

# CRIJEVNA MIKROBIOTA I DEBLJINA - PUT PREMA ZDRAVLJU POPLOČEN JE ZDRAVIM CRIJEVIMA

---

**Kos, Neven**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2023**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Health Studies / Sveučilište u Rijeci, Fakultet zdravstvenih studija u Rijeci**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:161704>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-01-25**

*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Health Studies - FHSRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
FAKULTET ZDRAVSTVENIH STUDIJA  
DIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ  
KLINIČKI NUTRICIONIZAM

Neven Kos

CRIJEVNA MIKROBIOTA I DEBLJINA - PUT PREMA  
ZDRAVLJU POPLOČEN JE ZDRAVIM CRIJEVIMA

Diplomski rad

Rijeka, 12.10.2023.

UNIVERSITY OF RIJEKA  
FACULTY OF HEALTH STUDIES  
GRADUATE UNIVERSITY STUDY IN CLINICAL NUTRITION

Neven Kos

GUT MICROBIOTA AND OBESITY - THE ROAD TO HEALTH  
IS PAVED WITH A HEALTHY INTESTINES

Master thesis

Rijeka, 12.10.2023.

Mentor rada: Izv. prof. dr. sc. Sanja Klobučar, dr. med.

Komentor rada: Prof. dr. sc. Sandra Milić, dr.med.

Završni/diplomski rad obranjen je dana 12.10.2023. na Fakultetu zdravstvenih studija Sveučilišta u Rijeci, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Izv.prof.dr.sc. Dijana Detel. dr.med.

2. Doc.dr.sc. Vanja Licul, dr.med.

3. Prof. dr. sc. Sandra Milić, dr. med.

## Sadržaj:

### Sažetak

|  |    |
|--|----|
| 1. Uvod .....  | 1  |
| 2. Crijevna mikrobiota.....  | 2  |
| 3. Debljina.....   | 3  |
| 4. Mehanizmi u podlozi povezanosti debljine i mikrobiote.....  | 6  |
| 5. Bakterijska disbioza.....   | 17 |
| 6. Načela prehrane i prehrambene intervencije s utjecajem na promjenu crijevne mikrobiote i debljine ..... | 22 |
| 6.1. Vlakna i suplementi vlakana .....   | 37 |
| 6.2. Prebiotici .....  | 45 |
| 6.3. Polifenoli .....  | 50 |
| 6.4. Rezistentni škrob.....  | 56 |
| 6.5. Probiotici .....  | 57 |
| 6.6. Povremeni post .....  | 60 |
| 6.7. Fekalna transplantacija.....  | 62 |
| 7. Ostali čimbenici koji mogu utjecati na crijevnu mikrobiotu.....   | 63 |
| 7.1. Tjelesna aktivnost i stres .....  | 66 |
| 7.2. Antibiotici.....  | 70 |
| 7.3. Porod i dojenje.....  | 72 |
| 8. Zaključak.....  | 76 |

### Literatura

### Privitak

### Životopis

## **POPIS KRATICA**

AMPK - adenzin monofosfat aktivirana protein kinaza

BMI – indeks tjelesne mase

CRP – C-reaktivni protein

eCB - endokanabinoidni

FIAF - adipocitni čimbenik induciran postom

FMT – transplantacija fekalne mikrobiote

FOS - fruktooligosaharidi

FXR - farnesoidni X receptor

GOS - galaktooligosaharidi

HMO - oligosaharidi ljudskog mlijeka

IF - povremeni post

IL-6 - interleukin-6

lncRNA - duga nekodirajuća RNA

LPS - lipopolisaharid

MD – mediteranska prehrana

NNS - nenutritivni zaslađivači

PPAR- $\gamma$  - peroksisomskim proliferatorom aktivirani receptor gama

RS - rezistentni škrob

SCFA – masne kiseline kratkog lanca

T2D – dijabetes tipa 2

TNF- $\alpha$  - faktor tumorske nekroze alfa

ŽK - žučne kiseline

## **Sažetak**

Iako danas postoje i koriste se mnoge metode liječenja debljine, ona i dalje ostaje veliki javnozdravstveni problem koji zahtijeva nova prehrambena i/ili medicinska rješenja. Mikrobiota čovjeka zadužena je za mnoge metaboličke reakcije. Između ostalog sudjeluje u izlučivanju intestinalnih hormona, pohrani masti, utječe na sitost, sintetizira određene vitamine te regulira ekstrakciju energije iz unesene hrane stoga predstavlja važan čimbenik za rješavanje ovog globalnog problema. Kvantitativni, kvalitativni i funkcionalni poremećaji u crijevnoj mikrobioti mogu uzrokovati razvoj upale, što dovodi do metaboličkih poremećaja poput pretilosti ili dijabetesa. Disbioza je čini se ključni čimbenik kronične upalne i metaboličke disfunkcije. Klasična zapadnjačka prehrana bogata mastima i rafiniranim ugljikohidratima, a siromašna vlaknima štetna je za sastav i funkciju crijevne mikrobiote. Osim toga, ove promjene u kombinaciji s povećanim razinama stresa modernog užurbanog doba i korištenje određenih lijekova, uključujući antibiotike, dodatno stavljaju teret na našu mikrobnu zajednicu. Kako bi uspostavili balans i zdravlje crijevne flore na raspolaganju su nam probiotici, prebiotici, polifenoli te rezistentni škrob. No kao što je opisano u ovom radu većina mehanizama djelovanja gore navedenih još uvijek nije rasvijetljena, iako su se često puta pokazali obećavajućima za kontrolu debljine. Iako se prehrane koje stavljaju naglasak na biljke poput vegetarijanske i veganske pokazuju korisnima u vidu veće proizvodnje SCFA i smanjenju upalnih procesa u tijelu i dalje nema dokaza da je jedna vrsta prehrane bolja od druge kada je riječ o liječenju debljine. Stoga se kod liječenja debljine uputno držati klasičnih nutricionističkih smjernica za regulaciju tjelesne težine koje uključuju povećanje unosa povrća, voća i vlakana, konzumaciju nemasnih izvora proteina za povećanje osjećaja sitosti, izbjegavanje ili striktno ograničavanje visoko prerađene hrane i smanjenje veličine porcija uz zadovoljavanje negativne energetske bilance.

## **Abstract**

Although many methods of treating obesity exist and are used today, it still remains a major public health problem that requires new dietary and/or medical solutions. The human microbiota is responsible for many metabolic reactions. Among other things, it participates in the secretion of intestinal hormones, storing fat, affects satiety, synthesizes certain vitamins and regulates the extraction of energy from ingested food, therefore it is an important factor in solving this global problem. Quantitative, qualitative and functional disorders in the intestinal microbiota can cause the development of inflammation, which leads to metabolic disorders

such as obesity or diabetes. Dysbiosis appears to be a key factor in chronic inflammatory and metabolic dysfunction. The classic Western diet, rich in fats and refined carbohydrates, and poor in fiber, is harmful to the composition and function of the intestinal microbiota. In addition, these changes combined with the increased stress levels of the modern busy age and the use of certain medications, including antibiotics, place an additional burden on our microbial community. In order to restore the balance and health of the intestinal flora, we have at our disposal probiotics, prebiotics, polyphenols and resistant starch. However, as described in this paper, most of the mechanisms of action mentioned above have not yet been elucidated, although they have often been shown to be promising for obesity control. Although plant-based diets, such as vegetarian and vegan, have been shown to be beneficial in increasing SCFA production and reducing inflammation in the body, there is still no evidence that one type of diet is better than another when it comes to treating obesity. Therefore, when treating obesity, it is advisable to adhere to classic nutritional guidelines for weight regulation, which include increasing the intake of vegetables, fruits and fiber, consuming lean protein sources to increase the feeling of satiety, avoiding or strictly limiting highly processed foods and reducing portion sizes while satisfying a negative energy balance.

*Ključni pojmovi: crijevna mikrobiota, debljina, prehrana, stil života*

*Key words: Gastrointestinal Microbiome, Obesity, Diet, Life Style*



## 1. Uvod

S obzirom na veliki značaj problema s debljinom u hrvatskoj populaciji, ali i šire, javlja se potreba za boljim razumijevanjem nastanka ove bolesti ali i mogućih metoda njezinog tretmana. Crijevna mikrobiota mogla bi igrati značajnu ulogu u tome s obzirom na svoju važnu ulogu u promicanju homeostaze i zdravlja tijela. Tako je za cilj ovog rada postavljen pregled recentnih i kvalitetnih istraživanja i drugih relevantnih izvora upravo u vidu povezanosti crijevne mikrobiote i debljine u ljudi. Pretraživanjem PubMed/MEDLINE baze podataka izdvojile su se relevantne studije. Cilj ovog rada je doprinijeti boljem razumijevanju utjecaja crijevne mikrobiote u nastanku debljine. Također, utvrditi moguće mehanizme u pozadini tog odnosa te donijeti praktične informacije o utjecaju (pre)hrane i pića te dodataka prehrani i drugih mogućih čimbenika s utjecajem na crijevni mikrobiom te posljedično debljinu. Ovaj rad daje pregled potencijalnih načina za manipulaciju i promjenu crijevne mikrobiote, a sve u svrhu boljeg razumijevanja novih ruta terapijskih intervencija pretilosti. Konkretno, istražen je utjecaj načina prehrane, unosa vlakana, prebiotika, probiotika, polifenola, rezistentnog škroba te ostalih čimbenika stila života poput povremenog posta, uzimanja antibiotika, tjelesne aktivnosti, stresa, te načina poroda i dojenja na promjenu crijevne mikrobiote i posljedično debljinu. U konačnici je cilj integriranje spoznaja na razini individualne mikrobiote u neki oblik personalizirane zdravstvene skrbi za oboljele od debljine.

## 2. Crijevna mikrobiota

Crijevna mikrobiota odrasle osobe sastoji se od 10 do 100 trilijuna mikroorganizama, što je deset puta više od ukupnog broja somatskih stanica. Crijevna mikrobiota evoluirala je istodobno s evolucijom čovjeka i smatra se da ima znatne učinke na različite funkcije i sustave domaćina kojeg nastanjuje. Interakcija je ipak u pravilu dvosmjerna, što pruža osnovu za moguće preventivne, ali i terapijske intervencije (1).

Ljudska crijeva sadrže raznoliku kolekciju mikroorganizama koji čine oko 1000 različitih vrsta. Svaki pojedinac predstavlja svojevrsnu jedinstvenu kolekciju (2). Ta kolekcija ima svoj genom. Istraživači procjenjuju da imamo stotinu puta više bakterijskih gena u sebi nego vlastitih (3).

Ljude možemo podijeliti na enterotipove prema dominirajućim vrstama bakterija u crijevima. Smatralo se da ljudi obično spadaju u jednu od 3 dominantne vrste, odnosno ekosustava ljudskih crijeva pod nazivom *Bacteroides*, *Prevotella* i *Ruminococcus* prema istraživanju M. Arumugama i sur. (11). Međutim određeno drugo istraživanje ipak ukazuje da cijelo čovječanstvo možemo podijeliti u 2 vrste ekosustava, odnosno dva klastera ili jednu od 2 široke kategorije zvane enterotip. Izgleda da na svijetu postoje 2 tipa ljudi; oni koji uzgajaju više *Bacteroides* vrste ili oni koji uzgajaju pretežito *Prevotelle*. A ovi enterotipovi ne ovise o tome gdje živimo, koje smo dobi ili spola već najviše o tome što jedemo i pijemo. Komponente koje se nalaze više u hrani životinjskog podrijetla poput proteina i masti povezane su s *Bacteroides* enterotipom, a one koje se nalaze gotovo isključivo u biljnoj hrani povezane su s *Prevotellom* (4).

Ljudska se crijeva smatraju najgušće naseljenim ekosustavom na planeti; u prijevodu, više je života koncentrirano u našim crijevima nego bilo gdje na Zemlji (5). Crijevni mikrobiom je kao jedinstveni organ s metaboličkim kapacitetom koji može nadilaziti onaj jetre za 100 puta. Intestinalni mikrobiom je stoga usko uključen u metabolizam prehrambenih spojeva (6). Mogao bi imati kontrolu nad čak jednom desetinom metabolita mjerenih u krvi (7).

Crijevne bakterije utječu na naš imunitet, na hormonalnu ravnotežu, a mogu utjecati i na našu energetske ravnotežu. Naše crijevne bakterije nazivane su zaboravljenim organom (8). Ovaj "mikrobni organ" obavlja razne fiziološke funkcije, od zaštitne do metaboličke regulacije, uključujući aktivnu ulogu u metabolizmu glukoze i lipida (130). Crijevna mikrobiota se uglavnom sastoji od sedam bakterijskih odjela, prvenstveno *Firmicutes*, *Bacteroides*,

*Proteobacteria*, *Fusobacteria*, *Verrucomicrobia*, *Cyanobacteria* i *Actinobacteria*. S time da su *Firmicutes* i *Bacteroides* najzastupljenije vrste (130). *Firmicutes* i *Bacteroidetes* predstavljaju više od 90% ukupne zajednice (162).

Crijevna mikrobiota regulira mnoge fiziološke procese kroz interakciju s domaćinom, kao što su probava hrane, unos hranjivih tvari i metabolizam, sinteza vitamina i žučnih kiselina, kao i modulacija urođenog imuniteta i imuniteta sluznice, razvoj sloja rasta epitela, sprječavanje širenja patogenih mikroorganizama, pa čak i regulacija ekspresije gena domaćina (154).

Ranije smo mislili da je funkcija crijeva samo apsorpcija vode. Naše slabo razumijevanje proizlazilo je iz nemogućnosti da dopremo do debelog crijeva i činjenice da nismo bili u mogućnosti razviti kulture većine crijevne flore izvan tijela. Oko 3/4 crijevnih mikroba ne uspijeva rasti u sklopu standardnih laboratorijskih uvjeta (9).

Naša crijevna mikrobiota nije samo jedan od „organa“, već moguće glavni „organ“ uključen u razvoj debljine (184). Ideja da postoji veza između našeg mikrobioma i debljine se izvorno temeljila na studijama na miševima, pa nismo sa sigurnošću mogli reći da je tako i s ljudima. Noviji dokazi upućuju da varijacije u našem drugom genomu (genomu mikroorganizama) moguće igraju ulogu u razvoju debljine. I konačno, tek od nedavno imamo određene podatke i na ljudima. Kao što je bilo za pretpostaviti vrste bakterija u našim crijevima povezane su s tjelesnom težinom i debljanjem (10). Uz bakterije, crijevne arheje, gljivice i virusi pridonijeli su patogenezi pretilosti (135). Unatoč svemu poznatome, na pretilost u odrasloj dobi utječe nekoliko čimbenika osim različitih profila crijevne mikrobiote a, do sada, studije nisu pronašle dovoljno dosljednosti da istaknu specifične bakterije koje uzrokuju pretilost (136).

### **3. Debljina**

Prekomjerna tjelesna težina i pretilost su metaboličke bolesti koje su se proširile svijetom, a danas poprimaju razmjere epidemije i predstavljaju peti vodeći čimbenik rizika za globalnu smrtnost (130). Epidemija pretilosti globalni je zdravstveni problem koji uključuje 650 milijuna odraslih osoba diljem svijeta (131). Osim toga, predviđa se da će 1,12 milijardi ljudi u svijetu patiti od pretilosti do 2030. (135). Iako je etiologija složena, pretilost je rezultat međuigre između ponašanja, okoliša i genetskih čimbenika, dok se čini da su mutacije odgovorne za manje od 10% varijabilnosti fenotipa (130)

Sve je veća zabrinutost da su nedavne inovacije u načinu života, ponajviše "zapadnjačka" prehrana s visokim udjelom masnoća i šećera, promijenile genetski sastav i metaboličku aktivnost naših rezidentnih mikroorganizama (mikrobioma ljudskog crijeva). Sumnja se da takve promjene izazvane prehranom mikrobnih zajednica povezanih s crijevima pridonose rastućim epidemijama kroničnih bolesti u razvijenom svijetu, uključujući pretilost (14).

Prevalencija pretilosti gotovo se utrostručila u posljednjih trideset godina, uglavnom kao rezultat toga što ljudi postaju manje aktivni i hrane se manje kvalitetno. Pretilost pogađa ljude svih dobi, rasa i socioekonomskog statusa (163).

Pretilost je globalna epidemija obilježena energetsom neravnotežom, metaboličkim poremećajem, razvojem masne mase i kroničnom upalom niskog stupnja (135), te povećanim endokanabinoidnom tonusom (155), koja značajno utječe na zdravstveno stanje pojedinaca svih dobi i opterećuje socioekonomski sustav. Potvrđeno je da crijevna mikrobiota, kao važan sastojak okolišnih čimbenika, korelira s pojavom i progresijom pretilosti (135).

