

Debljina i mikrobiota

Obesity and Gut Microbiota

MAJA BOKAN¹, GORAN HAUSER²

¹OB Nova Gradiška, ²KBC Rijeka, Zavod za gastroenterologiju; Medicinski fakultet; Fakultet zdravstvenih studija Sveučilišta u Rijeci

SAŽETAK — Crijevna mikrobiota jest pojam koji se odnosi na cijelu populaciju mikroorganizama što koloniziraju određeno mjesto u probavnom traktu i uključuje ne samo bakterije već i druge mikrobe kao što su gljive, arheje, virusi i protozoe. Zdrava crijevna mikrobiota uglavnom se sastoji od *Phyla firmicutes* i *bacteroidetes*. Crijevna mikrobiota i njezina uloga u etiologiji debljine novo je područje istraživanja kojim se pokušava objasniti višak akumulacije energije u pretilih osoba, a može biti i potencijalni cilj terapijske manipulacije za smanjenje skladištenja energije domaćina. Nekoliko je mehanizama predloženo kako bi se objasnila uloga crijevne mikrobiote u etiologiji pretilosti kao što su produkcija kratkolančanih masnih kiselina, stimulacija hormona, kronična upala niskog stupnja i sinteza specifičnih lipoproteina. Dokazi iz pokusa na životinjama sugeriraju da bi primjena probiotika mogla smanjiti dobiveni udio masti kao odgovor na prehranu s visokim udjelom masti (HFD). Pokazalo se da dodatak probiotika s *Lactobacillus curvatus* HY7601, *Lactobacillus plantarum* KY1032, *Pediococcus pentosaceus* LP28 i *Lactobacillus rhamnosus* GG utječe na smanjenje nastanka masnog tkiva i količine triglicerida u plazmi uz povećanje osjetljivosti na inzulin. Dokazi iz životinjskih i humanih studija upućuju na prijeopore u određivanju uzročno-posljedičnog odnosa između crijevne mikrobiote i pretilosti.

KLJUČNE RIJEČI: crijevna mikrobiota, debljina, probiotici

SUMMARY — Gut microbiota refers to the entire population of microorganisms that colonize a specific location in the digestive tract. It includes not only bacteria, but also other microbes such as fungi, archaea, viruses and protozoa. Healthy gut microbiota comprises mostly of *Phyla firmicutes* and *bacteroidetes*. Gut microbiota and its role in the aetiology of obesity is a new area of research that is trying to explain the excess energy accumulation in obese people. Microbiota can also be a potential target of therapeutic manipulation aimed at reducing energy storage in the host. Several mechanisms have been proposed to explain the role of gut microbiota in the aetiology of obesity, including short-chain fatty acid production, hormone stimulation, chronic low-grade inflammation and specific lipoprotein synthesis. Evidence from animal testing suggests that the use of probiotics could reduce the amount of fat gained as a result of a high-fat diet (HFD). Probiotic supplements with *Lactobacillus curvatus* HY7601, *Lactobacillus plantarum* KY1032, *Pediococcus pentosaceus* LP28 and *Lactobacillus rhamnosus* GG have reduced adipose tissue accumulation and plasma triglyceride levels and have improved insulin sensitivity. Evidence from animal and human studies indicates controversies in determining the cause and effect relationship between gut microbiota and obesity.

KEY WORDS: gut microbiota, obesity, probiotics



Crijevna mikrobiota

Mikrobiota je pojam koji se odnosi na cijelu populaciju mikroorganizama što koloniziraju određeno mjesto i uključuje ne samo bakterije već i druge mikrobe kao što su gljive, arheje, virusi i protozoe (1). Procjenjuje se da ima deset puta više bakterijskih stanica od broja ljudskih stanica. Iako se prije mislilo da mikrobiotu crijeva čini 500 – 1000 vrsta mikroba (2), nedavna studija procjenjuje da kolektivnu humanu crijevenu mikrofloru čini više od 35.000 bakterijskih vrsta (3).

Zdrava crijevna mikrobiota uglavnom se sastoji od *Phyla firmicutes* i *bacteroidetes*. Nakon toga slijede *Actinobacteria phyla* i *Verrucomicrobia*. Iako ovaj opći profil ostaje konstantan, crijevna mikrobiota pokazuje vremenske i prostorne razlike u raspodjeli na razini roda i izvan nje. Kako se putuje iz jednjaka distalno do rektuma, bit će vidljiva razlika u raznolikosti i broju bakterija u rasponu od 10¹/g sadržaja u jednjaku i želucu do 10¹²/g sadržaja u debelom crijevu (4).

