| Wykres 11. | Stężenia kwas masłowego rozgałęzionego u dzieci w czasie z uwzględnieniem wpływu przyrostu masy ciała w czasie ciąży: nadmierny (linia niebieska), prawidłowy (linia czerwona) lub niewystarczający (linia zielona)..... | 52 |
| Wykres 12. | Stężenie sumy kwasu masłowego u dzieci w czasie z uwzględnieniem wpływu przyrostu masy ciała w czasie ciąży: nadmierny (linia niebieska), prawidłowy (linia czerwona) lub niewystarczający (linia zielona)..... | 52 |
| Wykres 13. | Stężenie sumy wszystkich kwasów tłuszczowych u dzieci w czasie z uwzględnieniem wpływu przyrostu masy ciała w czasie ciąży: nadmierny (linia niebieska), prawidłowy (linia czerwona) lub niewystarczający (linia zielona)..... | 53 |

Wykres 14. Stężenie kwasu octowego u dzieci w czasie w zależności od płci: mężczyzna (linia czerwona), kobieta (linia niebieska).....56