Indeks tjelesne mase (BMI), izračunat kao težina u kilogramima podijeljena s kvadratom visine u metrima ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ), trenutačno je najčešće korišten kriterij za klasifikaciju pretilosti. Osobe s BMI 25  $\text{kg}/\text{m}^2$  klasificiraju se kao osobe s prekomjernom tjelesnom težinom, a osobe s BMI od 30  $\text{kg}/\text{m}^2$  kategorizirane su kao pretile. Međutim, dijagnoza pretilosti ne bi se trebala temeljiti samo na BMI-u, već zajedno s drugim antropometrijskim i kliničkim parametrima (167).

Prekomjerna tjelesna masa i pretilost definiraju se kao prekomjerno nakupljanje masnog tkiva koje može loše utjecati na zdravlje. Uzroci pretilosti mogu biti višestruki, a jedan od njih je energetska neuravnoteženost između unesenih i potrošenih kalorija koja nastaje s jedne strane uslijed sjedilačkog načina života i nedovoljne fizičke aktivnosti, a s druge strane uslijed povećanog unosa visokokalorične hrane. Nadalje, značajan utjecaj u nastanku pretilosti ima i genetika te rezistencija na leptin. Leptin je hormon kojega luči masno tkivo, a u organizmu služi kao signalna molekula koja se veže za receptore u hipotalamusu i na taj način održava energetska homeostazu organizma. Leptin svojim regulatornim mehanizmima dovodi do smanjenog unosa hrane i pojačanog iskorištavanja masti te se zbog povećanih razina leptina kod pretilih osoba smatra da se u njih razvija rezistencija na leptin. Osim leptina povećanje tjelesne mase mogu uzrokovati i hormoni kortizol (proizvodi se kao posljedica stresa i nedovoljnog sna ili se koristi kao terapija) i inzulin, kontracepcijske tablete, nedostatak hormona štitnjače (132).

Masno tkivo je endokrini organ koji izlučuje široku paletu upalnih adipocitokina, kao što su faktor tumorske nekroze alfa ili TNF- $\alpha$ , interleukin-6 (IL-6), rezistin, leptin i adiponektin. Visceralna adipoznost povezana je s većom proizvodnjom ovih upalnih adipocitokina, što dovodi do sustavne upale, inzulinske rezistencije i nekoliko metaboličkih poremećaja povezanih s pretilošću. Ova upala uzrokovana pretilošću može se poništiti gubitkom težine, što uzrokuje smanjenje masne mase i proupalnih adipokina. Štoviše, u literaturi se navodi kako unos hrane bogate bioaktivnim spojevima kao što su omega-3 masne kiseline i polifenoli smanjuje navedenu upalu niskog stupnja (152).

Ne postoji jedan jedini mikrobn potpis za debljinu (15). Međutim kada se usporedi mikrobiota pretilih i ljudi normalne tjelesne težine postoje određene specifične bakterije koje su povezane s više ili manje nakupljanja kilograma tijekom vremena. Određena studija objavljena 2013. u časopisu Nature, unutar koje je promatran mikrobn sastav ljudskih crijeva na uzorku populacije od 123 nepretila i 169 pretilih Danaca, pronašla je 8 vrsta bakterija koje su se pokazale zaštitnima protiv nakupljanja težine; a svaka od njih konzumira vlakna (16).

Veća raznolikost crijevnog mikrobioma je također povezana s manje tjelesne masti i manje dobivanja na težini tijekom vremena (17). Stil života može značajno mijenjati kompoziciju crijevne mikroflore iako je ona generalno stabilna. Već samo jedan dan bogat vlaknima i moguće je primjetiti značajnu razliku (18).

Uspješno liječenje pretilosti povijesno je bilo teško, vjerojatno zbog nedovoljnog poznavanja njezine patofiziologije, a mikrobn kolonizatori crijeva, koji su stekli priznanje za svoju ulogu u metaboličkim bolestima, mogu predstavljati kariku koja nedostaje (131). Točan doprinos crijevne mikrobiote razvoju pretilosti nije baš jasan zbog mnogo razloga uključujući složenost i raznolikost crijevnih mikroba, etničke varijacije u proučavanim populacijama i velike varijacije između proučavanih pojedinaca. Unatoč tome, modulacija crijevne mikrobiote ima golem terapijski potencijal za liječenje rastuće epidemije pretilosti, osobito u kombinaciji s prehranom i tjelovježbom (151).

Jedno od glavnih otvorenih pitanja je prethode li promjene crijevne mikrobiote razvoju pretilosti ili su odraz fenotipa pretilosti. Zbog zamršenih međuodnosa između prehrane, mikrobiote, imuniteta i razvoja pretilosti, teško je odgovoriti na to pitanje. Promjene u prehrani mogu uzrokovati pretilost ili gubitak tjelesne težine te istodobne promjene u sastavu mikrobiote ljudskog crijeva, što otežava razlučivanje relativne uloge koju sama mikrobiota igra kao uzročnik promjena u tjelesnoj težini (140).

#### 4. Mehanizmi u pozadini povezanosti debljine i mikrobiote

Predloženo je više mehanizama kojima bi se mogla objasniti povezanost mikrobiote i pretilosti. Primjerice, određen sastav mikrobiote može pospješiti oslobađanje energije iz neprobavljivih polisaharida unesenih hranom. Nadalje, liposaharidi koje oslobađa mikrobiota mogu potaknuti kronične supkliničke upalne procese koji pogoduju nastanku debljine i dijabetesa. Još jedan mehanizam putem kojeg mikrobiota može pridonjeti debljini jest regulacija gena domaćina koji su odgovorni za pohranu i potrošnju energije. Određeni probiotici, prebiotici i njihovi metaboliti pokazali su blagotvorne učinke u metabolizmu lipida i glukoze, proizvodnji peptida sitosti, te razini upale koja je povezana s pretilošću i metaboličkim poremećajima. Stoga je izvjesno da crijevna mikrobiota može biti potencijalna meta za prehrambene i farmakološke manipulacije u terapiji pretilosti, ali potrebno je još dokaza o konkretnom djelovanju (1). Konkretno, razine glasničke RNA proupalnog čimbenika TNF- $\alpha$  u ileumu pokazuju snažnu korelaciju sa stupnjem povećanja tjelesne težine, povećanom masnom masom te glukozom i inzulinom u plazmi nakon izlaganja prehrani s visokim udjelom masti (116).

Genomska analiza kod ljudi otkrila je povezanost između taksona povezanog s pretilošću (rod *Akkermansia*) i varijante blizu gena fosfolipaze D1 (PLD1) (rs4894707), koji je povezan s BMI (131). Isto tako, pronađena je značajna povezanost između obilja *Prevotelle* i ljudske varijante rs878394 povezane s lizofosfolipazom 1 (LYPLAL1) kod ljudi, genom koji je povezan s distribucijom tjelesne masti i osjetljivošću na inzulin. Ovo područje istraživanja zaslužuje dodatne napore za razumijevanje složenih interakcija genotipa domaćina s funkcijama mikrobiote (154).

Obilje ili bogatstvo bakterijskih gena također je povezano s pretilošću. Na primjer, nisko bogatstvo ili broj gena povezan je s povećanom masnoćom trupa i pretilošću (122). Ograničenje prehrane kod pacijenata s prekomjernom tjelesnom težinom ili pretilih manje je učinkovito kod niskog bogatstva gena nego kod osoba s visokim brojem gena kada se cilja na poboljšanje osjetljivosti na inzulin, snižavanje lipida i upalnih biomarkera (25).

Pokazalo se da je nizak broj bakterija povezan s izraženijom ukupnom masnoćom i da su pretile odrasle osobe s nižim brojem bakterija dobile više na težini tijekom 9-godišnjeg razdoblja praćenja jedne studije (130). Mikrobiom domaćina povezan s pretilošću prikazuje obogaćivanje u određenim kategorijama gena uključenih u metabolizam ugljikohidrata i lipida, a enzimi uključeni u signalne putove glukoze i inzulina smanjeni su (25).

Kao što je ranije navedeno, još jedan način na koji bi bakterije u crijevima mogle utjecati na nastanak debljine je putem ograničenja ili povećanja apsorpcije kalorija iz hrane u crijevima (21). Sve je više dokaza da promijenjena crijevna mikrobiota kod pretilih ispitanika pokazuje snažnija svojstva unosa energije iz konzumirane hrane u usporedbi s kontrolnom skupinom, uglavnom promicanjem proizvodnje prijenosnika hranjivih tvari i raznih enzima primarne fermentacije. Specifično, porast *Clostridium ramosum* (*Firmicutes* koljeno), povećao je učinkovitost unosa probavljive energije putem veće ekspresije Glut2 (transporter glukoze) i CD36 (translokaza masnih kiselina) (135). Crijevna mikrobiota utječe na energetska ravnotežu domaćina reguliranjem gena povezanih s apsorpcijom i skladištenjem masti (112).

Za razliku od zatvorenih termodinamičkih sustava, ljudi su složeni dinamični metabolički sustavi, gdje crijevna mikrobiota doprinosi do 10% ukupnih dnevnih energetska potreba domaćina uz promjenjivu učinkovitost ekstrakcije energije. Je li ovo pojačano sakupljanje energije funkcija sastava crijevne mikrobiote neovisno o unosu energije ili se promjene sastava događaju kako bi se nadoknadio prekomjerni unos energije, potrebno je dodatno ispitati (141).

Nedavni pregled i meta-analiza identificirali su 51 studiju presjeka koje ukazuje na pozitivnu korelaciju ( $r=0.36$ ) između pretilosti u odraslih i ključnog markera upale C-reaktivnog proteina (CRP). Slično tome, sistemsko povećanje u širokom rasponu upalnih citokina kao što su TNF- $\alpha$ , IL-6 i adiponektin također su povezani s povećanjem debljine. Unatoč ovim različitim studijama povezanosti, uzročni putevi između pretilosti, upale i metaboličkih bolesti ostaju nepotpuno shvaćeni. Mehanizmi koji podupiru utjecaj poremećaja homeostaze crijevne mikrobiote na crijevnju upalu, sustavnu upalu i pretilost još su nejasni, ali je konzumacija prehrane s visokim udjelom masti predložena kao mogući faktor (140).

Poznato je da su upalni procesi uključeni u sam proces nastanka debljine i kao uzrok i kao posljedica. Hrana životinjskog podrijetla čini se promovira crijevni okoliš koji je povezan sa sistemskom upalom i inzulinskom rezistencijom koji su pak povezani s metaboličkim bolestima i debljinom (19). Sve je veći broj čimbenika prisutnih u našoj svakodnevnoj prehrani povezan s upalnim putevima. Oni koji induciraju upalne signale prvenstveno se nalaze u crvenom mesu i jajima, kao što su zasićene i polinezasićena arahidonska masna kiselina (omega-6 životinjskog podrijetla), trans-nezasićene masne kiseline dobivene iz biljnih masti, fruktoza, masti dobivene iz mlijeka, ili sol, između ostalog (125). Prethodne

studije bavile su se interakcijom mikrobiote, a proupalni markeri pokazali su da je brojnost roda *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium*, *Ruminococcus* i *Prevotella* obrnuto povezana s razinama CRP-a ili proupalnih citokina u krvi (136). Nedavni pregled sažeo je da ključni proupalni sastojci iz prehrambenih izvora uključuju zasićene masne kiseline, kolesterol, dodane šećere, rafinirane žitarice, purine, dijetalni karnitin i dijetalni histidin (161).

Upala koju stvara hipertrofija i hiperplazija adipocita pokreće međurazgovor (*crosstalk*) između adipocita i rezidentnog makrofaga (M2) u bijelom masnom tkivu. Jednom aktivirani, i adipocit i aktivirani makrofag (M1) otpuštaju nekoliko adipokina koji pokreću infiltraciju drugih imunoloških stanica kao što su neutrofili, CD8+ i CD4+ T stanice. Urođeni limfociti koji se nalaze u tkivima također igraju važnu ulogu u homeostazi bijelog masnog tkiva i, posljedično, u pretilosti. Iako ovaj rezidentni limfocit ima regulatorna i protuupalna svojstva kod nepretilih osoba, pretilost potiče promjene u profilu tih stanica. Učestalost nepromjenjivih prirodnih stanica ubojica smanjena je u bijelom masnom tkivu kod pretilosti i obrnuto je povezana sa stupnjem pretilosti, inzulinskom rezistencijom i glukozom u krvi natašte, što sugerira da te stanice igraju ulogu u borbi protiv metaboličkih poremećaja povezanih s pretilošću (136). Potencijalne mehanizme kako upala masnog tkiva kod pretilosti može progresivno dovesti do neurodegeneracije i neuroupale u hipokampusu tek treba istražiti (161).

Razine soja *Faecalibacterium prausnitzii* u negativnoj su korelaciji s upalnim markerima, što sugerira da bi ova bakterija mogla modulirati upalu tijekom pretilosti. Ova bakterija ima važne protuupalne aktivnosti uglavnom zbog svoje proizvodnje butirata u crijevima; prisutnost butirata u umjerenim razinama sprječava neosjetljivost na inzulin izazvanu prehranom s visokim udjelom masti jer povećava mitohondrijsku beta oksidaciju (148).

Sve popularnije visoko proteinske prehrane mogu iskazivati svoju negativnu stranu po pitanju debljine. Dijeta bogata proteinima može potaknuti aktivnost bakterijskih enzima kao što su B-glukorinidaza, azoreduktaza i nitroreduktaza, koji proizvode toksične metabolite koji pokreću upalni odgovor (158).

Aktivacija inflammasoma povezana je s brzim urođenim upalnim odgovorom i dovodi uglavnom do proizvodnje IL-1 i IL-18. Upalni proces koji je potaknut inflammasomom doprinosi patogenezi širokog spektra kroničnih bolesti, uključujući pretilost. Crijevna mikrobiota oslobađa metabolite, poput lipopolisaharida (LPS) ili drugih PAMP-ova ili DAMP-ova, koji aktiviraju imunološki odgovor, upalu i proizvodnju citokina. Najnovije



spoznaje sugeriraju da je ovaj put dvosmjernan, budući da inflamasiom također može regulirati sastav crijevne mikrobiote i osovinu crijeva-mozak-masno tkivo. Doista, u nekim prilikama inflamasiom rezultira proizvodnjom određenih antimikrobnih peptida u crijevnim epitelnim stanicama koji moduliraju profil crijevne mikrobiote. Studije ukazuju da prehrambene hranjive tvari poput zasićenih masnoća i omega 3 masnih kiselina utječu na crijevnu mikrobiotu, koja zatim modulira aktivnost upale, proizvodnju citokina i osjetljivost na razvoj metaboličkih bolesti (153). Ipak, meta-analiza randomiziranih kontroliranih istraživanja (RCT) iz 2017. pokazala je da suplementacija omega-3 masnim kiselinama nije učinkovito smanjila tjelesnu težinu, ali je smanjila opseg struka i razine triglicerida kod odraslih osoba s prekomjernom težinom i pretilosti. Međutim, zbog malog broja i loše kvalitete RCT-ova dostupnih u meta-analizi, predloženo je da se provede više studija na ovu temu (173).

Disbioza je ključni čimbenik kronične upalne i metaboličke disfunkcije, a više o njoj napisano je u slijedećem poglavlju. SCFA održavaju metaboličku homeostazu u kolonocitima protuupalnim i antikarcinogenim učincima (173).

Povišene razine LPS-induciranih proupalnih citokina i metabolička endotoksemija koreliraju s inzulinskom rezistencijom i proliferacijom adipocita i stanica prekursora adipocita, što rezultira prekomjernim skladištenjem lipida. Osim toga, crijevna mikrobiota također je odgovorna za pohranjivanje lipida putem indukcije otpornosti na leptin i inhibicije neuropeptida koji suzbijaju masti. Štoviše, smanjenje *L. paracasei* u pretilih osoba navodno pridonosi pohranjivanju lipida otpuštanjem inhibicije LPS-a prema studijama na životinjama (135).

Pokazalo se da crijevna mikrobiota utječe na cirkadijalni ritam domaćina na način ovisan o prehrani. Poremećaj cirkadijalnog ritma može dovesti do povećanja učestalosti pretilosti. Mikroorganizmi reguliraju unos i skladištenje lipida reguliranjem cirkadijalnog transkripcijskog faktora NFIL3. Signalni je put ILC3-STAT3 ključni molekularni put za interakciju između mikrobiote i cirkadijalnog sata. Nedavna studija pokazala je da crijevna mikrobiota programira ritmičku acetilaciju histona preko ekspresije HDAC3 (histon deacetilaze 3) u crijevnim epitelnim stanicama tako da transkripcija Cd36 (gen transportera lipida) postaje ritmična, što potiče apsorpciju lipida i pretilost (166).