Streptococcus se čini dominantnim rodovima u distalnom jednjaku, duodenumu i jejunumu. *Helicobacter pylori* dominantna je vrsta prisutna u želucu i određuje cijeli mikrobiološki krajolik želučane flore, a nalaze se još *Streptococcus*, *Prevotella*, *Veillonella* i *Rothia* (5). Dominantni rodovi koji žive u debelom crijevu uključuju *Firmicutes* i *Bacteroidetes*. Osim tih rodova, ljudsko debelo crijevo također ima primarne patogene, npr., vrste poput *Campylobacter jejuni*, *Salmonella enterica*, *Vibrio cholerae*, *Escherichia coli* i *Bacteroides fragilis*, ali s niskim obiljem (0,1% ili manje cjelokupnog mikrobioma crijeva) (5). Dok su *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus*, *Clostridium*, *Lactobacillus* i *Ruminococcus* pretežni luminalni mikrobni rodovi (mogu se identificirati u stolici), samo su *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Enterococcus* i *Akkermansia* pretežni rodovi u mukoznom sloju i epitelnim kriptama tankog crijeva (6).

Dugo je već poznata uloga crijevne mikrobiote u održavanju normalne funkcije crijeva, ali sve je više znanstvenih dokaza o njezinu utjecaju na druge organske sustave koji su djelomično ili potpuno nepovezani s probavom i probavnim organima. Neke studije pokazale su korisne funkcije normalne crijevne mikrobiote na zdravlje sve do genetske razine pa se o njoj govori kao o „zaboravljenom organu“, „drugome mozgu“ i sl. (4). Iz imunološke perspektive mikroorganizmi se smatraju patogenim imunostimulirajućim sustavom domaćina koji ih prepoznaje i uklanja. Međutim, većina je crijevnih bakterija nepatogena i suobličena s enterocitima u simbiotičkom odnosu. Prostor crijeva uglavnom pomaže u metabolizmu hranjivih tvari, metabolizmu lijeka, sprječavanju kolonizacije patogenih mikroorganizama i funkciji intestinalne barijere. Pokazalo se da mikrobiota crijeva pozitivno utječe na metabolizam lipida supresijom inhibicije aktivnosti lipoprotein lipaze u adipocitima. Nadalje, dokazano je da *Bacteroides thetaiotaomicron* povećava učinkovitost hidrolize lipida s pomoću regulacije ekspresije kolipaze koju traži lipaza gušterače za probavu lipida (7).

Crijevna mikrobiota također je obogaćena učinkovitim mehanizmima za metabolizaciju proteina koji funkcioniraju putem mikrobnih proteinaza i peptidaza u tandemu s humanim proteinazama. Nekoliko transportera na bakterijskoj stijenci olakšava ulazak aminokiselina iz crijevnog lumena u bakterije, pri čemu nekoliko genskih produkata pretvara aminokiseline u male signalne molekule i antimikrobne peptide (bakteriocine). Važni primjeri su pretvorba L-histidina u histamin putem bakterijskog enzima histamin dekarboksilaze, koji je kodiran bakterijskim *hdcA*-genima, i pretvorba glutamata u γ -amino maslačnu kiselinu (GABA) glutamat dekarboksilazama, koje su kodirane bakterijskim *gadB*-genima (8). GI mikrobiota također je ključna za *de novo* sintezu esencijalnih vitamina koje domaćin nije sposoban proizvesti. Bakterije mliječne kiseline ključni su organizmi u proizvodnji vitamina B₁₂, koji ne mogu sintetizirati životinje, biljke, a ni gljive. Bifidobakterije su glavni proizvođači folata, vitamina uključenih u vitalne metaboličke procese domaćina, uključujući sintezu i popravak DNK. Ostali vitamini u čijoj sintezi sudjeluje mikrobiota jesu vitamin K, riboflavin, biotin, nikotinska kiselina, pantotenska kiselina, piridoksin i tiamin.

Nedavne su studije pokazale da je crijevna mikrobiota također uključena u razgradnju različitih polifenola (fenolnih spojeva) koji se konzumiraju u prehrani. Polifenoli, koji obično ostaju neaktivni u prehrani, biotransformiraju se u aktivne spojeve nakon uklanjanja šećernog dijela djelovanjem crijevne mikrobiote. Strukturna specifičnost polifenola i individualno bogatstvo mikrobiote određuju razinu biotransformacije koja se javlja u crijevu. Konačni aktivni

proizvod apsorbira portalna vena čime ti proizvodi dopijevaju u sistemsku cirkulaciju te ostvaruju učinak na druga tkiva i organe (9). Time se osiguravaju antimikrobno i drugo metaboličko djelovanje (9). Prehrana je važna odrednica u oblikovanju sastava, raznolikosti i bogatstva crijevne mikrobiote. Općenito, prehrana bogata voćem, povrćem i vlaknima povezana je s većom raznolikošću mikroorganizama u crijevu (10).