Interakcija crijevne mikrobiote i prehrane može dovesti do poremećaja u prepoznavanju hranjivih tvari i signalizacije iz crijeva u mozak, gdje se informacije obrađuju za kontrolu energetske homeostaze. Ovaj međurazgovor crijevne mikrobiote i mozga posredovan je

metabolitima, uglavnom kratkolančanim masnim kiselinama, sekundarnim žučnim kiselinama ili metabolitima izvedenim iz aminokiselina i substancijskim bakterijskim komponentama. Gastrointestinalni trakt je osjetilni organ koji može prenijeti informacije vezane uz hranjive tvari u mozak gdje se konvergiraju različiti endokrini i neuralni inputi kako bi se u konačnici kontroliralo ponašanje pri hranjenju i energetska homeostaza cijelog tijela putem eferentnih izlaza (170). Povećani unos energetske bogate i ukusne hrane može oštetiti moždane krugove koji kontroliraju energetska homeostazu, čiji manjkav odgovor na signale hranjivih tvari mijenja ponašanje hranjenja, što pridonosi pretilosti (170)

Jedan od načina na koji bi crijevna mikrobiota mogla utjecati na našu težinu je preko hormona FIAF (adipocitni čimbenik induciran postom) koji pokreće sagorijevanje masti umjesto njihovog nakupljanja. On se primjerice aktivira i prilikom posta. Određene bakterije potiskuju ovaj hormon i time potiču debljanje dok neke druge koje proizvode SCFA mogu stimulirati njegovu proizvodnju (20). Zaštitni mehanizmi mikrobiote u nastajanju debljine su razni, poput smanjenja proupalnih molekula, poboljšanja inzulinske osjetljivosti, povećanje osjećaja sitosti i smanjenje apetita, pa čak i samo smanjenje apsorpcije kalorija itd. FIAF je inhibitor lipoproteinske lipaze kojeg proizvode jetra, crijeva i masno tkivo i glavni je regulator metabolizma i pretilosti. Povećan unos prehrane bogate ugljikohidratima i mastima može dovesti do disbioze i povećanog taloženja triglicerida u masnom tkivu što je povezano sa smanjenom ekspresijom FIAF-a (122).

Opisani su i drugi metabolički učinci crijevne mikrobiote na pretilost. Na primjer, neke studije sugeriraju da osovina žučne kiseline - probavna mikrobiota doprinosi osjetljivosti na inzulin i pretilosti. U skladu s ovom idejom, mikrobiota crijeva igra glavnu ulogu u metabolizmu žučnih kiselina. Stoga mikrobni sastav crijeva može promijeniti osjetljivost na inzulin mijenjajući količinu i vrstu sekundarnih žučnih kiselina koje se formiraju (133). Smanjenje žučnih kiselina izazvano crijevnom disbiozom kod pretilosti potkopava potrošnju energije uglavnom inaktivacijom signalnih putova posredovanih žučnim kiselinama, čime se pogoršava napredovanje bolesti (135). Terapeutske agense za pretilost mogu ciljati na ove povezane puteve djelovanja crijevnih mikroba. Korištenje sekvestranata žučnih kiselina koji smanjuju intrakolonske razine istih može imati nizvodno, supresivno djelovanje na farnesoidni X receptor (FXR) i povezano je s izlučivanjem GLP-1 i poboljšanom kontrolom glikemije (131).

Funkcija žučnih kiselina (ŽK) unutar crijeva ne leži samo u intestinalnoj apsorpciji lipida, već i u posredovanju metaboličkih učinaka mikrobioma. U korelacijskoj studiji mikrobioma miševa i ljudi, razine ŽK ursodeoksiholata, henodeoksiholata i litholata smanjene su kod pretilosti. Što ukazuje na korisne učinke ne-12-hidroksiliranih ŽK (131). Ishodi metaboličkog sindroma posredovani ŽK uključuju FXR, čija aktivacija modulira ekspresiju gena koji reguliraju metabolizam i sintezu ŽK. FXR antagonizam ŽK kao što je glicin-b-murikolna kiselina (Gly-MCA) i TBMCA u crijevnim stanicama povezan je s prevencijom pretilosti (131). FXR regulira sintezu, transport i enterohepatičku cirkulaciju žučnih kiselina modulirajući ekspresiju srodnih gena u jetri i tankom crijevu. Među crijevnim korisnim bakterijama, čini se da relevantnu ulogu u regulaciji homeostaze i funkcija žučne kiseline ima *Akkermansia muciniphila* (121).

Bilijarna slana hidroliza koju izlučuje crijevna mikrobiota mogla bi utjecati na metabolizam lipida u sisavaca pretvaranjem konjugiranih žučnih kiselina u slobodne žučne kiseline. Različite crijevne bakterije sintetiziraju i izlučuju bilijarnu slanu hidrolizu, što može pojačati katabolizam kolesterola u jetri, povećati izlučivanje kolesterola u žuč i smanjiti učinkovitost apsorpcije lipida u crijevima, što rezultira smanjenjem razina triglicerida i kolesterola u jetra i serum (165).

Uz brojne druge uloge esencijalna aminokiselina triptofan također modulira učinke mikrobioma na težinu i metabolizam. Veza između derivata triptofana i crijevnog mikrobioma ojačana je u nekoliko korelacijskih studija. Metaboliti izvedeni iz triptofana vjerojatno djelomično ostvaruju svoje učinke preko arilnih ugljikovodičnih receptora (AhR), s obzirom na pozitivne veze uočene među metabolitima indola, aktivaciju AhR i poboljšane metaboličke markere. Nizvodni učinci mikrobnog metabolizma triptofana povezani su sa središnjim živčanim sustavom kao dijelom moždano crijevne osovine. U ispitivanjima na pretilim ljudima, razine indolepropionske kiseline bile su u obrnutoj korelaciji s ovisnošću o hrani i aktivnošću dobivenom magnetskom rezonancijom u centrima za nagrađivanje u mozgu. Triptofan i njegovi metaboliti, kao dio osovine mozak-crijeva, stekli su priznanje za svoju integralnu ulogu u razvoju pretilosti (131).

Kolin je važan dio stanične membrane koji se dobiva iz prehrambenog unosa crvenog mesa i jaja, a neophodan je za metabolizam lipida. Studije na životinjama i ljudima pokazale su da je mikroba aktivnost kolina u prehrani povezana s promijenjenim sastavom crijevne mikrobiote, što je pak povezano s pretilošću. Metabolizam kolina iz hrane u trimetilamin-N-

oksid (TMAO) također je povezan s kardiovaskularnim bolestima i aterosklerozom, što ukazuje na moguću vezu između unosa kolina iz hrane, crijevne mikrobiote i povećanog rizika od pretilosti i metaboličkih bolesti (140).

GABA kao jedan od najvažnijih inhibitornih neurotransmitera centralnog živčanog sustava može biti proizvedena od strane *Lactobacillus* bakterija u crijevima s posljedičnom regulacijom unosa hrane na razini mozga i posljedičnoj modifikaciji tjelesne težine (153).

Jedan od predloženih mehanizama za objašnjenje povezanosti između crijevne mikrobiote, regulacije skladištenja masti i razvoja bolesti povezanih s pretilošću jest metabolička endotoksemija (130). Povećane koncentracije LPS-a u plazmi povezane su s metaboličkim poremećajima, uključujući metaboličku endotoksemiju. LPS je glavna glikolipidna komponenta vanjske membrane Gram-negativnih bakterija, koje čine približno 70% crijevne mikrobiote. Kada se Gram-negativne bakterije povećaju, popraćeno smanjenjem *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.* i *Bacteroides-Prevotella spp.*, kao što se događa nakon prehrane bogate mastima, povećava se propusnost crijeva. LPS dobiven bakterijskom lizom značajno se apsorbira, a aktiviraju se različiti proupalni putovi i povećani oksidativni stres. Neispravno funkcioniranje crijevne sluznice je posredovano povezivanjem LPS-a s *toll like* receptorom (TLR)-4 i naknadnom aktivacijom pojačivača nuklearnog faktora-lakog lanca aktiviran B stanicama (NF- $\kappa$ B) (121). Endotoksemija izaziva kolaps crijevne i moždane barijere, neuroupalne reakcije posredovane interleukinom 1 (IL1) i TNF- $\alpha$  te gliozu, koji mijenjaju regulacijske krugove apetita mediobazalnog hipotalamičkog područja mozga (155). Povećana propusnost crijeva povezana je sa smanjenjem *Bifidobacteria spp.* bakterija za koje je poznato da smanjuju razinu LPS-a i također poboljšavaju funkciju crijevne barijere. Zanimljivo je da prebiotičko liječenje neprobavljivim ugljikohidratima povećava bifidobakterije, smanjuje propusnost crijeva, koncentracije LPS-a i metaboličku endotoksemiju (158).

Crijevna mikrobiota može inhibirati aktivnost AMP-aktivirane protein kinaze (AMPK), važnog enzima jetre i skeletnih mišića s ulogom u homeostazi stanične energije i pretilosti. Kada je potrošnja energije niska, AMPK je smanjen što rezultira manjom aktivacijom enzima uključenih u beta oksidaciju, uključujući acetil CoA karboksilazu i karnitin palmitoiltransferazu I, što dovodi do pretilosti. Crijevna mikrobiota može potisnuti aktivnost AMPK što dovodi do povećane sinteze kolesterola i triglicerida, lipogeneze, prekomjernog nakupljanja masti i pretilosti (122).

Crijevna mikrobiota regulira potrošnju energije i ublažava pretilost potičući posmeđivanje bijelog masnog tkiva, aktivnost smeđeg masnog tkiva i metabolizam lipida. Nekoliko je studija pokazalo da je crijevna mikrobiota vitalni endogeni čimbenik koji regulira posmeđivanje bijelog masnog tkiva i aktivaciju smeđeg masnog tkiva za prilagodbu promjenama na okolinu. Prethodna istraživanja pokazala su da izlaganje hladnoći može značajno promijeniti sastav crijevne mikrobiote smanjenjem bogatstva većine bakterija crijevne mikrobiote, posebno *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Tenericutes*, *Actinobacteria*, *Verrucomicrobia* i *Cyanobacteria*, dok povećava omjere *Firmicutes*, *Deferribacteres* i *Firmicutes* u odnosu na *Bacteroidetes* (149).

Daljnja veza između mikrobiote i pretilosti leži u sposobnosti *Firmicutes* i *Actinobacteria* da proizvode konjugiranu linolnu kiselinu. Promijenjena proizvodnja ove masne kiseline je zabrinjavajuća u kontekstu pretilosti jer se pokazalo da konjugirana linolna kiselina ima nekoliko učinaka protiv pretilosti, uključujući povećani energetskei metabolizam, potrošnju energije i lipolizu, kao i smanjenu adipogenezu i lipogenezu. Osim toga, studije su pokazale da ista smanjuje *de novo* sintezu lipida i inducira apoptozu adipocita (122).

Predloženo je da endokanabinoidni (eCB) sustav regulira funkciju crijevne barijere tijekom pretilosti, uz reguliranje ponašanja pri hranjenju i metabolizma. eCB lipidi, AEA (anandamid ili N-arahidonil etanolamin) i 2-AG (2-arahidonoilglicerol), široko su izraženi u tkivima koja kontroliraju energetskeu ravnotežu (mišići, crijeva, jetra, masno tkivo, gušterača, hipotalamus (160).

Duga nekodirajuća RNA (lncRNA) identificirana je kao kritični regulator u raznim fiziološkim i patološkim procesima, koji ima sposobnost kontrolirati programe ekspresije gena velikih razmjera interakcijom s kromatinom na brojnim različitim mjestima. Također može modulirati profil ekspresije gena putem kojih utječu na stabilnost mRNA. Mnoga su istraživanja pokazala da je lncRNA usko povezana s razvojem pretilosti. Disregulacija lncRNA dovela je do smanjenja leptina, što je potkopalo aferentni signal u petlji negativne povratne sprege povezane s održavanjem homeostaze mase masnog tkiva. Osim toga, nekoliko studija također je pokazalo da je lncRNA igrala važnu ulogu u regulaciji upalnih putova povezanih s pretilošću. Nadalje, lncRNA 10 obogaćena smeđim masnim tkivom imala je sposobnost olakšati tamnjenje bijelog masnog tkiva i aktivaciju smeđeg masnog tkivo, što bi do neke mjere moglo pomoći u borbi protiv pretilosti (135).

Crijevna sluznica ima važnu ulogu u apsorpciji vitalnih hranjivih tvari i u regulaciji funkcija barijere, čime se sprječava translokacija bakterija. Cjelovitost crijevne sluznice osigurava se čvrstim međustaničnim spojevima, izlučivanjem sluzi, otpuštanjem antimikrobnih peptida iz Panethovih stanica i izlučivanjem imunoglobulina iz rezidentnih imunoloških stanica. "Curenje" na putu paracelularne apsorpcije omogućuje invaziju antigena iz crijevnog miljea, pokrećući imunološki odgovor i naknadnu upalu i oksidativni stres (130). Disfunkcija barijere crijevne sluznice važan je čimbenik metaboličkih bolesti, a također je otkriveno da je uključena u niz drugih kroničnih upalnih stanja, uključujući rak, neurodegeneraciju i starenje. Složeno međudjelovanje između imunološkog sustava domaćina i crijevne mikrobiote u normalnim fiziološkim uvjetima održava mukoznu barijeru u homeostatskom stanju. Smatra se da promjene u sastavu i funkciji crijevne mikrobiote, tj. disbioza, pokreću patogenezu povezanu s pretilošću i mogu biti jedan od najvažnijih pokretača disfunkcije mukozne barijere. Povećane razine cirkulirajućeg bakterijskog flagelina, LPS-a i peptidoglikana često se opažaju kod pretilosti i njenih komplikacija zbog disfunkcije mukozne barijere (143).

Prehrana s visokim udjelom masti može značajno povećati crijevnu propusnost putem mehanizma povezanog sa smanjenom ekspresijom epitelnih tijesnih spojnih proteina, uključujući zonulin i okcludin (130). Višak unosa masti izaziva povećanje hilomikrona u crijevima tijekom postprandijalnog razdoblja (nakon obroka), što pogoduje infiltraciji LPS-a u cirkulaciju (137).

SCFA reguliraju metaboličko programiranje epitelnih stanica crijeva: Epitelne stanice crijeva izražavaju receptor gama (PPAR- $\gamma$ ) aktiviran proliferatorom peroksisoma, koji može osjetiti SCFA dobivene iz mikroba (npr. butirata). Aktivacija PPAR- $\gamma$  butiratom pokreće energetske metabolizam epitelnih stanica debelog crijeva prema beta-oksidaciji i ograničava bioraspoloživost kisika u lumenu. Ovo je važno za održavanje površine debelog crijeva u fiziološkom stanju hipoksije, čime se ograničava aerobni rast fakultativno anaerobnih bakterija. Kratkotrajna konzumacija prehrane bogate mastima može poremetiti epitelne PPAR- $\gamma$  signale i poremetiti mikrobne i fiziološke ekosustave unutar crijeva. PPAR- $\gamma$  aktivacija inhibira transkripciju proupalnih gena induciranu interferonom gama i/ili LPS (143).

Crijevna mikrobiota evoluirala je zajedno s crijevnim imunološkim sustavom kako bi se olakšalo održavanje homeostaze sluznice. Regulacijske T-stanice ključne su za ograničavanje crijevne upale. SCFA igraju važnu ulogu u stvaranju perifernih regulacijskih T-stanica i

kontroliraju homeostazu i funkciju istih u crijevima. Butirat, acetat i propionat glavne su SCFA dobivene iz bakterija koje kontroliraju diferencijaciju i funkciju regulacijskih T-stanica sluznice. Podaci pokazuju da SCFA mogu održavati imunološku homeostazu sluznice, osobito induciranjem stvaranja i funkcije regulacijskih T-stanica, što može biti korisno za ublažavanje pretilosti i s njom povezanog metaboličkog sindroma. U skladu s ovom idejom, zabilježeno je da su regulacijske T-stanice koji žive u masnom tkivu značajno smanjene kod pretilih domaćina, a zapravo štite od upala povezanih s pretilošću, inzulinske rezistencije i drugih povezanih metaboličkih poremećaja (143).