S obzirom na blizak simbiotski odnos između crijevne mikrobiote i domaćina, ne iznenađuje da nailazimo na odstupanje od normalnog sastava crijevne mikrobiote (disbioza) u mnogim bolesnim stanjima. Neka od najčešće spominjanih patoloških stanja kod kojih se nailazi na disbiozu jesu kronične gastrointestinalne bolesti (sindrom iritabilnog crijeva, upalne bolesti crijeva, jetrena encefalopatija, nealkoholna masna jetra...) pa sve do različitih neuroloških poremećaja. Primjena metaboličkog pristupa znatno je unaprijedila razumijevanje mehanizama koji povezuju sastav crijevne mikrobiote i njegov utjecaj na zdravlje i bolest. Na funkcionalnoj razini disbioza može značiti izostanak potpune dopune korisnih svojstava normalne crijevne mikrobiote. Bez obzira na to je li disbiotička mikrobiota uzrok ili posljedica bolesti, ona će vjerojatno pogoršati napredovanje bolesti i utjecati na odabir strategije potrebne za ponovnu uspostavu simbioze. Ovisno o tipu i stupnju bolesti, to uključuje primjenu modulatora mikroorganizama (npr., antimikrobnih lijekova, prehrane, prebiotika ili probiotika) koji su uglavnom usmjereni na promjenu sastava mikrobiote domaćina ili na mikrobiološke otopine za zamjenu nekih neispravnih mikroba i njihove povezane prednosti (npr., specifični komenzalni sojevi, probiotici, definirane mikrobiološke zajednice, signalne molekule ili metaboliti iz mikrobnih izvora) (9, 10). S obzirom na važnost genetike domaćina u mnogim bolestima koje su povezane s disbiotičkom mikrobiotom jedinke, također je katkad potrebna dvostruka terapijska strategija kako bi se obnovilo zdravo okruženje potrebno za uspostavu učinkovite komunikacije između domaćina i ciljanog mikroba. Uspjeh u tim nastojanjima ovisi o mehanističkom razumijevanju kako mikrobiota djeluje i kako na nju utječe domaćin na molekularnoj i biokemijskoj razini (11).

Dokazi iz pokusa na životinjama sugeriraju da bi primjena probiotika mogla smanjiti dobiveni udio masti kao odgovor na prehranu s visokim udjelom masti (engl. *High Fett Diet* – HFD). Dodatak probiotika s *Lactobacillus curvatus* HY7601 ili *Lactobacillus curvatus* HY7601 u kombinaciji s *Lactobacillus plantarum* KY1032 učinkovito je suzbio povećanje tjelesne težine i smanjio količinu masnog tkiva u miševa hranjenih hranom s visokim udjelom kolesterola tijekom 9

tjedana (12). U drugoj studiji iste skupine miševi su hranjeni hranom s visokim udjelom masti tijekom 8 tjedana da bi im se izazvala pretilost, a zatim randomizirani kako bi uz hranu s visokim udjelom masti dobili i *Lactobacillus curvatus* HY7601 i *Lactobacillus plantarum* KY1032 ili placebo još 10 tjedana. Miševi koji su hranjeni normalnom hranom služili su kao kontrole. Nakon probiotičkog liječenja, dobitak tjelesne težine bio je 38% manji u probiotičkoj skupini nego u placebo-grupi iako su miševi hranjeni hranom s dodatkom probiotika inicijalno imali veću težinu od kontrola (13).

Ostali probiotici koji pokazuju dobar učinak protiv pretilosti jesu *Pediococcus pentosaceus* LP28 (14), *Bacteroides uniformis* CECT 7771 (15) i *Akkermansia muciniphila*. *Akkermansia muciniphila* je bakterija koja degradira mucin i obilno kolonizira sloj sluzi. Količina tih bakterija negativno korelira s tjelesnom težinom i smanjuje se kao odgovor na hranu s visokim udjelom masti (16). Štoviše, dnevna primjena *A. muciniphila* u pretilih miševa hranjenih hranom s visokim udjelom masti tijekom 4 tjedna smanjila je tjelesnu težinu i poboljšala sastav tijela, bez promjena u unosu hrane (17).

Primjena *Saccharomyces boulardii* Biocodex smanjila je tjelesnu masu i masu masti u pretilih i dijabetičnih miševa te znatno promijenila sastav crijevne mikrobiote s povećanjem udjela *Bacteroidetes* i smanjenom količinom *Phyla firmicutes*, *Proteobacteria* i *Tenericutes* (16). Pokazalo se da probiotički bakterijski soj *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) povoljno djeluje na homeostazu glukoze. Liječenje LGG-om tijekom 13 tjedana kod miševa hranjenih hranom s visokim udjelom masti poboljšalo je osjetljivost na inzulin i smanjilo akumulaciju lipida stimulirajući izlučivanje adiponektina i posljedičnu aktivaciju AMPK (18).

Nekoliko probiotičkih sojeva testirano je kao sredstvo s potencijalnim antidijabetičkim učincima. Primjena *Lactobacillus curvatus* HY7601 i *Lactobacillus plantarum* KY1032 spriječila je razvoj metaboličkog sindroma izazvanog hranom s visokim udjelom fruktoze, tj. snizila razinu glukoze, inzulina i triglicerida u plazmi (19).

Nedavna studija uspoređivala je učinke četiriju vrsta bifidobakterija (*Bifidobacteria* L66-5, L75-4, M13-4 i FS31-12) na metabolizam lipida kod pretilih miševa s visokim udjelom masti. Sva četiri soja bila su povezana sa sniženjem razine triglicerida u serumu i jetri i znatno su ublažila taloženje lipida u jetri. Samo su *Bifidobacterium* L66-5 i *Bifidobacterium* FS31-12 znatno smanjili udio kolesterola u jetri (20).

Oralna primjena *Bifidobacterium adolescentis* tijekom 12 tjedana pokazala je da štiti miševe C57BL/6 od nealkoholnog steatohepatitisa (engl. *Nonalcoholic Steatohepatitis* –

NASH). Nadalje, miševi tretirani probiotikom imali su znatno manje oštećenje jetre, što je povezano s prevencijom od lipidne peroksidacije, aktivacijom NF κ B i manjom upalnom reakcijom jetre (21).

Uloga mikrobiote u etiologiji debljine

Crijevna mikrobiota može se smatrati „mikroorganizmom“ koji pridonosi raznim metaboličkim procesima domaćina od probave do modulacije ekspresije gena. Razlike u mikrobioti u crijevima između mršavih i pretilih životinja ili ljudi upućuju na povezanost između mikroorganizama i energetske homeostaze, iako još postoji rasprava o tome jesu li te razlike uzročno povezane s pretilošću ili slabim fenotipom. Predloženi su različiti mehanizmi povezivanja crijevne mikrobiote s genetskom pretilosti i drugim metaboličkim poremećajima. Međutim, još nije jasno kako ovi mehanizmi međusobno utječu na ukupni metabolički status pojedinca (20).

Adipocitni čimbenik induciran postom ili protein 4 sličan angiopoitinu (Fiaf/ANGPTL4) ciljni je gen za peroksisomske receptore aktivirane proteinima (PPAR), a proizvode ih epitelne stanice crijeva i jetra. Fiaf/ANGPTL4 inhibira lipoprotein lipazu (LPL) koja uzrokuje akumulaciju masti u perifernim tkivima. Bakterijska inhibicija mikroorganizama crijeva s posljedičnim povećanjem LPL-a može biti jedan od mehanizama za adipozitet domaćina uzrokovan bakterijama u želucu (22). To je dodatno potkrijepljeno istraživanjem na miševima koji imaju genetski nedostatak u Fiaf-genima (Fiaf -/-). Nedostatak Fiaf-gena uzrokuje smanjenje inhibicije LPL-a, što dovodi do taloženja do 60% veće epididimalne masti u usporedbi s neplodnim divljim tipovima koji izražavaju Fiaf-gen (Fiaf +/+). Zbog toga je Fiaf/ANGPTL4 uključen u regulaciju skladištenja masti posredovane crijevnom mikrobiotom. Provedeno je istraživanje u kojemu je jedna skupina miševa SPF C57B/6J normalne mase hranjena hranom s visokim udjelom masti (20%), a druga hranom s visokim udjelom masti kojoj je dodan probiotik *Lactobacillus paracasei* F19 tijekom 10 tjedana. U usporedbi sa skupinom bez dodatka probiotika, skupina kojoj je dodan probiotik *Lactobacillus paracasei* F19 imala je znatno povišenu razinu VLDL-a, ali bez promjena u drugim lipoproteinima (23).

Smatra se da crijevna mikrobiota smanjuje oksidaciju masnih kiselina u mišićima i jetri supresijom adenozin monofosfat kinaze (AMPk), enzima u jetrenim i mišićnim stanicama koji nadgleda stanje stanične energije. Inhibicija AMPK rezultira smanjenom oksidacijom masnih kiselina u mišićima i jetri, što u konačnici dovodi do pohrane viška masnih kiselina u tim tkivima (22).