Nedavna otkrića pokazuju da crijevna mikrobiota modulira imunološku homeostazu i fiziologiju mukozne barijere modulirajući metabolizam aminokiselina. Među aminokiselinama relativno su dobro proučeni učinci derivata aromatske aminokiseline triptofana proizvedenih bakterijskom fermentacijom. Mikrobiota crijeva može izravno koristiti triptofan kao biosintetski prekursor za veliki broj mikrobnih metabolita, a otprilike 4%-6% triptofana može se dalje metabolizirati u indol, indikan, triptamin, skatol i derivate indolske kiseline. Zajedno, metaboliti triptofana koje proizvodi mikrobiota mogu zaštititi funkciju crijevne barijere. Metaboliti tirozina dobiveni iz mikrobiote također reguliraju homeostazu sluznice (143). Taurin, kao esencijalna aminokiselina za ljudsko tijelo, čini više od 50% slobodnih aminokiselina u imunološkim stanicama. Također ima ključnu ulogu u metabolizmu crijevnih mikroorganizama. Utvrđeno je da taurin poboljšava proliferaciju T stanica, potiče proizvodnju jednolančanih masnih kiselina i smanjuje koncentraciju LPS-a, čime se regulira crijevna mikroekologija (159).

Modifikacija ŽK crijevnom mikrobiotom utječe na homeostazu sluznice. Primarne ŽK su metaboliti kolesterola koji se proizvode u jetri i pretvaraju u sekundarne ŽK pomoću crijevne mikrobiote. ŽK utječu na upalu povezanu s crijevima reguliranjem imunoloških stanica crijevne sluznice, uključujući T pomoćne stanice koje izražavaju IL-17a i regulacijske T-stanice. Određene ŽK mogu imati zaštitni učinak na epitel crijeva ili inhibirati crijevne patogene kao što je *Clostridium difficile* (143). Studije na životinjama pokazale su da urolitini (vrsta metabolita dobivena iz polifenola) štite od pretilosti i povezanih metaboličkih bolesti. Ti su učinci povezani s njihovom zaštitnom ulogom u cjelovitosti epitela sluznice i protuupalnim funkcijama (143).

Nekoliko studija usredotočilo se na odnos između nebakterijskih, metanogenih arheja i pretilosti. Konkretno, smanjenje *Methanobrevibacter smithii* povezano je s pretilošću. *M.*

*smithii* potiče fermentaciju i metabolizam korištenjem vodika, krajnjeg produkta fermentacije. Smanjenje *M. smithii* može dovesti do sniženog metabolizma i povećanog rizika od pretilosti (122).

Povećani omjer omega-6/omega-3 masnih kiselina korelira s učestalošću i prevalencijom osoba s prekomjernom težinom i pretilošću. Crijevna mikrobiota pruža otpornost domaćinu na pretilost izazvanu visoko masnom prehranom modulirajući prehrambeni metabolizam PUFA. Jedan od metabolita je 10-hidroksi-cis-12-oktadecenska kiselina. Ona potiče izlučivanje GLP-1 u L stanicama debelog crijeva i poboljšava homeostazu glukoze putem aktivacije GPR40 i GPR120. Dodatno, potiče crijevnu peristaltiku djelujući kao agonist prostaglandin EP3 receptora niskog afiniteta (143). Zanimljivo je da visok unos  $\omega$ -6 PUFA smanjuje određene imunološke funkcije, kao što je odgovor T pomagača Th1 i Th2, ekspresiju adhezijske molekule i proupalne citokine (158).

Debljina može biti rezultat poremećaja u radu hedoničkog i homeostatskog mehanizma kontrole energetske ravnoteže. Pretjerani unos šećera povezan je s prejedanjem zbog oslabljenih hedonističkih i homeostatskih moždanih krugova povezanih s neispravnim senzorom glukoze od crijeva do mozga. U mršavih ljudi, kalorije iz prehrambenih šećera negativno koreliraju s izlučivanjem GLP-1 izazvanog glukozom, a pozitivno s reaktivnošću dorzalnog strijatuma na ukusnu hranu (170).

Određene bakterije sa svojim funkcijama mogu biti implicirane u nastanak debljine. *Lactobacillus paracasei* inhibira oksidaciju lipida kako bi pospješio skladištenje lipida, a *Escherichia coli* primjerice pospješuje oksidaciju lipida. *Clostridium bifermentans* ili njegovi metaboliti mogu biti ključni mikrobni čimbenici koji utječu na apsorpciju lipida (165). Drugi procesi također mogu biti uključeni u međugri između mikrobiote i energetskeg metabolizma, uključujući osjet okusa, anaerobni metabolizam u mirovanju i termogenezu (154). Nadalje, pokazalo se da vlakna, magnezij, biotin i vitamin E utječu na nakupljanje visceralne masne mase posredovano crijevnom mikrobiotom (165).

Molekularne tehnologije dovele su do spoznaja da mikroorganizmi prisutni u probavnom traktu pripadaju gram-pozitivnim koljenima *Firmicutes* i *Actinobacteria* i gram-negativnom koljenu *Bacteroidetes*. Rane spoznaje povezivale su debljinu sa smanjenim udjelima bakterija *Bacteroidetes* prema bakterijama *Firmicutes*. Međutim danas se nagađa kako za pretilost nije važan samo omjer bakterija *Firmicutes* i *Bacteroidetes* nego se naglasak stavlja na promjenjeni udio *Actinobacteria* u pretilih osoba (1).



## 5. Bakterijska disbioza

Sve je veći interes za disbiozu mikrobioma, osobito u crijevima, za koju je naširoko priznato da igra ulogu u etiologiji metaboličkih bolesti kao što je pretilost (163). Ova neravnoteža u mikrobnoj ravnoteži naziva se "disbioza", a definirana je kao poremećaj homeostaze mikrobiote uzrokovan poremećajem ekološke ravnoteže u crijevima; promjene u bogatstvu mikrobnih gena, funkcionalnom sastavu i metaboličkim aktivnostima; ili promjene u lokalnoj distribuciji. Disbioza je povezana s 3 različita fenomena koji se mogu pojaviti u isto vrijeme: 1) gubitak korisnih organizama, 2) prekomjerni rast potencijalno štetnih bakterija i 3) gubitak sveukupne mikrobne raznolikosti (154).

Nedavne studije na europskoj populaciji pokazale su da ljudi s manje složenim mikrobiomima općenito imaju veću razinu pretilosti, više razine upalnih markera, izraženiju inzulinsku rezistenciju i dislipidemiju. Isto tako, pretili osobe i osobe s prekomjernom tjelesnom težinom s malom raznolikošću mikrobiote pokazuju povećanje mikrobnog bogatstva nakon uvođenja energetske ograničene prehrane (156). Disbioza crijevnog mikrobioma povezana je s upalom niskog stupnja kod pretilih osoba (163).

Nekoliko je istraživanja pokazalo da disbioza crijeva utječe na energetske ravnotežu i remeti imunološki odgovor kod pretilih osoba. Promjene koje se događaju u propusnosti crijeva mogu potaknuti metaboličku endotoksemiju. U slučaju da proupalni metaboliti i bakterije uđu u krvotok kroz propusna crijeva, oni tada mogu izazvati sustavnu upalu, u kojoj aktivacija TLR4 igra ključnu ulogu (163).

Trenutno je crijevna disbioza ključna za razumijevanje patofiziologije nekoliko metaboličkih bolesti uključujući pretilost i dijabetes tipa 2 (130). Disbioza, ili neravnoteža u mikrobnoj zajednici, može pokrenuti kaskadu metaboličkih poremećaja u domaćinu. Pokazalo se da prehrana s visokim udjelom masti i šećera pridonosi disbiozi i bolestima, dok su dijetalna vlakna prepoznata kao važno fermentacijsko gorivo za crijevnju mikrobiotu i rezultiraju proizvodnjom kratkolančanih masnih kiselina koje mogu djelovati kao signalne molekule u domaćinu te djelovati povoljno u slučaju disbioze. Jasno je da pojedinci dijele sličnu temeljnu mikrobiotu; unatoč tome, svaka osoba ima brojne razlike u svojoj mikrobioti, uključujući proporcije, raznolikost, vrste i funkcije gena (116).

Disbioza crijevne mikrobiote dovodi do povećanja endotoksina u cirkulacijskom sustavu domaćina i izaziva kroničnu upalu niske razine, što dovodi do pretilosti i inzulinske

rezistencije. Određeni autori navode kako su bakterije koje proizvode LPS obogaćene kod pretilih ljudi. Uočili su da je *Desulfovibrionaceae* obogaćena kod pretilih ljudi. LPS uzrokuju pretilost putem koji ovisi o upali. LPS iz obitelji *Desulfovibrionaceae* pokazuje aktivnost endotoksina koja je 1000 puta veća od LPS-a iz obitelji *Bacteroidaceae* (112).

Zdrava mikrobiota sastoji se od uravnotežene zastupljenosti simbionta (bakterije s funkcijama koje promiču zdravlje) i patobionta (bakterije koje potencijalno induciraju patologiju). Pomak prema disbiozi rezultat je smanjenja broja simbionta i/ili povećanja broja patobionata i vjerojatno će biti potaknut okolišnim čimbenicima (kao što su prehrana, stres, antibiotici i infekcije). Nizak broj bakterijskih gena također je povezan s promijenjenim funkcijama crijevnih mikroba i disbiozom te je povezan s povećanim nakupljanjem masti, upalom izazvanom lipopolisaharidima, inzulinskom rezistencijom, pretilošću i metaboličkim sindromom (137).

Bakterijska disbioza, povezana s porastom vrste *Firmicutes* (*Clostridium* i *Eubacterium rectale*, *Clostridium coccooides*, *Lactobacillus reuteri*, *A. muciniphila*, *Clostridium histolyticum* i *Staphylococcus aureus*), i povezana je s promjenama u gastrointestinalnim peptidima (gastrin, kolekistokinin, somatostatin i grelin). Te promjene mogu rezultirati smanjenom sitošću i povećanim apetitom te posljedično većim unosom hrane (109). Nekoliko je studija pokazalo da disbioza (tj. kvalitativne i kvantitativne promjene sastava crijevne mikrobiote) može biti povezana s razvojem crijevnih i izvancrijevnih poremećaja (121). Neki od dobro utvrđenih pristupa, kao što je usvajanje zdravog prehranbenog obrasca, smanjenjem unosa zasićenih masnoća te povećanjem unosa vlakana i antioksidativnih spojeva djelomično su preokrenuli disbiozu i pretilost u eksperimentalnim studijama (136).

Ne samo količina masti, već i njihova vrsta može utjecati na mikrobiotu. Zasićene masne kiseline potiču disbiozu povećanjem H<sub>2</sub>S-bakterija, što rezultira poremećajem integriteta epitela supresijom proteina uskog spoja. Visoko masna prehrana također može pogodovati pretilosti ne samo promicanjem disbioze, već izravno pogodujući ulasku bakterijskih komponenti kao što je LPS (136).

Prehrana bogata proteinima/siromašna ugljikohidratima također može dovesti do disbioze, promjena u integritetu barijere i upalne aktivnosti. Neapsorbirani proteini dospijevaju u debelo crijevo, gdje mikrobiota mijenja fermentacijski supstrat iz ugljikohidrata u proteine, povećavajući vrijeme prolaska kroz debelo crijevo i pH. Fermentacija proteina povećava H<sub>2</sub>S, reaktivne kisikove vrste i proizvodnju amonijaka te smanjuje broj butirata i

*Roseburia/Eubacterium*, što ukazuje na lošiji profil mikrobiote. Prisutnost neprobavljenih ugljikohidrata u debelom crijevu povećava kratkolančane masne kiseline proizvedene fermentacijom mikrobiote. Te masne kiseline mogu se apsorbirati i pridonijeti unosu energije domaćina. Uz dodatnu apsorpciju energije uzrokovanu apsorpcijom SCFA, disbioza smanjuje ekspresiju FIAF-a (inhibitor lipaze lipoproteina), stimulirajući taloženje masti u bijelo masno tkivo (136).

Autori metaanalize usporedili su karakteristike crijevne mikrobiote ljudi s debljinom i kontrole. Uočene su značajne razlike u bakterijskoj zajednici između pretilosti i kontrole. Omjer *Bacteroidetes/Firmicutes* bio je značajno viši u bolesnika s pretilošću. Relativna brojnost *Lachnoclostridium* i *Faecalitalea* bila je veća u ljudi s pretilošću, dok je 23 roda, uključujući *Christensenellaceae\_R-7\_group*, *Akkermansia*, *Alistipes* i *Butyricimonas* itd., bila značajno niža (157). *Bacteroidetes* uglavnom proizvode acetat i propionat, dok *Firmicutes* proizvode više butirata. Butirat se smatra molekulom koja promiče zdravlje zbog svoje sposobnosti da poveća osjetljivost na inzulin, djeluje protuupalno, regulira metabolizam energije i poveća ekspresiju gena za leptin. Propionat u debelom crijevu stimulira oslobađanje GLP-1 i PYY od strane L-entero-endokrinih stanica, što rezultira inhibicijom apetita. Također može dospjeti u portalnu cirkulaciju, gdje ga uglavnom prihvaća jetra i gdje sudjeluje u jetrenoj glukoneogenezi te smanjuje ekspresiju enzima uključenih u *de novo* sintezu masnih kiselina i kolesterola. Acetat se također apsorbira i dopijeva u sistemsku cirkulaciju i periferne organe uključujući masno tkivo, mišiće i mozak. U jetri, za razliku od propionata, stimulira jetrenu sintezu lipida, pridonoseći dislipidemiji. U mozgu aktivira parasimpatički živčani sustav, potičući izlučivanje inzulina i grelina u gušterači i želučanoj sluznici. Ovi događaji rezultiraju povećanim skladištenjem masti i apetitom koji doprinose pretilosti. Na temelju ovih rezultata, acetat se općenito smatra više obesogenim (koji potiče debljanje) (162).

Na temelju studija preglednog rada (121) može se zaključiti da se omjer *Firmicutes/Bacteroidetes* (F/B) može smatrati markerom pretilosti i da pokušaji vraćanja tog omjera u normalu mogu omogućiti prevenciju i liječenje pretilosti. Međutim, nisu sve studije na ljudima pokazale jednake rezultate. Autori navode kako dvije nedavne meta-analize koje su posebno planirane za procjenu hipoteze da se varijacije u crijevnoj mikrobioti mogu objasniti ili koristiti za predviđanje statusa pretilosti kod ljudi nisu pronašle jasan trend između omjera F/B i pretilosti.

Omjer F/B često se navodi u znanstvenoj literaturi kao obilježje pretilosti. Valjanost ovog potencijalnog markera je upitna s obzirom na velike količine kontradiktornih rezultata objavljenih u literaturi. Takva se odstupanja mogu objasniti postojanjem interpretativne pristranosti uzrokovane metodološkim razlikama u obradi uzoraka i analizi sekvenci DNK, ili općenito lošom karakterizacijom regrutiranih subjekata i, točnije, nedostatkom razmatranja čimbenika povezanih s načinom života za koje se zna da utječu na sastav i/ili raznolikost mikrobiote (162).

Istraživanje u ovom području pomaknulo se s analize razlika u sastavu mikrobiote na istraživanje funkcionalnih promjena koje utječu na patofiziologiju i ishod bolesti. Metaboliti dobiveni iz bakterija način su premošćivanja promjena sastava do funkcionalnih posljedica. Kroz proizvodnju metabolita, kao što su SCFA, derivati triptofana i ŽK, te interakcije s perifernim i središnjim signalnim putovima, mikrobiom crijeva može promijeniti metaboličke i bihevioralne reakcije tijela na hranu (131).

Kod disbioze su primjećene i određene promjene na razini roda. Na razini roda smanjuje se broj Gram-pozitivnih *Lactobacillusa* koji pripadaju vrsti *Firmicutes*, a povećava se brojnost Gram-negativnih *Bacteroides* i *Prevotella* koji pripadaju vrsti *Bacteroidetes*. S obzirom na to da je glavna komponenta vanjske membrane Gram-negativnih bakterija endotoksin ili LPS, povećana brojnost Gram-negativnih bakterija *Bacteroides* i *Prevotella* može se povezati s metaboličkom upalom izazvanom endotoksemijom. Povećanje obilja koljena *Proteobacteria* zabilježeno je konzumacijom visoko masne prehrane. Budući da su *Proteobacteria* Gram-negativne bakterije, njihov porast može biti povezan s metaboličkom upalom izazvanom endotoksemijom. Pokazalo se da je brojnost *Akkermansia muciniphila* u obrnutoj korelaciji s tjelesnom težinom i da dolazi do njenog smanjenja na visokomasnoj prehrani (126). Dokazano je da *A. muciniphila* može ublažiti pretilost uzrokovanu prehranom povećanjem izlučivanja energije u fecesu, što ukazuje da insuficijencija ili manjak *Akkermansia* može potaknuti pretilost povećanjem energetske učinkovitosti hrane. Stoga se *Akkermansia* smatra novim kandidatom za prevenciju ili liječenje pretilosti (112).