Crijevna mikrobiota proizvodnjom SCFA može utjecati na metabolizam domaćina i razvoj pretilosti promjenom hormonskog sastava u crijevima i drugim organima. Peptid 1 sličan glukagonu (GLP-1) ima ključnu ulogu u reguliranju komunikacije između nutritivnog opterećenja u lumenu crijeva i perifernim organima kao što su mozak, jetra, mišić i masno tkivo postprandijalnim povećanjem sitosti i izlučivanjem inzulina izazvanim inkretinom. Sekretija GLP-1 smanjuje se u pretilosti, što je sekundarno u dobitku mase, a to uzrokuje inzulinsku rezistenciju neovisno o razini cirkulirajućih masnih kiselina (24). Crijevna mikrobiota regulira GLP-1 utječući na ekspresiju njegova prekursora, proglukagona, i povećanje GLP-1-pozitivnih enteroendokrinih L-stanica u crijevima (25). U ljudskim i životinjskim studijama pokazano je da dijetalna vlakna (nestabilna i fermentativna vlakna), kao i SCFA, povećavaju sekreciju GLP-1 (26). Miševi kojima nedostaju receptori za vezanje SCFA (GPR43 i GPR41-deficitarni miševi) pokazali su *in vitro* i *in vivo* smanjenje sekrecije GLP-1 i oštećenje tolerancije glukoze (26).

SCFA, uključujući acetat, propionat i butirrat, djeluju kao ligandi za aktivaciju receptora 43 i 41 vezanih za G-protein (GPR41 i GPR43) koji se eksprimiraju na epitelnim stanicama crijeva, endokrinim stanicama i adipocitima. GPR43 u bijelome masnom tkivu djeluje kao senzor viška postprandijalne energije i regulira potrošnju energije, a time i homeostatsku energiju tijela. GPR43 i GPR41 povećavaju osjetljivost na inzulini i aktiviraju simpatički živčani sustav na razini ganglija kako bi se spriječilo taloženje viška energije u masnom tkivu i povećala potrošnja energije u drugim tkivima kao što su jetra i mišići. Miševi s manjkom GPR43 imaju metaboličke abnormalnosti, uključujući nakupljanje viška masnoća. Kada se tretiraju antibioticima ili pod uvjetima bez klica, ove se metaboličke abnormalnosti preokrenu, što sugerira da je crijevna mikrobiota važna u ekspresiji ovih receptora (27). Sveukupno, ovaj dokaz upućuje da promjena mikrobiološkog sastava crijeva može utjecati na hormonalni status putem receptora povezanih s GLP-1 i G-proteinom. Ove hormonske promjene donose promjenu u sitosti, unosu hrane i ukupnome metaboličkom statusu pojedinca, što bi moglo utjecati na adipozitet domaćina. Bez obzira na to je li ovaj odnos uzročni, potrebna su daljnja istraživanja.

Pretilost pridonosi imunskoj disfunkciji izlučivanjem upalnih adipokina iz adipoznih tkiva kao što su TNF- α , IL-6 i leptin. Upalni adipokini induciraju kancerogene mehanizme poput povećane stanične proliferacije, koji su potencijalni čimbenici rizika od karcinoma kolona, jednjaka i hepatocelularnog karcinoma. Primjer toga jest povezanost visokih razina leptina s hepatocelularnim karcinomom. Intraabdominalno masno tkivo izlučuje adipokine s aterogenim

svojstvima (IL-1, IL-6, TNF- α i IFN- α) koji povisuju rizik od kardiovaskularnih bolesti. Ovi proupalni citokini također aktiviraju određene kinaze, što zauzvrat inicira ekspresiju upalnih i lipogenih gena, a to u konačnici povećava upalu i adipogenezu (28).

Promjena crijevne mikrobiote povezana je s promijenjenom funkcijom crijevne barijere, a to može potaknuti oslobađanje bakterijskih endotoksina kroz oštećenu i propusnu barijeru. Cani i sur. pokazali su znatno smanjenje broja bifidobakterija kod miševa C57BL/6J s visokim udjelom masti. Pokazalo se da dopuna s oligofruktozom obnavlja populaciju bifidobakterija s poboljšanjem funkcije crijevne sluznične barijere. To se očituje ekspresijom prekursora GLP-1, proglukagonskom mRNK i smanjenjem endotoksemije. Nije nađena korelacija između endotoksemije i drugih bakterija (*Lactobacilli* / *Enterococci*, *E. rectale* / *C. coccoides*, *Bacteroides*) (29).

Povezanost visokog udjela masnoće sa supkliničkom ili kliničkom upalom u pretilih ispitivana je u nekoliko studija i jasni su dokazi koji upućuju na to da je prehrana s visokim udjelom masnoće povezana s metaboličkom endotoksemijom i 2 – 3 puta višim razinama bakterijskih LPS-a u krvi. Međutim, dvojbeno je je li ova kronična upala niskog stupnja ovisna o mikroorganizmima crijeva. Cani i sur. našli su dramatičnu promjenu u sastavu crijevne mikrobiote (smanjeni *Lactobacillus*, *Bacteroides* / *Prevotella* i *Bifidobacteria*) oboljelih db/db-miševa hranjenih hranom s visokim udjelom masti (30).

Uočene su dugoročne promjene u crijevnoj mikrobioti (kao što su smanjenje broja *Bifidobacteria* i povećanje broja *Bacteroidesa*) kod djece koja su u ranom djetinjstvu uzimala antibiotike. Modulacija mikroorganizama crijeva s antibioticima (npr., norfloksacin i ampicilin) mijenja ekspresiju gena jetre i crijeva koji su uključeni u upalu i metabolizam, čime se mijenjaju hormonska, upalna i metabolička sredina domaćina. Ove promjene uzrokovane antibioticima mogu predisponirati djecu na prekomjernu težinu i pretilost (31).

Crijevna mikrobiota može pridonijeti kroničnoj upali niskog stupnja i pretilosti putem apsorpcije bakterijskog LPS-a, vanjske membranske komponente gram-negativnih bakterija, koja se sve više priznaje kao čimbenik u kroničnoj upali niskog stupnja, što je znak obilježavanja pretilosti. LPS-i stimuliraju markere upale (npr., inhibitor aktivatora plazminogena 1 i faktor tumorske nekroze alfa) i oksidativni stres (npr., peroksidacija lipida) u visceralnome masnom tkivu putem receptora CD14. Odsutnost CD14 u CD14-deficijentnim db/db (CD14 -/-) miševima štiti od pretilosti inducirane prehranom i upale kod mišjih modela (32).

TABLICA 1. Pregled najvažnijih studija o utjecaju probiotika na razvoj debljine

STUDIJA	EKSPERIMENTALNI MODEL PRETILOSTI	TIP PROBIOTIKA	TRAJANJE PRIMJENE	UČINCI
Yoo i sur. 2013. (12)	Hrana s visokim udjelom kolesterola	<i>Lactobacillus curvatus</i> HY7601 sam ili u kombinaciji s <i>Lactobacillus plantarum</i> KY1032	9 tjedana uz hranu s visokim udjelom kolesterola	Gubitak tjelesne mase, sniženje kolesterola u plazmi i jetri, smanjenje genske ekspresije enzima za sintezu masnih kiselina
Park i sur. 2013. (13)	Hrana s visokim udjelom masti / placebo ili normalna hrana	<i>Lactobacillus curvatus</i> HY7601 i <i>Lactobacillus plantarum</i> KY1032	10 tjedana nakon uzimanja hrane s visokim udjelom masti	Gubitak tjelesne mase, sniženje inzulina u plazmi, sniženje ukupnog kolesterola i leptina
Zhao i sur. 2012. (14)	Hrana s visokim udjelom masti 6 tjedana / normalna hrana	<i>Pediococcus pentosaceus</i> LP28 / <i>Lactobacillus plantarum</i> SN13T	8 tjedana nakon uzimanja hrane s visokim udjelom masti	Gubitak tjelesne mase, gubitak visceralnoga masnog tkiva
Gauffin i sur. 2012. (15)	Hrana s visokim udjelom masti / normalna hrana	<i>Bacteroides uniformis</i> CECT 7771	7 tjedana usporedo s uzimanjem hrane s visokim udjelom masti	Gubitak tjelesne mase, sniženje kolesterola, triglicerida i glukoze
Everard i sur. 2014. (16)	Dijabetični miševi / placebo	<i>Saccharomyces boulardii</i> Biocodex	4 tjedna	Gubitak tjelesne mase, smanjenje steatoze jetre, smanjenje sistemske upale (pad koncentracije citokina IL-6, IL-4, IL-1 β i TNF- α)
Everard i sur. 2013. (17)	Hrana s visokim udjelom masti / normalna hrana	<i>Akkermansia muciniphila</i>	4 tjedna usporedo s uzimanjem hrane s visokim udjelom masti	Gubitak tjelesne mase, smanjenje inzulinske rezistencije
Kim i sur. 2013. (18)	Hrana s visokim udjelom masti / normalna hrana	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	13 tjedana usporedo s uzimanjem hrane s visokim udjelom masti	Gubitak tjelesne mase, povećanje osjetljivosti inzulina
Yadav i sur. 2007. [19]	Hrana s visokim udjelom fruktoze / normalna hrana	<i>Lactobacillus casei</i> / <i>Lactobacillus acidophilus</i>	8 tjedana usporedo s uzimanjem hrane s visokim udjelom fruktoze	Sniženje HbA1c, sniženje glikogena, kolesterola, triglicerida i slobodnih masnih kiselina
Yin i sur. 2010. (20)	Hrana s visokim udjelom masti / normalna hrana	<i>Bifidobacteria</i> L66-5, L75-4, M13-4 i FS31-12	6 tjedana usporedo s uzimanjem hrane s visokim udjelom masti	Sniženje triglicerida, lipida i kolesterola, gubitak tjelesne mase
Reichold i sur. 2014. (21)	Hrana s visokim udjelom masti / normalna hrana	<i>Bifidobacteria adolescentis</i>	12 tjedana usporedo s uzimanjem hrane s visokim udjelom masti	Gubitak tjelesne mase, smanjenje upale jetre i steatoze