Višestruki čimbenici utječu na raznolikost i sastav crijevne mikrobiote i mogu dovesti do disbioze, koja je povezana s debljanjem i pretilošću. Točnije, prehrana, tjelesna aktivnost, dodaci prehrani, lijekovi i barijatrijska kirurgija utječu na mikrobiotu crijeva. Utjecaj crijevne mikrobiote na metabolizam, ravnotežu hormona, funkciju neurotransmitera i mozak može igrati glavnu ulogu u kontroli težine i liječenju pretilosti (109). Općenito, antibiotici dovode

do poremećaja mikrobiote i stvaraju crijevnu disbiozu uglavnom povećanjem količine *Proteobacteria* (smatranih patobiontima) i smanjenjem *Actinobacteria* i *Bacteroidetes* (smatranih sinbiontima) (176). Pojedinci s niskom mikrobnom raznolikošću pokazuju viši broj leukocita u krvi i razinu CRP-a što je povezano s višom trigliceridemijom i nižim razinama lipoproteina visoke gustoće (HDL), inzulinskom rezistencijom i povećanim rizikom od poremećaja povezanih s aterosklerozom (136).

S obzirom da osovina crijevo-mozak sudjeluje u modulaciji središnjeg apetita i ponašanja pri hranjenju, crijevna disbioza u pretilih ispitanika mogla bi utjecati na unos hrane, pridonoseći tako progresiji pretilosti. Crijevna mikrobiota sudjeluje u središnjoj modulaciji apetita i ponašanja pri hranjenju utječući na proizvodnju bakterijskih metabolita, crijevnih hormona kao i neurotransmitera. *Bifidobacterium* i *Lactobacillus* mogu proizvesti laktat, koji služi kao supstrat za neuronske stanice, produžujući tako postprandijalnu sitost. Osim toga, crijevna mikrobiota također utječe na središnji apetit i ponašanje pri hranjenju putem regulacije raspoloženja i načina nagrađivanja. Mikrobiota crijeva mijenja raspoloženje proizvodnjom mikrobnih metabolita, aktiviranjem imunoloških odgovora i stimuliranjem živca vagusa (135). Crijevna mikrobiota sudjeluje u osovini crijevo-mozak reguliranjem crijevnih hormona koje izlučuju enteroendokrine stanice. Peptid YY, polipeptid gušterače i glukagonu sličan peptid-1 (GLP-1) su peptidi crijeva i mozga koji igraju važnu ulogu u komunikaciji informacija između crijeva i mozga. Peptid YY i polipeptid gušterače su hormoni koji imaju anoreksični učinak a koji se luče u crijevima. GLP-1 snižava razinu glukagona, usporava pražnjenje želuca, stimulira sintezu inzulina i smanjuje unos hrane (166).

Konsenzusna definicija „zdrave“ crijevne mikrobiote ostaje nedostižna zbog značajne inter- i intra-individualne varijabilnosti, sa složenom međuigrom makrookoliša i crijeva-domaćin. Trenutačni dokazi, prvenstveno izvedeni iz opservacijskih studija, sugeriraju da karakteristike „zdrave“ crijevne mikrobiote uključuju veću raznolikost i bogatstvo mikroba, veću brojnost i funkcionalnost bakterija koje proizvode (SCFA) i relativno stabilnu zajednicu obveznih anaeroba u većem obilju za razliku od fakultativnih anaeroba (141). Karakterizacija bakterijskih populacija uključenih u disbiozu je važna, jer bi to moglo biti od pomoći u usvajanju alternativnih strategija za upravljanje bolestima. Na primjer, povećanje broja potencijalno patogenih vrsta moglo bi se liječiti ciljanim antimikrobnim terapijama, dok bi se nestanak korisnih komenzala mogao riješavati primjenom specifičnih probiotika kao što su *Lactobacillus rhamnosus* GG, *L. reuteri* DSM 17938, *L. plantarum* DSM 9843 i *Bifidobacterium lactis* Bb-12 (162).

## 6. Načela prehrane i prehrambene intervencije s utjecajem na promjenu crijevne mikrobiote i debljine

Prehrana se može smatrati jednim od ključnih čimbenika u modulaciji funkcionalnosti, cjelovitosti i sastava crijevne mikrobiote jer je gastrointestinalni trakt prvi organ koji je izložen komponentama prehrane (101).

Dobro je utvrđeno da različite prehrambene intervencije mogu poslužiti kao učinkovit terapijski pristup za potporu mršavljenju kod pretilih osoba, ali ne postoji konsenzus u pogledu najučinkovitijeg prehrambenog protokola, kako kratkoročno tako i dugoročno (156). Za mršavljenje se preporučuje dnevni energetska deficit od oko 500 kcal. Ovaj energetska deficit može dovesti do umjerenog gubitka težine tijekom jedne godine. Energetska ravnoteža mijenja se s gubitkom tjelesne težine, zbog čega je potrebno prilagoditi unos i potrošnju energije tijekom regulacije tjelesne težine. Energetska ravnoteža je dinamična i gubitak težine dovodi do nove energetske ravnoteže na nižoj razini. Pridržavanje intervencije u načinu života izazovno je za mnoge ljude s prekomjernom težinom i pretilošću. U sustavnom pregledu i meta-analizi, tri su glavna čimbenika povezana s boljim pridržavanjem intervencija za mršavljenje: nadzor, socijalna podrška i fokus na intervenciju u prehrani (167). Dugoročno održavanje tjelesne težine, međutim, ostaje teško, sa samo 28% odraslih osoba koje održavaju gubitak od 10% tjelesne težine nakon 4 godine (169).

Meta-analize su ispitale razlike u crijevnoj mikrobioti pretilih i mršavih osoba, otkrivši da su *Roseburia* i *Mogibacterium* značajno obogaćene kod pretilih osoba, dok su *Anaeovorax*, *Oscillibacter*, *Pseudoflavonifractor* i *Clostridium IV* osiromašeni. Čini se da je prehrana pojedinaca najvažniji element koji oblikuje crijevu mikrobiotu. Nasuprot tome, karakteristike crijevne mikrobiote mogu utjecati na odgovor na prehrambenu intervenciju (144). Promjene na razini koljena bakterija kod pretilih pojedinaca manje su jasne, uglavnom zbog velike međuljudske varijacije, nedovoljne veličine uzorka i različitih metoda korištenih za sekvenciranje i kvantificiranje svojti. Čini se da je najdosljedniji nalaz veća zastupljenost *Escherichie coli* (*E. coli*) i *Lactobacillus* kod pretilih osoba. Učinci *Lactobacillus* ovise o dobi i specifični su za soj. *Lactobacillus* predstavlja raznoliku skupinu bakterija s više od 150 vrsta identificiranih do danas. Slično tome, bifidobakterije su također dobro poznati probiotici. Niža brojnost je pokazana kod ljudi s višim BMI, kao i negativna korelacija između *Bifidobacterium* i visceralne adipoznosti. Isto tako, niže razine *A. muciniphila* primijećene su kod osoba s visokim BMI (116). Iako su podaci o *A. muciniphila* ohrabrujući,

potrebno je više istraživanja kako bi se razjasnili ključni mehanizmi uključeni u njezine blagotvorne učinke na ljudsku pretilost (122). Obitelj *Christensenellaceae* nedavno je povezana s gubitkom težine i nekoliko puteva ekspresije gena u potkožnom masnom tkivu, kao što je N-glikacija proteina i aminokiselina, dok je njezina relativna količina bila obrnuto povezana s indeksom tjelesne mase domaćina (156). Nadalje, visoka prevalencija *Faecalibacterium prausnitzii*, najobilnije gram-pozitivne komenzalne bakterije prisutne u crijevima, povezana je s pretilošću. Trenutni dokazi pokazuju očite razlike u sastavu mikrobiote kod pretilih u usporedbi sa zdravim, nepretilim organizmima (122).

Wu i suradnici otkrili su da je  $\alpha$ -raznolikost pretilih ljudi bila značajno niža nego kod zdravih ljudi, ali nije bilo značajne razlike u strukturi crijevne mikrobiote ( $\beta$ -raznolikost) među njima. Međutim, neke studije vjeruju da ne postoji nužno korelacija između raznolikosti crijevne mikrobiote i bolesti. Stroga statistička analiza pokazala je da je samo u otprilike 1/3 slučajeva postojala značajna veza između bakterijske raznolikosti i "bolesti povezanih s mikrobiotom". Budući da bakterijski ekosustavi mogu imati značajan stupanj stabilnosti (uključujući otpornost na bolesti), čini se da je bakterijska raznolikost usko povezana s pojavom i napredovanjem bolesti (166).

Pretpostavlja se da promjene u prehrani mogu biti odgovorne za 57 % varijacija u mikrobioti u usporedbi s genetskim varijacijama u domaćinu koje mogu biti odgovorne za samo 12 % (151). Napredak u personaliziranoj prehrani otkrio je da je metabolički odgovor na određenu hranu individualan, ovisno o sastavu crijevne mikrobiote, te da ta ovisnost o prehrani i crijevnoj mikrobioti može igrati značajnu ulogu u upravljanju pretilošću (150).

Studije su otkrile da afrička djeca koja jedu hranu s niskim udjelom masti/visokom količinom vlakana imaju veću raznolikost crijevnih mikroba i manje patogenih bakterija. Ova djeca također imaju veće količine *Bacteroidetes* nego europska djeca, koja imaju veće količine *Firmicutes* i *Enterobacteriaceae*. Zapadnjačenje prehranbenih navika dovelo je do mikrobne disbioze, a pokazalo se da prehrana s visokim udjelom masti/niskim udjelom vlakana smanjuje raznolikost crijevnih mikroba, zaštitne crijevne bakterije i SCFA. Unos prehranbenih namirnica bogatih vlaknima (npr. voća, povrća i mahunarki) povećao je mikrobnu raznolikost i bio je povezan sa smanjenim debljanjem kod ljudi, ovisno o energetske unosu (109).

Prehrana oblikuje crijevnju mikrobiotu odabirom mikroba koji preferirano probavljaju određene hranjive tvari ili prehranbene supstrate. Promjene u prehrani mogu dovesti do brzih

i značajnih promjena u mikrobnom sastavu crijeva i raznolikosti u samo 2-3 dana, iako su te promjene obično prolazne s velikom interindividualnom varijabilnošću (141)

Wu i kolege otkrili su da je sastav mikrobiote snažno povezan s dugoročnim prehranbenim navikama. Prevalencija *Bacteroides* i *Actinobacteria* pozitivno je povezana s prehranom bogatom mastima, ali je negativno povezana s unosom vlakana, dok *Firmicutes* i *Proteobacteria* pokazuju suprotnu povezanost. *Bacteroidetes* prevladavajući enterotip je strogo povezan sa životinjskim proteinima i zasićenim mastima, što ukazuje na njegovu prevalenciju u zapadnim zemljama. Nasuprot tome, enterotip kojim prevladava *Prevotella* povezan je s visokom konzumacijom ugljikohidrata i jednostavnih šećera, što ukazuje na korelaciju s prehranom temeljenom na ugljikohidratima tipičnijoj za agrarna društva i vegetarijance (158).

Kratkotrajne promjene u prehrani mogu modificirati mikrobne zajednice našeg tijela. Životinjska prehrana u jednoj studiji povećala je brojnost mikroorganizama otpornih na žuč (kao što su *Alistipes*, *Bilophila* i *Bacteroides*) i smanjila razine *Firmicutes* koji metaboliziraju dijetalne biljne polisaharide (*Roseburia*, *Eubacterium rectale* i *Ruminococcus bromii*). Takvi podaci potvrđuju postojeće razlike između crijevne mikrobiote vegetarijanaca i uglavnom mesoždera, koje su temeljne za fermentaciju ugljikohidrata i proteina (158). Biljne prehrane, bogate složenim ugljikohidratima, povezane su s povećanim brojem bakterija koje proizvode SCFA, dok je veći unos zasićenih masti, životinjskih proizvoda i jednostavnih šećera povezan s povećanjem fakultativno anaerobnih bakterija te smanjenjem SCFA zbog smanjenja bakterija koje proizvode iste i pojačanog izlučivanja SCFA (141).

Prehrana zapadnjačkog stila, općenito bogata solju, šećerima i/ili zasićenim i transmasnoćama, pokazuje sličan profil crijevne mikrobiote kao kod pretilih osoba i često ju karakteriziraju disbioza i negativni metabolički zdravstveni ishodi. Visoki udio zasićenih masti životinjskog podrijetla također je povezan s povećanjem *B. wadsworthia*, koja izaziva sustavnu upalu. S obzirom na štetne učinke raznih dijeta, poput zapadnjačke prehrane i visoko masne prehrane, na sastav crijeva i metaboličko zdravlje, unos hrane služi kao istaknuti mogući cilj za liječenje i prevenciju pretilosti (142). Zapadnjačka prehrana uzrokuje smanjenje *Prevotella*, *Roseburia* i *Eubacterium spp.*, dok povećava *Ruminococcus spp.*, dok mediteranska prehrana ima suprotne učinke. Sve u svemu, promjene izazvane zapadnjačkom prehranom stimuliraju sustavno upalno stanje primarno putem kronične endotoksemije posredovane LPS-om koja dovodi do prekomjerne upale mikroglije (145). Neke su studije



pokazale učinak obrasca prehrane bogatog mastima. Na primjer, redovita konzumacija crvenog mesa odgovorna je za veliku koncentraciju *Bacteroides*. Štoviše, prehrana bogata zasićenim mastima pokazala je sposobnost pokretanja rasta delta *Proteobacteria*, posebno *Bilophila wadsworthia*. Zanimljivo je da prehrana bogata mastima stvara disbiozu, što dovodi do značajnog smanjenja broja vrsta *Roseburia* (158).

Enterotipove karakteriziraju različite probavne funkcije s preferiranjem specifičnih prehrambenih supstrata, što rezultira kratkolančanim masnim kiselinama koje mogu utjecati na energetska ravnotežu u domaćinu. Posljedično, enterotip potencijalno utječe na sposobnost pojedinca da izgubi težinu kada slijedi određenu dijetu. Ukratko, čini se da prehrana bogata vlaknima optimizira gubitak težine među osobama s enterotipom *Prevotella*, ali ne i među onima s enterotipom *Bacteroides*. Nasuprot tome, povećanje bifidobakterija u crijevima kod ispitanika s *Bacteroides* enterotipom poboljšava metaboličke parametre, što sugerira da se ovaj pristup može koristiti kao alternativna strategija mršavljenja (150). Pokazalo se da su enterotipovi neovisni o dobi, spolu, kulturnom podrijetlu i geografskom području. Od tada su ti enterotipovi opetovano pronađeni u različitim podacima o mikrobiomima diljem svijeta. Odrednice u ranom životu slabo su shvaćene, ali u odrasloj dobi je uobičajena prehrana pojedinca povezana s njegovim enterotipom. Dok se *Prevotella* povezuje s prehranom bogatom ugljikohidratima, rezistentnim škrobom i vlaknima, prehrana s visokim udjelom masti, ali s malo vlakana povezana je s *Bacteroidesom*. Studije su pokazale da enterotipovi ostaju nepromijenjeni u kratkoročnim i dugoročnim studijama prehrane, čak i kada su randomizirani na dijetu bogatu vlaknima tijekom 6 mjeseci. Enterotip je zanimljiv biomarker crijevne mikrobiote koji nam može omogućiti bolje razumijevanje veze između prehrane i zdravstvenih ishoda (150).

Backhed i sur. prvi su uputili na ulogu crijevne mikrobiote u regulaciji energetske ravnoteže domaćina. Uočili su da laboratorijski miševi sterilnog crijeva (uzgojeni bez prisutnosti mikroorganizama) imaju 40% manje ukupne masti u tijelu u sporedbi s miševima koji su imali normalnu crijevnu floru, iako su potonji unosili 30% manje kalorija nego miševi sa sterilnim crijevom. Studije na „sterilnim“ i „normalnim“ miševima pokazale su da mikrobiota potiče apsorpciju monosaharida iz lumena crijeva, što rezultira stimulacijom stvaranja masti u jetri. Rezultati studija provedenih na ljudima u pravilu su u skladu s rezultatima dobivenim na životinjskim modelima. Primjerice, 12 pretilih ispitanika u jednoj studiji imalo je niži udio bakterija *Bacteroidetes* i viši udio *Firmicutes* u distalnom dijelu crijeva u usporedbi s kontrolnom skupinom koja je imala poželjnu tj. masu. Kod slučajno odabranih ispitanika

(ranomizirano ispitivanje) koji su bili na dijeti s niskim udjelom ugljikohidrata ili s niskim udjelom masti 52 tj., udio bakterija *Bacteroidetes* s vremenom se povećavao (1).

Prekliničke studije dosljedno pokazuju da ketogena prehrana smanjuje mikrobnu raznolikost crijeva, najvjerojatnije kao rezultat sniženog unosa polisaharida što dovodi do smanjenja broja bakterija u crijevima koje ih koriste. S druge strane, intervencijske studije koje procjenjuju učinke biljnih prehrana (vegetarijanske i veganske) na crijevnu mikrobiotu podupiru nalaze o povećanom obilju bakterija uključenih u razgradnju vlakana, kao i povećanje broja bakterija koje proizvode butirat kao što su *Ruminococcaceae*, *Lachnospiraceae*, *Coprococcus*, *Roseburia*, *Blautia*, *Alistipes* i *F. prausnitzii*, dok također pokazuju neuvjerljive rezultate u pogledu raznolikosti i bogatstva crijevne mikrobiote. Osim što pokazuje dobrobit u mnogim kroničnim bolestima, učinci mediteranske prehrane (MD) na osobe s pretilošću dobro su utvrđeni, osobito u pogledu sastava crijevne mikrobiote i metaboloma. Štoviše, budući da je proveden znatan broj RCT-ova koji se tiču međudnosa između MD i crijevne mikrobiote (za razliku od drugih prehrambenih intervencija), zaključci o ovom režimu prehrane možda su najpouzdaniji (156). A zanimljivo je da značajno pridržavanje MD, primjerice bez mesa, jaja ili mliječnih proizvoda na dnevnoj bazi, rezultira usporedivim razinama SCFA kao kod vegana. Iako dakle ispitanici nisu bili potpuno na biljnoj prehrani cijelo vrijeme (22).

Regulacija ljudske mikrobiote na bolje može se postići koristeći cjelovitu biljnu hranu, polifenole i/ili vlakna. Čini se da povećana konzumacija cjelovite biljne hrane pojačava korisne komenzalne bakterije i može pridonijeti zdravstvenim učincima biljnih namirnica. Bioaktivne komponente hrane poput polifenola u interakciji su s crijevnom mikrobiotom, s crijevnim bakterijama koje modificiraju bioraspoloživost i aktivnost polifenola, te s vlaknima, koja predstavljaju glavni izvor energije za fermentaciju u crijevu (41).

Biljna ili vegetarijanska prehrana uključuje većinu ili svu hranu biljnog podrijetla dok isključuje različite kombinacije proizvoda životinjskog podrijetla, uključujući crveno meso, ribu, perad, jaja i mliječne proizvode (174). Ispitanici jedne usporedne studije koji su se pridržavali vegetarijanske/veganske prehrane unosili su manje kalorija, zasićenih i mononezasićenih masti te veće količine dijetalnih vlakana od kontrole. Autori ističu glavnu ulogu vlakana u sposobnosti biljne prehrane da modulira os crijeva-mozak (170). U usporedbi s prehranom svejeda, osobe koje se pridržavaju veganske ili vegetarijanske prehrane također pokazuju manje nekontroliranog i emocionalnog jedenja (170). Zimmer i sur. su u kliničkim uvjetima otkrili da u usporedbi sa svejedima, fekalna mikrobiota onih koji su se hranili

vegetarijanskom i veganskom prehranom pokazuje značajno niže razine bakterija *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Escherichia coli* i *Enterobacteriaceae* (159).

Prema istraživanju Kathrine i sur. (25) utvrđeno je da vegetarijanci imaju više zaštitničkih bakterija u crijevima nego svejedi. Razlika nije velika, ali s vremenom može biti od značaja. Te bakterije mogu na godišnjoj razini spriječiti unos kalorija jednak prosječnom godišnjem nakupljanju kilograma odrasle populacije, dakle nekih 2,5 kilograma. Crijevna flora igra ulogu u ekstrakciji kalorija iz hrane koju jedemo. Skupina ljudi jednog istraživanja konzumirala je 2400 kcal kroz prehranu. Prema analizama stolica neki od njih su zadržali 2350 kcal dok su drugi putem stolice izbacili 200 kcal odnosno zadržali 2200 kcal. Dakle, o našoj crijevnoj flori može ovisiti koliko će toga ostati na našem tijelu a koliko ćemo izbaciti stolicom. 20%-tno povećanje bakterija *Firmicutes* je povezano s povećanjem apsorpcije od 150 kcal na dan, dok je 20%-tno povećanje određene druge grupacije bakterija povezano sa smanjenjem apsorpcije kalorija za 150 (24). To bi mogla biti jedna od prednosti onih koji se hrane vegetarijanski jer prema studiji Liszta i sur. (23) imaju značajno više bakterija povezanih sa vitkošću.

Autori sistematskog pregleda su pronašli dokaze o kratkoročnim do umjerenim korisnim učincima prehrane zasnovane na biljnim namirnicama u odnosu na konvencionalne dijete (trajanje < 13 mjeseci) na sastav mikrobioma crijeva te biokemijska i antropometrijska mjerenja kod zdravih sudionika, kao i pacijenata s pretilosti, kardiovaskularnim bolestima i reumatoidnim artritismom. Odnos između prehrane biljnog porijekla i crijevnog mikrobioma, uz njihove temeljne metaboličke i upalne učinke, ostaje uglavnom neistražen. Stoga je potrebno više intervencijskih studija za rješavanje ovih pitanja (174).

Implikacije MD na mikrobnii sastav crijeva su značajne sa studijama koje pokazuju do 57% strukturnih varijacija u crijevnoj mikrobioti kao izravnu posljedicu prehrane. Sekvenciranje crijevne mikrobiote povezalo je pridržavanje MD-a sa smanjenim omjerom *Firmicutes/Bacteroidetes*. Točnije, MD povećava relativnu brojnost vrsta, uključujući, ali ne ograničavajući se na, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium* i *Roseburia*. Zajedno, pozitivan utjecaj ovih mikrobnii svojti pripisuje se značajno povećanoj proizvodnji SCFA. MD također spriječava rast nepovoljnih vrsta, kao što su *Ruminococcus torques* i *Coprococcus comes*, koje su povezane sa sintezom štetnih metabolita uključujući aceton, p-krezol i etanol (145). Tradicionalnu mediteransku prehranu karakterizira visok unos hrane bogate fenolima, uključujući ekstra djevičansko maslinovo ulje, orašaste plodove, crno vino,

povrće, voće, mahunarke i žitarice od cjelovitog zrna. Dokazi o učinku polifenola na pretilost i kontrolu tjelesne težine kod ljudi nisu dosljedni, a zdravstveni učinci polifenola ovise o konzumiranoj količini i njihovoj bioraspoloživosti (152). Dijetetski polifenoli prisutni u povrću i voću mogu pokazati zaštitne učinke protiv pretilosti modulacijom funkcije hipotalamusa. Polifenoli mogu doprijeti do mozga i pokrenuti puteve za detektiranje hranjivih tvari u crijevima. U crijevima polifenoli mogu inducirati lučenje GLP-1 i PYY (170).

Mediterranska prehrana smatra se prikladnom za promicanje metaboličkog zdravlja bez ograničavanja ukupnog unosa masti. Oleinska i  $\alpha$ -linolenska kiselina su GLP-1 sekretagogi i pokreću putove za otkrivanje lipida za središnju kontrolu endogene proizvodnje glukoze.

Određena studija procijenila je utjecaj mediteranske prehrane u usporedbi s prehranom s niskim udjelom masnoće kod 20 pretilih muškaraca. Nije bilo značajnih razlika u izmjerenim metaboličkim varijablama (promjena težine nije prijavljena) između dijeta nakon godinu dana dijetetske intervencije. Međutim, skupina s malom količinom masti pokazala je povećanu relativnu brojnost *Prevotella* i smanjenje rodova *Roseburia* u odnosu na početnu vrijednost, dok je mediteranska prehrana dovela do obrnutog rezultata, odnosno smanjenog obilja *Prevotella* i povećane količine rodova *Roseburia* i *Oscillospira* u odnosu na početnu vrijednost. Te su dijete dovele do različitih promjena u crijevnoj mikrobioti zbog promjena u grupama namirnica koje su se unosile (147).

Iako su dugoročne zdravstvene dobrobiti MD dobro utvrđene, njegova učinkovitost za mršavljenje nakon >12 mjeseci kod osoba s prekomjernom tjelesnom težinom ili pretilih osoba ostaje kontroverzna (152). Godine 2011. Esposito i sur. objavili su meta-analizu 16 RCT-ova, koji pokazuju da veće pridržavanje MD uzrokuje veći gubitak težine u usporedbi s kontrolnom dijetom. Mnoge komponente MD mogu pogodovati mršavljenju zbog obilja biljnih namirnica, koje pružaju visok unos dijetalnih vlakana s niskom energetsom gustoćom i niskim glikemijskim opterećenjem (152). Međutim, sustavni pregled RCT-ova i opservacijskih studija iz 2022. o učincima mediteranske prehrane na crijevnu mikrobiotu i mikrobne metabolite pokazao je da, općenito, nema jasnih dokaza o dosljednom učinku mediteranske prehrane na sastav ili metabolizam crijevne mikrobiote (173).

Tipično, protuupalne dijete za koje se pokazalo da smanjuju upalu uključuju konzumaciju nerafinirane i minimalno prerađene hrane, hranjivih tvari uključujući vlakna, mono- i polinezasićene masne kiseline, nemasnih izvora proteina poput piletine i raznih začina, te smanjenje konzumacije crvenog mesa, masnoća iz mliječnih namirnica te zasićenih i trans

masti (173). Učinak protuupalne dijeta na mršavljenje zabilježen je mnogo puta. Na primjer, studija randomiziranog kontroliranog ispitivanja koja je ispitala razinu metabolizma i upalni status 81 sudionika pokazala je da je protuupalna dijeta dovela do značajnog smanjenja tjelesne težine i visceralnog masnog tkiva te poboljšala kardiometabolički i upalni status sudionika (173).

Visokoproteinske dijetae karakterizirane su povećanim unosom hrane bogate proteinima (25-35% energije u usporedbi s 12-18% standardne proteinske dijetae) i često su povezane sa smanjenom konzumacijom ugljikohidrata. Čini se da su ove vrste dijetae prikladne za brzo poticanje gubitka težine. Doista, visokoproteinska dijetae pozitivno regulira energetske metabolizam jer, u usporedbi s drugim makronutrijentima, proteini potiču snažniji osjećaj sitosti te stimuliraju intestinalnu glukoneogenezu i termogenezu. Ipak, dugoročno gledano, dijetae s različitim omjerima makronutrijenata, ali istim energetski ograničenim sadržajem imaju slične učinke na održavanje tjelesne težine, što također može biti posljedica slabijeg dugoročnog pridržavanja svih dijetae. Općenito, prehrana s visokim udjelom proteina i niskim udjelom ugljikohidrata smanjuje obilje SCFA u fecesu; tj. butirata, acetata i propionata, uz povećanje masnih kiselina razgranatog lanca; tj. 2-metilbutirata, izobutirata i izovalerata (170).

Šestotjedna energetski ograničena visokoproteinska dijeta na 38 pretilih odraslih osoba poboljšala je nisko bogatstvo gena (tj. broj otkrivenih bakterijskih gena) i povećala brojnost većine klastera gena. Nalazi ove studije naglašavaju da sastav mikrobiote i obilje specifičnih taksona predstavljaju uzbudljivu priliku za predviđanje reakcije na prehranu (147).

### **Preporuke o prehrani temeljene na mikrobiomu**

Dosadašnje spoznaje prikazale su razne korelacije između crijevne mikrobiote i prehrane pojedinaca, kao i pojava bolesti poput pretilosti. Utvrđene korelacije pokazuju da je personalizirana prehrana temeljena na mikrobiomu daljnja polazna točka za kontrolu tjelesne težine. Sve više dokaza sugerira da su promjene u mikrobiomu pojedinaca tijekom dijetetske intervencije specifične za pojedinca, a ta je heterogenost, uz fiziologiju pojedinca, posljedica jedinstvenog potpisa mikrobioma svakog ponaosob. Čini se da integracija informacija o mikrobiomu u kombinaciji s drugim čimbenicima specifičnim za osobu ima potencijal za razumijevanje složenih interakcija između pojedinca, njegova stila života i okolišnih čimbenika (167).

U određenom pregledu literature raspravljalo se o izravnim i neizravnim mehanizmima iza utjecaja crijevnog mikrobioma na pojedinca. Sastav mikrobiote, prisutnost specifičnih mikroba i njihova metabolička aktivnost moraju se uzeti u obzir u budućim studijama na ljudima kako bi se istražio potencijal ciljanja mikrobiote za poboljšanje zdravlja. Slično genetskim testovima, neke tvrtke nude potrošaču analizu mikrobioma za personalizirane prehrambene preporuke, dok znanstveni dokazi još uvijek nisu dati. Trenutno znanje o ulozi mikrobioma u učincima prehrane na zdravlje previše je ograničeno da bi se moglo pružiti dokaze za prehrambene preporuke temeljene na mikrobiomu (167).

Individualna varijabilnost u odgovoru na liječenje sve se više prepoznaje, a to se odražava u vrlo varijabilnim stopama odgovora u kliničkim ispitivanjima prehrambenih intervencija, posebno kod pretilosti, kardiovaskularnih bolesti i IBS-a. Često je potrebno sveobuhvatno razumijevanje kliničkih stanja i temeljnih mehanizama bolesti, uključujući genetske varijante pacijenta i opseg u kojem te varijante djeluju na prehranu i posljedično na rizik od bolesti i liječenje u različitim populacijama. Nalazi preglednog rada iz 2019. otkrivaju nedosljedne dokaze koji podržavaju osnovnu mikrobiotu kao točan prediktor gubitka težine ili glikemijskog odgovora kod pretilosti. Unatoč napretku u metodologijama kvantifikacije, istraživanja u ovom području i dalje su izazovna i potrebna su istraživanja većih razmjera sve dok personalizirana prehrana ne bude realno ostvariva i prevedena u kliničku praksu (147).

Brojna ograničenja još uvijek koče napredak u ovoj sferi istraživanja. Prvo, metodologije uzorkovanja mikroba (tj. fecesa ili biopsije) i kvantifikacije primijenjene u dosadašnjim studijama bile su nedosljedne. Drugo, postoji nekoliko nedostataka u korištenim metodama analize prediktivnog modeliranja. Treće, postoji mnogo problematičnih zbunjujućih čimbenika koji mogu utjecati na osnovni sastav mikrobiote. Ovi čimbenici uključuju, ali nisu ograničeni na, genetski sklop domaćina, dugoročne prehrambene navike, etničku pripadnost, sanitarne uvjete, geografski položaj, tjelovježbu i životne navike te korištenje antibiotika. Naposljetku, za konačan prijevod u kliničku praksu, postoji potreba za razumijevanjem mogu li se rezultati dobiveni iz kratkoročnih studija koje predviđaju odgovor domaćina prevesti u trajne odgovore tijekom duljeg vremena, što dovodi do dugoročnih pozitivnih zdravstvenih ishoda (147).

Odgovor na prehrambene intervencije ne ovisi samo o karakteristikama crijevne mikrobiote, već ovisi o složenoj, multifaktorskoj interakciji između prehrane, načina života i čimbenika okoliša te kliničkih karakteristika kao što je metabolički fenotip. Učinci povezani s crijevnim

mikrobiomom na metabolizam domaćina mogu biti povezani s produktima fermentacije ugljikohidrata i proteina. Razumijevanjem kako optimalno uravnotežiti proteolitičku i saharolitičku fermentaciju i stjecanjem uvida u važnost mjesta fermentacije u debelom crijevu steći ćemo uvid u međuigru između prehrane, crijevnog mikrobioma i metaboličkih procesa (36).

Prehrana temeljena na ugljikohidratima povezana je s relativnim obiljem *Bifidobacterium* i *Ruminococcus*. Fruktooligosaharidi (FOS) koji se nalaze u bananama, soji, šparogama i drugoj hrani, povećavaju *Bifidobacterium* i *Lactobacillus* vrste u crijevima. Primjena visoko fruktuznog kukuruznog sirupa i saharoze povećava *Prevotella* i *Proteobacteria* dok smanjuje *Bacteroides*. Omega-3 PUFA povećavaju *Lactobacillus* i *Bacteroides*. U nedavnoj studiji, pronađeno je da su bakterije koje promiču zdravlje koje pripadaju *Bacteroidetes*, zajedno s *Lactobacillus*, značajno povišene nakon suplementacije omega-3 PUFA. Proteini životinjskog podrijetla povećavaju *Bacteroides* i *Desulfovibrio* dok smanjuju *Bifidobacterium*, *Roseburia* i *Blautia*. Biljni pak proteini povećavaju *Bifidobacterium* i *Lactobacillus*. Proteinski dodaci povezani su s povećanjem *Bacteroidetes*, a narušeno zdravlje povezano je s vrstama *Roseburia*, *Blautia* i *Bifidobacterium*, što ukazuje na potencijalni negativni učinak dugotrajnog višeg unosa proteina (145). S druge strane, iako proteolitička fermentacija proizvodi korisne spojeve, truljenje može generirati toksične tvari kao što su amonijak, amini, fenoli i sulfidi. Stoga bi zdravlje crijeva moglo biti ugroženo povećanjem sadržaja proteina u prehrani; međutim, trenutni dokazi nisu uvjerljivi o mogućoj vezi s pretilošću (154).