Zaključak

Prevalencija pretilosti povećala se u pandemijskim omjerima kod odraslih i djece. Utvrđeno je nekoliko čimbenika koji objašnjavaju etiologiju i patogenezu pretilosti, uključujući način života, čimbenike okoline i genetske faktore domaćina. Ipak, nijedan od njih ne objašnjava potpuno etiologiju pretilosti pa se potraga za mogućim uzrocima nastavlja. Mikrobiota crijeva zagovara se kao čimbenik koji utječe na homeostazu energije domaćina preko nekoliko pretpostavljenih mehanizama istraženih u modelima miševa i istraživanjima na ljudima. Međutim, nekoliko studija sugerira duboki učinak prehrane na crijevu mikrobiotu koja može mijenjati metabolizam domaćina prema pretilom fenotipu.

Dokaza koji povezuju crijevu mikrobiotu s rastućom epidemijom pretilosti sve je više. To može biti zbog razlika u metodologiji, dizajnu studija, kontroli prehrane, genetskoj sklonosti pojedinaca na pretilost i drugih čimbenika životnog stila. Fekalni su uzorci uobičajeni način dobivanja uzoraka crijevne mikrobiote, a to najčešće nije istinska slika mikrobne populacije debelog crijeva. Pristup sadržaju cijelog crijeva ograničen je medicinskim i etičkim razlozima. Osim toga, razlike između životinja i ljudi, uključujući crijevu mikrobiotu, brzinu metabolizma i duljinu crijeva, koprofagiju i genetsku varijabilnost ograničavaju ekstrapolaciju rezultata dobivenih ispitivanjima na životinjama na ljudsku populaciju.

LITERATURA

1. Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev* 2010;90:859–904. DOI: 10.1152/physrev.00045.2009.
2. Ramakrishna BS. The normal bacterial flora of the human intestine and its regulation. *J Clin Gastroenterol* 2007;41:S2–S6. Dostupno na: <http://cmcwtrl.in/publications/10-2007-Journal-of-Clinical-Gastroenterology.pdf>. Datum pristupa: 30. 1. 2018.
3. Frank DN, St Amand AL, Feldman RA i sur. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:13780–5. DOI: 10.1073/pnas.0706625104.
4. O'Hara AM, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep* 2006;7:688–93. DOI: 10.1038/sj.embor.7400731.
5. Andersson AF, Lindberg M, Jakobsson H i sur. Comparative analysis of human gut microbiota by barcoded pyrosequencing. *PLoS One* 2008;3(7):e2836. DOI: 10.1371/journal.pone.0002836.
6. Swidsinski A, Loening-Baucke V, Lochs H, Hale LP. Spatial organization of bacterial flora in normal and inflamed intestine: a fluorescence in situ hybridization study in mice. *World J Gastroenterol* 2005;11:1131–40.
7. Hooper LV, Wong MH, Thelin A i sur. Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine. *Science* 2001;291:881–4. DOI: 10.1126/science.291.5505.881.
8. De Biase D, Pennacchietti E. Glutamate decarboxylase-dependent acid resistance in orally acquired bacteria: function, distribution and biomedical implications of the gadBC operon. *Mol Microbiol* 2012;86:770–786. DOI: 10.1111/mmi.12020.
9. Marín L, Miguélez EM, Villar CJ, Lombó F. Bioavailability of dietary polyphenols and gut microbiota metabolism: antimicrobial properties. *Biomed Res Int* 2015;2015:905215. DOI: 10.1155/2015/905215.
10. Walker AW, Ince J, Duncan SH i sur. Dominant and diet-responsive groups of bacteria within the human colonic microbiota. *ISME J* 2011;5:220–30. DOI: 10.1038/ismej.2010.118.
11. Guinane CM, Cotter PD. Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: understanding a hidden metabolic organ. *Therap Adv Gastroenterol* 2013;6:295–308. DOI: 10.1177/1756283X13482996.
12. Yoo SR, Kim YJ, Park DY i sur. Probiotics *L. plantarum* and *L. curvatus* in combination alter hepatic lipid metabolism and suppress diet-induced obesity. *Obesity (Silver Spring)* 2013;21:2571–8. DOI: 10.1002/oby.20428.
13. Park DY, Ahn YT, Park SH i sur. Supplementation of *Lactobacillus curvatus* HY7601 and *Lactobacillus plantarum* KY1032 in diet-induced obese mice is associated with gut microbial changes and reduction in obesity. *PLoS One* 2013;8:e59470. DOI: 10.1371/journal.pone.0059470.
14. Zhao X, Higashikawa F, Noda M i sur. The obesity and fatty liver are reduced by plant-derived *Pediococcus pentosaceus* LP28 in high fat diet-induced obese mice. *PLoS One* 2012;7:e30696. DOI: 10.1371/journal.pone.0030696.
15. Gauffin Cano P, Santacruz A, Moya A, Sanz Y. *Bacteroides uniformis* CECT 7771 ameliorates metabolic and immunological dysfunction in mice with high-fat-diet induced obesity. *PLoS One* 2012;7:e41079. DOI: 10.1371/journal.pone.0041079.
16. Everard A, Matamoros S, Geurts L, Delzenne NM, Cani PD. *Saccharomyces boulardii* administration changes gut microbiota and reduces hepatic steatosis, low-grade inflammation, and fat mass in obese and type 2 diabetic db/db mice. *MBio* 2014;5:e01011–14. DOI: 10.1128/mBio.01011-14.
17. Everard A, Belzer C, Geurts L i sur. Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;110:9066–71. DOI: 10.1073/pnas.1219451110.
18. Kim SW, Park KY, Kim B, Kim E, Hyun CK. *Lactobacillus rhamnosus* GG improves insulin sensitivity and reduces adiposity in high-fat diet-fed mice through enhancement of adiponectin