Konzumacija visoko masne prehrane općenito dovodi do smanjenja *Bacteroidetes* i povećanja *Firmicutes*, promjena koje su povezane s pretilošću i kasnijim razvojem kroničnih bolesti. Potencijalni mehanizmi za ovaj učinak uključuju 1) poboljšanu sposobnost prikupljanja i skladištenja energije i 2) povećanu propusnost crijeva i upalu (175). Visoko masna prehrana može rezultirati značajnim promjenama u mikrobnom sastavu crijeva. Velik broj dosadašnjih studija povezuje konzumaciju visoko masne prehrane, promijenjeni sastav crijevnih bakterija i promicanje pretilosti. Potrebna su značajna mehanička istraživanja kako bi se specifični filotipovi crijeva povezali s karakteristikama pretilosti i posljedičnim rizikom za kronične bolesti (175).

Dijeta s visokim udjelom masti dovodi do smanjenja broja rodova unutar razreda *Clostridia* u ileumu, povećanje *Bacteroidales* u debelom crijevu, povećanje *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Bacteroides spp.* i *Enterococcus spp.*, smanjenje *Clostridium leptum* i

*Enterobacter spp.*, te povećanje omjera *Firmicutes/Bacteroidetes*. Također se povećava broj *Enterobacteriaceae*, *Bacteroidales*, *Clostridiales* i *Enterobacteriales*. Sustavni pregled rezultata devet presječnih studija i šest intervencija koje izvješćuju o učincima masnoća u prehrani na crijevnu mikrobiotu kod ljudi pokazalo je da su dijetete s prekomjernim zasićenim ili mononezasićenim mastima štetno predisponirale crijevnu mikrobiotu, dok su se dijetete s visokim udjelom polinezasićenih masti činile neutralnima s obzirom na crijevnu mikrobiotu. Slično tome, intervencije u prehrani s visokim udjelom polisaharida uzrokovale su različitu crijevnu mikrobiotu povezanu sa serumom, povećane koncentracije SCFA u stolici ili urinu, poboljšanja profila citokina i metaboloma i gubitak težine (179).

Konzumacija visoko masne prehrane s dominacijom MCFA, MUFA i n-3 (EPA i DHA), uključujući prehranu s niskim udjelom određenih dugolančanih masnih kiselina, povećava korisnu mikrobiotu; uglavnom omjer *Bacteroidetes* prema *Firmicutes* kao i vrste *Actinobacteria* i *Proteobacteria*. Ove bakterijske vrste povezane su s povećanjem proizvodnje SCFA, što sprječava i smanjuje pretilost i s njom povezane učinke metaboličke disbioze. Međutim, dijetete bogate dugolančanim masnim kiselinama i n-6 PUFA pokazuju antagonističke učinke te patološke rezultate na životinjskim modelima i studijama na ljudima u usporedbi s drugim vrstama masnih kiselina (139). Ipak postoji određeni nedostatak znanstvenih dokaza koji se odnose na studije s MCFA na ljudima, te učincima prehrane bogate MCFA na crijevnu mikrobiotu i pretilost (139). Nekoliko studija o MCFA izvijestilo je da je povećanje *Bacteroides* te smanjenje *Firmicutes* i *Proteobacteria* u crijevima miševa posljedično smanjilo učinke upale i pretilosti (139).

Povećani omjer *Bacteroidetes* prema *Firmicutes*, uključujući *Bifidobacterium spp.* zabilježen je za prehranu bogatu MUFA (10–76% energije) davanu ljudima nekoliko tjedana. Porast *Bacteroides* i *Bifidobacterium spp.* je u korelaciji s visokom proizvodnjom SCFA (octene, propionske i maslačne kiseline). Posljedično, prehrana bogata MUFA pokazuje smanjene učinke pretilosti, debljanja, inzulinske rezistencije, hipertenzije, BMI i nealkoholnog steatohepatitisa (139).

Povećani omjer *Bacteroidetes* prema *Firmicutes*, uključujući *Actinobacteria* i *Proteobacteria*, prijavljen je s primjenom n-3 PUFA u prehrani s niskim udjelom masti ili prehrani s visokim udjelom masnoća i omjerima n-6/n-3 PUFA (1/2 ili 3/1–11/1) na ljudima. Rezultati su pokazali smanjene učinke pretilosti, upale, debljanja, nealkoholnog steatohepatitisa i dijabetes melitusa tipa 2. Studije o n-6 dijetama bogatim PUFA izvijestile su o povećanim učincima



pretilosti, debljanja, upale i nakupljanja masti u masnom tkivu. Porast *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Lachnospiraceae* *Proteobacteria* i *Clostridiales* povezan je s rizicima metaboličke disfunkcije (139).

Riblje ulje bogato polinezasićenim mastima potiče rast korisnih bakterija, kao što su *Akkermansia*, *Bifidobacterium* ili *Lactobacillus*, te sprječava metaboličke upale u masnom tkivu (126).

Randomizirano ispitivanje hranjenja kod odraslih osoba s prekomjernom tjelesnom težinom i pretilošću pokazalo je da interventne dijete s cjelovitim žitaricama i voćem/povrćem smanjuju razine upalnih markera kao što je protein koji veže lipopolisaharid. Intervencije s cjelovitim žitaricama dovele su do smanjena TNF-alfa, dok su dijete bogate voćem i povrćem bile povezane i sa smanjenim IL-6 te povećanom alfa raznolikošću. Stoga prehrana bogata cjelovitim žitaricama, voćem i povrćem može štititi od pretilosti kroz svoje različite protuupalne uloge. Uz kvalitetu prehrane, raznolikost prehrane povezana je sa stabilnošću fekalne mikrobiote (142).

Zdravstvene organizacije preporučuju veću dnevnu konzumaciju voća kao ključni čimbenik za održavanje zdrave tjelesne težine putem različitih mehanizama: voće smanjuje energetske unos, pruža dugotrajnu sitost, mikronutrijenti iz voća utječu pozitivno na metaboličke putove povezane s pretilošću, neesencijalne fitokemikalije u voću povećavaju njegove učinke protiv pretilosti, pozitivno utječe na ekologiju crijevnih mikroba, a pretpostavlja se da to čini i preko drugih neotkrivenih mehanizama.

Tradicionalne prehrane rezultirale su generalno više raznolikom crijevnom mikrobiotom. Ključni čimbenik toga bio je izuzetno visok unos vlakana, koji je mogao dosegnuti i brojku od 120 g na dan (26). Oni s većom raznolikošću imaju generalno manje tjelesne masti i manje dobivaju na težini tijekom vremena. Afrička djeca koja jedu hranu s niskim udjelom masti/visokom količinom vlakana imaju veću raznolikost crijevnih mikroba i manje patogenih bakterija. Ova djeca također imaju veće količine *Bacteroidetes* nego europska djeca, koja imaju veće količine *Firmicutes* i *Enterobacteriaceae*. Nasuprot tome, pokazalo se da prehrana s visokim udjelom masti/niskim vlaknima smanjuje raznolikost crijevnih mikroba zaštitne crijevne bakterije i SCFA. Unos prehrambenih namirnica bogatih vlaknima (npr. voća, povrća i mahunarki) povećao je mikrobnu raznolikost i bio je povezan sa smanjenim debljanjem kod ljudi, neovisno o energetske unosu (109).

Ono što je studija Le Chateriela i sur. (16) zapazila je da ljudi obično spadaju u jednu od dvije skupine po pitanju crijevne mikrobiote: oni koji imaju mnogo različitih vrsta bakterija u crijevima (tzv. veliko crijevno "bogatstvo bakterija") i oni s relativno malo vrsta. Oni s niskim bogatstvom bakterija (23% populacije) imali su više ukupne tjelesne masti, inzulinsku rezistenciju, visoke trigliceride i više razine upalnih markera, poput C-reaktivnog proteina, u usporedbi s osobama s većim bogatstvom bakterija. Ne samo da su ljudi s nižim bogatstvom bakterija počeli kao teži, već su i pretili pojedinci s nižim bogatstvom bakterija s vremenom dobili više težine.

Jedna od više studija koje povezuju povećano bogatstvo mikrobima, s dijetama bogatijim voćem, povrćem i vlaknima je ona Cotillarda i sur. (32). Kapacitet istraživanja sastava mikrobiote značajno je poboljšan razvojem metagenomskih pristupa koji su već omogućili proizvodnju prvog kataloga gena mikroba u crijevima i stratifikaciju pojedinaca prema njihovom genomskom profilu crijeva u različite enterotipove, ali analize su uglavnom provedene u okruženjima bez intervencija. Autori izvješćuju da pojedinci sa smanjenim bogatstvom mikrobnih gena imaju izraženiji dismetabolizam i upalu niskog stupnja. Dijetetska intervencija poboljšava nisko bogatstvo gena i kliničke fenotipove, ali čini se da je manje učinkovita za varijable upale kod pojedinaca s niskim bogatstvom gena. Nisko bogatstvo gena stoga može imati prediktivni potencijal za učinkovitost intervencije. Povećana konzumacija voća i povrća, a time i veća konzumacija vlakana prije intervencije, čini se da je bila povezana s velikim bogatstvom bakterija. Ovo otkriće, iako istraživačke prirode i zahtijeva ponavljanje, podupire nedavno objavljenu vezu između dugoročnih prehrambenih navika i strukture crijevne mikrobiote i sugerira da se trajna promjena mikrobiote može postići odgovarajućom prehranom.

Studija Marian Glick-Bauera i Ming-Chin Yeha (37) izvješćuje kako se čini da odnos između prehrane i profila crijevnih mikroba slijedi kontinuum, pri čemu vegani pokazuju crijevnu mikrobiotu koja se najviše razlikuje od mikrobiote svejeda, ali nije uvijek značajno različita od one vegetarijanaca. Čini se da je veganski profil crijeva jedinstven u nekoliko karakteristika, uključujući smanjenu brojnost patobionata i veću brojnost zaštitnih vrsta. Smanjene razine upale mogu biti ključna značajka koja povezuje vegansku crijevnu mikrobiotu sa zaštitnim učincima na zdravlje. Međutim, još uvijek nije jasno može li se terapijska veganska dijeta propisati za promjenu crijevne mikroflore za dugoročne zdravstvene dobrobiti tvrde znanstvenici ove studije.

Hjorth i sur. otkrili su da nordijska prehrana dovodi do većeg gubitka tjelesne masnoće među pojedincima koje karakteriziraju dominantni rodovi *Prevotella* u usporedbi s mikrobiomima s dominantnim *Bacteroidesom*, ilustrirajući razlike u reakciji na dijetu temeljene na dominantnim taksonima (142).

Ljudska crijevna mikrobiota sastoji se od raznolikog konzorcija mikroba koji je evoluirao zajedno s ljudskim genomom i prehranom. Međutim, važnost crijevne mikrobiote u regulaciji ljudskog zdravlja i bolesti uglavnom je zanemarena zbog nedostupnosti crijevnog staništa, složenosti same crijevne mikrobiote i činjenice da se mnogi njeni članovi opiru uzgoju i zapravo su novi u znanosti. Međutim, s pojavom molekularnih alata 16S rRNA i "post-genomskih" tehnologija visoke razlučivosti za ispitivanje mikroorganizama kako se pojavljuju u prirodi bez potrebe za prethodnom laboratorijskom kulturom, ovaj ograničeni pogled na crijevnu mikrobiotu brzo se mijenja. Unos vlakana paleo ljudi prema procjenama modernih skupina lovaca sakupljača i unos kod modernih ljudi značajno se razlikuju. Ruralna područja u Kini i Africi dostižu najbliže vrijednosti naših predaka (38).

Vlakna u prehrani naših predaka služila su kao mehanizam uspostavljanja sitosti odnosno u kontroli apetita. Na taj način su uz prehranu mnogo bogatiju vlaknima nego što je naša moderna prehrana evoluirali fiziološki mehanizmi kontrole gladi. Bez dovoljno vlakana u prehrani nema pravilnog signala za zaustavljanje unosa hrane ističu Gary S. Frost i sur. (39). Kratko lančane masne kiseline mogu aktivirati receptore na masnim stanicama da proizvode hormon sitosti leptin koji nam pomaže smršaviti, a i drugi hormoni su pod njihovim utjecajem navode autori istraživanja pod nazivom *Food as a Hormone* (40).

U studiji koju su proveli Walker i njegovi suradnici, mikrobiota ljudi dobrovoljaca hranjenih tri tjedna s četiri različite dijetu na temelju njihovih postotaka proteina/ugljikohidrata/masti i dodavanja neprobavljivih ugljikohidrata, pokazala je značajne promjene u obilju mikroba i distribuciji tipova. A određene druge studije potvrđuju da se značajne promjene događaju i brže. Primjena biljne prehrane, obogaćene žitaricama, povrćem, grahom i voćem, tijekom 5 dana izazvala je značajne promjene u crijevnoj mikrobioti u usporedbi s primjenom životinjske prehrane, koja se sastojala primarno od mesa, jaja i sira (125).

Studija kontroliranog hranjenja na 10 subjekata pokazala je da se sastav mikrobioma vidljivo promijenio unutar 24 sata od početka dijetu s visokim udjelom masti/niskim udjelom vlakana ili s niskim udjelom masti/više vlakana, ali da je identitet enterotipa ostao stabilan tijekom 10-dnevne studije. Stoga su alternativna stanja enterotipa povezana s dugotrajnom prehranom.

U jednoj su intervenciji viđene značajne promjene dominantnog enterotipa nakon samo 2 tjedna promjene prehrane (13). A promjene se mogu vidjeti i brže, već u samo nekoliko dana. Da je prehranom moguće utjecati na promjene mikrobiote govori nam kliničko istraživanje Davida i suradnika. Prema autorima prehrana može brzo i ponovljivo promijeniti ljudski crijevni mikrobiom. Cjeloživotni vegetarijanac je doživio značajnu promjenu crijevne flore nakon 4 dana konzumacije mesa. To je s evolucijske strane gledano povoljno jer je potrebno vrlo malo vremena da se funkcionalni profil crijeva promjeni i prilagodi novoj vrsti hrane (14). Dodatne studije pokazale su da na sastav crijevne mikrobiote utječu suptilne razlike u dijetalnim lipidima, vlaknima i aditivima u hrani (144). Primarno biljna prehrana također je pokazala značajno veće koncentracije SCFA nego životinjska (14). Promjene životnog stila modernog načina života koje uključuju značajnu konzumaciju visoko masne i visoko ugljikohidratne prehrane utjecale su na kompoziciju i metaboličku aktivnost naših crijeva. Na te promjene zajednice mikroba sada se sumnja kako doprinose razvoju epidemije pretilosti i kroničnih bolesti, tvrde dotični autori (14).

Što se tiče konkretnih namirnica postoje određene s potencijalom da pomognu kod pretilosti. Ljuta i kajanska paprika smanjuju ukupan unos kalorija kroz obrok jer daju veću sitost. Jedan dio njihovog pozitivnog učinka po pitanju debljine odnosi se na aktivan spoj kojeg nose – kapsaicin. Njegovo snažno djelovanje protiv pretilosti djelomično je posredovano crijevnom mikrobiotom koja kako se čini voli vrućinu ljutih papričica. Istraživanje Kanga i suradnika je pokazalo da mikrobiom hranjen čilijem može spriječiti razine upale u tijelu i u konačnici pretilost (42).

Ginseng također ima potencijal da pridonese regulaciji tjelesne težine preko svojih aktivnih spojeva. Ukratko, ginseng i njegovi ginsenzoidi ne samo da moduliraju apetit i smanjuju unos energije u crijevima, već također inhibiraju sintezu lipida i stimuliraju potrošnju energije u skeletnim mišićima i jetri putem aktiviranog AMPK puta. Dokaza za to imamo na životinjama no u nedostatku smo dugotrajnih studija na ljudima (12).

Ovaj je pregled otkrio da su prehrane intervencije za smanjenje tjelesne težine imale ograničen učinak na bakterijsku raznolikost i koncentracije SCFA u fecesu. Promjene u brojnosti bakterija na razini vrste i roda bile su nedosljedne u studijama i nije bilo očite korelacije između sastava makronutrijenata i ishoda mikrobiote. Minimalni učinak intervencija mršavljenja temeljenih na hrani na alfa-raznolikost crijevne mikrobiote u skladu je s drugom literaturom. Nedavni sustavni pregled i meta-analiza intervencija mršavljenja

temeljenih na hrani, formulama i kirurških intervencija za mršavljenje otkrili su pozitivan odnos doze i odgovora između mršavljenja i  $\alpha$ -raznolikosti (169).