- production. *Biochem Biophys Res Commun* 2013;431:258–63. DOI: 10.1016/j.bbrc.2012.12.121.
19. Yadav H, Jain S, Sinha PR. Antidiabetic effect of probiotic dahi containing *Lactobacillus acidophilus* and *Lactobacillus casei* in high fructose fed rats. *Nutrition* 2007;23:62–8. DOI: 10.1016/j.nut.2006.09.002.
 20. Yin YN, Yu QF, Fu N, Liu XW, Lu FG. Effects of four *Bifidobacteria* on obesity in high-fat diet induced rats. *World J Gastroenterol* 2010;16:3394–401.
 21. Reichold A, Brenner SA, Spruss A i sur. *Bifidobacterium adolescentis* protects from the development of nonalcoholic steatohepatitis in a mouse model. *J Nutr Biochem* 2014;25:118–25. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2013.09.011.
 22. Bäckhed F, Ding H, Wang T i sur. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:15718–23. DOI: 10.1073/pnas.0407076101.
 23. Aronsson L, Huang Y, Parini P i sur. Decreased fat storage by *Lactobacillus paracasei* is associated with increased levels of angiopoietin-like 4 protein (ANGPTL4). *PLoS One* 2010;5(9). pii: e13087. DOI: 10.1371/journal.pone.0013087.
 24. Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev* 2007 Oct;87(4):1409–39. DOI: 10.1152/physrev.00034.2006.
 25. Wichmann A, Allahyar A, Greiner TU i sur. Microbial modulation of energy availability in the colon regulates intestinal transit. *Cell Host Microbe* 2013 Nov 13;14(5):582–90. DOI: 10.1016/j.chom.2013.09.012.
 26. Zhou J, Martin RJ, Tulley RT i sur. Dietary resistant starch upregulates total GLP-1 and PYY in a sustained day-long manner through fermentation in rodents. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008;295:E1160–6. DOI: 10.1152/ajpendo.90637.2008.
 27. Kimura I, Ozawa K, Inoue D. The gut microbiota suppresses insulin-mediated fat accumulation via the short-chain fatty acid receptor GPR43. *Nat Commun* 2013;4:1829. DOI: 10.1038/ncomms2852.
 28. Redinger RN. The pathophysiology of obesity and its clinical manifestations. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2007;3:856–63.
 29. Cani PD, Neyrinck AM, Fava F i sur. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. *Diabetologia* 2007;50:2374–83. DOI: 10.1007/s00125-007-0791-0.
 30. Cani PD, Amar J, Iglesias MA i sur. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007;56:1761–72. DOI: 10.2337/db06-1491.
 31. Penders J, Thijs C, Vink C i sur. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics* 2006;118:511–21. DOI: 10.1542/peds.2005-2824.
 32. Cani PD, Possemiers S, Van de Wiele T i sur. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. *Gut* 2009;58:1091–103. DOI: 10.1136/gut.2008.165886.

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:**

Doc. dr. sc. Goran Hauser, dr. med.
KBC Rijeka
Krešimirova 42
51000 Rijeka
e-mail: goran.hauser@uniri.hr

PRIMLJENO/RECEIVED:

27. 12. 2017./December 27, 2017

PRIHVACENO/ACCEPTED:

25. 1. 2018./January 25, 2018