Vjerojatno je da stupanj gubitka tjelesne težine koji se postiže gubitkom tjelesne težine putem hrane nije dovoljno velik da proizvede statistički značajnu promjenu u  $\alpha$ -raznolikosti. Nizak unos vlakana u uključenim studijama također može objasniti nedostatak dosljednog učinka na crijevnu mikrobiotu. U studijama koje su izvijestile o unosu vlakana, njihov se unos kretao od 10 do 33 g dnevno. Raznolikost biljne hrane koja se konzumira također je važna. *American Gut Project* otkrio je da je mikrobna raznolikost više povezana s brojem jedinstvene biljne hrane koja se konzumira svaki tjedan, nego s kategorijama prehrane ljudi kao što su "vegan" ili "svejed" (169).

## 6.1. Vlakna i suplementi vlakana

Mikrobna raznolikost pokazuje preventivni učinak na dugoročno povećanje tjelesne težine kod zdravih osoba. U jednoj je studiji na japancima raznolikost bakterija također bila značajno manja u pretilih nego u nepretilih ispitanika. Čini se da dokazi za poboljšanje raznolikosti crijevne mikrobiote najviše podržavaju unos vlakana iz cjelovitih biljnih namirnica kao što su žitarice i mahunarke, te voće i povrće (109).

Suplementi vlakna se nisu baš pokazali uspješnima u smislu povećanja te raznolikosti (44), dok se cjelovita biljna hrana poput ječma i riže pokazala uspješnom za poboljšanje raznolikosti crijevne mikrobiote (35). Istraživanja za suplemente vlakana u vidu regulacije tjelesne težine pokazivala su nekonzistentne i uglavnom razočaravajuće rezultate. Određene benefite, iako skromne, pokazali su suplementi vlakana iz graška i psilijuma. Iako smo do nedavno mislili da nam suplementi vlakana ne mogu biti od značajne koristi novija meta-analiza iz 2022. ipak pokazuje da dodatak izoliranog topljivog prehranbenog vlakna značajno smanjuje tjelesnu težinu kod ispitanika s prekomjernom težinom i pretilosti. U usporedbi s kontrolnom skupinom, sudionici koji su uzimali dodatak dijetalnim vlaknima pokazali su značajno veće smanjenje tjelesne težine popraćeno značajnim smanjenjem BMI-a, opsega struka, inzulina u krvi natašte i HOMA-IR. Sigurnost dokaza bila je visoka, otvarajući put za implementaciju izoliranih topljivih prehranbenih vlakana u kliničkoj praksi (46).

U drugom sistematskom pregledu i meta-analizi RCT-a dopuna izoliranih topljivih vlakana poboljšala je antropometrijske i metaboličke rezultate kod prekomjerne tjelesne težine i

pretilosti odraslih osoba. Autori zaključuju da dopuna može poboljšati unos vlakana i zdravlje kod tih osoba. Međutim, tumačenje ovih nalaza zahtijeva oprez zbog značajne heterogenosti između studija (45).

Nalazi iz 15 studija (n = 1347) pokazali su da je suplementacija viskoznim vlaknima značajno smanjila tjelesnu težinu u usporedbi s kontrolom. Nije pronađen nikakav učinak na opseg struka. Sigurnost dokaza ocijenjena je kao "umjerena" za tjelesnu težinu, BMI i tjelesnu masnoću. Učinak na opseg struka ocijenjen je kao "nizak". Zaključno, viskozna vlakna unutar dijete s ograničenim unosom kalorija značajno su poboljšala tjelesnu težinu i druge markere adipoznosti kod odraslih osoba s prekomjernom tjelesnom težinom i onih s dodatnim čimbenicima rizika za kardiovaskularne bolesti (47).

Prema studiji Waltera i sur. (33) dodavanje vlakana, prebiotika i otpornog škroba nije poboljšalo bogatstvo mikroba, ali cjelovite žitarice jesu. Došlo je do koincidencije poboljšanja raznolikosti crijevne flore i pada sistemske upale u tijelu. Studija je pružila dokaze da je kratkotrajni povećani unos cjelovitih žitarica doveo do promjena u sastavu crijevne mikrobiote. U svojoj su studiji pružili perspektivu o važnosti promatranja ljudi kao holobionta kada se razmatraju zdravstveni učinci prehrambenih strategija.

Populacijske studije sugeriraju 3 ili više porcije cjelovite žitarice tjedno kao zaštitu od debljine, ali nedostaje dokaza po pitanju intervencijskih istraživanja za istu tvrdnju prenose Karl, J. i Saltzman Edward u svojoj studij (34). Prethodno je potvrdilo RCT istraživanje Martineza i sur. (35). I u ovoj su studiji cjelovite žitarice poboljšale raznolikost crijevne flore.

Nadalje, konzumacija velikih količina topljivih vlakana dovela je do povećanja *Bacteroides spp.*, bakterija skupine *Clostridium leptum* i skupine *Eubacterium rectale*. Topiva vlakna doista su povezana s povećanim udjelom bakterija koje proizvode butirat, a koje uglavnom pripadaju skupinama *Clostridium leptum* i *Eubacterium rectale*. Štoviše, složeni ugljikohidrati također povećavaju razine korisnih bakterija, posebno *Bifidobacteria spp.*, kao što su *B. longum*, *B. breve* i *B. thetaiotaomicron*. S druge strane, smanjenje ukupnog sadržaja ugljikohidrata u prehrani dovodi do značajnog smanjenja udjela *Roseburia* i *E. rectale*.

## **Mehanizmi djelovanja**

Predloženi mehanizmi za učinak dijetalnih vlakana na smanjenje tjelesne težine su slijedeći. U mnogim studijama, prehrambena vlakna izazivaju veću sitost u usporedbi s probavljivim polisaharidima i jednostavnim šećerima. Veća sitost može proizaći iz nekoliko

čimbenika: intrinzičnih fizičkih svojstava vlakna (povećanje veličine, stvaranje gela i promjena viskoznosti želučanog sadržaja), modulacija želučane motoričke funkcije i otupljivanje postprandijalnih odgovora glukoze i inzulina. Pretpostavljeni učinci na crijevne peptidne hormone uključene u signaliziranje zasićenja kao što su grelin, GLP-1, kolecistokinin, PYY ili inzulintropni peptid ovisan o glukozi (GIP) ostaju nerazjašnjeni. Vlakna mogu produljiti trajanje obroka i rezultirati pojačanim žvakanjem s mogućim cefaličnim i perifernim utjecajem na sitost (48).

Čini se da je nedostatak vlakana u prehrani glavni razlog osiromašenja ili iscrpljenosti bakterija u našim crijevima. A neke od njih polako gubimo i dovodimo do izumiranja (27). Treba vremena da se onima koji su se prethodno hranili neprimjereno izmjeni sastav crijevne mikrobiote na prehrani bogatoj vlaknima i da se iskažu benefiti takve prehrane. Potrebno je dakle vrijeme da se izgrade zajednice bakterija koje vole vlakna (28). Poznato je da oni koji jedu više biljnu prehranu imaju gotovo 3 puta veći kapacitet da formiraju SCFA. Vlakna su materijal za samu proizvodnju SCFA, ali i za razmnožavanje bakterija koje ih proizvode (29). Vlakna predstavljaju važan čimbenik prehrane više vezan uz njenu kvalitetu jer nemaju kalorijsku vrijednost ili imaju vrlo malu. Povećan unos vlakana je od ključne važnosti jer kolerira sa smanjenim ukupnim dnevnim unosom kalorija. Vlakna su nenutritivni dio prehrane sa značajnom ulogom za ljudsko zdravlje općenito. Za svakih 14 g vlakana koje dnevno unese, osoba će nesvjesno zbog sitosti koje donose vlakna pojesti ukupno približno 10% manje kalorija u danu. Dodatno, hrana bez vlakana uvjetuje brži pad glukoze u krvi, a taj pad inhibira centar za sitost i potiče na jelo ranije. Topljiva dijetalna vlakna produžuju osjećaj sitosti jer usporavaju pražnjenje crijeva i pospješuju bubrenje netopljivih vlakana što izgleda da potiče osjećaj zasitnosti. Najvažnije, vlakna i otporan škrob koje dobivamo u najvećoj mjeri iz grahorica i cjelovitih žitarica utječu pozitivno na lipostat hipotalamusa koji je dugoročno gledano glavni regulator naše tjelesne težine. Cjelovite žitarice su uz grahorice najbogatije vlaknima. Već sama izmjena mesa za istu količinu kalorija u prehrani iz cjelovitih žitarica i dolazi do većeg gubitka tjelesne težine. Povećana raznolikost crijevne mikrobiote bi mogla biti jedan od faktora koji doprinose ovom rezultatu (30).

### **Masne kiseline kratkog lanca (SCFA)**

SCFA, prvenstveno acetat, propionat i butirat, organske su kiseline proizvedene u lumenu crijeva bakterijskom fermentacijom uglavnom neprobavljenih dijetalnih ugljikohidrata, posebno rezistentnog škroba i dijetalnih vlakana te, u manjoj mjeri, dijetalnih i

endogenih proteina. Većina mikroorganizama radije fermentira ugljikohidrate nego proteine, tako da su koncentracije SCFA najveće u proksimalnom debelom crijevu, gdje je većina supstrata za fermentaciju dostupna, a opadaju prema distalnom debelom crijevu (127).

SCFA predstavljaju važan izvor energije - koji čine gotovo 10% dnevne zalihe energije kod svejeda - i mogu se naći u većim koncentracijama u uzorcima fecesa pretilih odraslih osoba i djece u usporedbi s kontrolom normalne težine. SCFA su uključene u mnoge stanične procese i metaboličke putove, te u poboljšanje funkcije crijevne barijere, regulaciju imunološkog sustava i upalnih odgovora. SCFA stupaju u interakciju s receptorima povezanim s G-proteinom Gpr41 i Gpr43, koji se eksprimiraju na epitelnim stanicama crijeva, inducirajući proizvodnju PYY i GLP 1. Ova dva crijeva hormona smanjuju pokretljivost crijeva, potiču osjećaj sitosti i potiskuju unos energije (121).

SCFA su krajnji proizvodi fermentacije bakterijskih polisaharida koje domaćin može koristiti kao izvor energije i stoga mogu utjecati na tjelesnu težinu. Butirat služi kao energetski supstrat za kolonocite, a propionat i acetat djeluju kao supstrati za glukoneogenezu i lipogenezu u crijevima i jetri. Više razine SCFA nalaze se u stolici pretilih djece i odraslih u usporedbi s osobama normalne težine. Ove više razine vjerojatno su rezultat povećane žetve energije iz debelog crijeva, a ne smanjene crijevne apsorpcije. Čini se da je veći fekalni SCFA uočeni kod pretilosti u suprotnosti s poznatim korisnim učincima SCFA koji djeluju kao signalne molekule koje poboljšavaju osjetljivost na inzulin, povećavaju osjećaj sitosti i smanjuju upalu u gušterači, mišićima i masnom tkivu. Mnoge od ovih dobrobiti javljaju se putem receptora povezanih s G proteinom, receptora slobodnih masnih kiselina 2 (FFAR 2) i FFAR 3. Na primjer, SCFA stimulacija FFAR 2 u crijevima potiče otpuštanje hormona sitosti GLP 1, dok u neutrofilima suzbija upalu. S obzirom na ograničenja tumačenja viših koncentracija SCFA u fecesu odvojeno od ukupnog prometa i metabolizma, dosadašnji dokazi idu u prilog blagotvornom metaboličkom učinku SCFA, osobito kada se proizvode fermentacijom dijetalnih vlakana (116).

SCFA nastaju kao nusproizvodi bakterijske prebiotičke fermentacije u debelom crijevu. Osim što predstavljaju izvor energije za domaćina, ove SCFA imaju niz korisnih uloga uključujući održavanje zdravlja crijeva i modulaciju metaboličkih i imunoloških procesa. SCFA su jedini poznati ligandi za dva receptora povezana s G proteinom, GPR41 i GPR43, koji se eksprimiraju u različitim gastrointestinalnim stanicama i stimuliraju lučenje hormona uključenih u regulaciju unosa i potrošnje energije. Vežanje SCFA za GPR41 povećava



produkciju peptida YY i GLP-1, hormona koji smanjuju apetit, odgađaju pražnjenje želuca i povećavaju osjetljivost na inzulin (50). SCFA također potiču diferencijaciju intestinalnih L-stanica, pridonoseći povećanju endogene proizvodnje GLP-1 (114).

Propionat obilno sintetiziraju *Bacteroidetes* i *Negativicutes*, koristeći sukcinat. Butirat uglavnom proizvode klasteri *Clostridium* IV, XIVa i XVI (*Firmicutes*) putem butirata kinaze ili butiril-koenzima A(CoA): put acetat CoA-transferaze, ovaj posljednji osigurava veliku količinu acetata (139).

Učinak protiv debljanja vlakana očituje se djelomice preko stvaranja propionata koji je uz acetat i butirat rezultat fermentacije vlakana od strane crijevne mikroflore. Propionat smanjuje pokretljivost hrane kroz želudac i pomaže u regulaciji stvaranja novih masnih stanica ističu istraživači studije (70).

**Propionatom** dominira relativno malo bakterijskih rodova, među kojima je *Akkermansia aciphila* najvažnija. Fermentacija fukoze i ramnoze dovodi do propionata, dok fermentacija rezistentnog škroba, uglavnom zbog *Ruminococcus bromii*, proizvodi butirat. Butirat također proizvode *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale*, *Eubacterium hallii* i *Ruminococcus bromii*. Što se tiče funkcija različitih SCFA-ova, one nisu u potpunosti definirane, a u nekim se slučajevima navode proturječni podaci. Godinama se smatralo da je povećana proizvodnja acetata pokretač metaboličkog sindroma. Dostupnost velike količine acetata može biti korisna, jer je povezana sa smanjenjem apetita, izrazitim smanjenjem nakupljanja lipida u masnom tkivu, zaštitom od nakupljanja masti u jetri i poboljšava toleranciju na glukozu. Propionat je povezan sa značajnim sistemskim metaboličkim učincima, jer se brzo apsorbira i može se naći u visokim koncentracijama u cirkulaciji. Dokazano je da propionat povećava razine PYY, GLP-1 i leptina, smanjuje razinu kolesterola u serumu i lipogenezu jetre te izaziva sitost, čime snažno pridonosi kontroli težine. Butirat, koji uglavnom koriste kolonociti kao izvor energije i koji se slabo detektira u cirkulaciji, ima jaka antiinfektivna i protuupalna svojstva na razini crijeva. Štoviše, čini se da može spriječiti povećanje tjelesne težine bez promjene unosa hrane ili potrošnje energije, poboljšava osjetljivost na inzulin (70).

**Butirat** pokazuje protuupalna svojstva. Koristan je za smanjenje sistemske upale jer ima široke antiupalne mogućnosti. Kako bi povisili ovu vrstu kratkolančanih masnih kiselina potrebno je konzumirati hranu bogatu vlaknima pošto je on nusprodukt probave vlakana u crijevima od strane bakterija. Drugi način je da jedemo više biljne hrane općenito. Esencijalan

je za mnoge stanice u našem tijelu koje pokreće kao gorivo poput stanica crijeva i imuniteta (makrofaga itd.). Aktivira određene mehanizme koji nas pretvaraju u „pećnice“ za izgaranje masti. Povećava stopu oksidacije masnih kiseline (71). Općenito gledajući, kada se smanji unos ugljikohidrata, kao što je to slučaj na nisko ugljikohidratnim prehranama, dolazi do smanjenja proizvodnje SCFA poput butirata sve do 75% (72). Butirat ima zaštitni učinak na funkciju crijevne barijere. Osim toga, ekspresija trolisnih faktora, koji su peptidi povezani s mucinom koji doprinose održavanju i popravku crijevne sluznice, može se povećati butiratom. Nadalje, butirat modulira ekspresiju proteina uskog spoja kako bi se smanjila paracelularna propusnost. Stimulacija crijevnih hormona i inhibicija unosa hrane butiratom mogu predstavljati novi mehanizam kojim crijevna mikrobiota regulira metabolizam domaćina. Štoviše, sa sposobnošću da prijeđe krvno-moždanu barijeru, butirat aktivira nervus vagus i hipotalamus, čime neizravno utječe na apetit domaćina i ponašanje pri jelu. Bez obzira na sve opisane dobrobiti učinak butirata na pretilost ostaje kontroverzan, a zabilježeni su i suprotni rezultati. Potrebna su dodatna istraživanja kako bi se razumjeli naizgled paradoksalni učinci butirata na pretilost (127).

Studija Hippe, B. i sur. (29) otkriva nam kako osobe koje naginju više ka biljnoj prehrani imaju veću mogućnost stvaranja kratkolančane masne kiseline butirata. Pa tako primjerice vegetarijanci imaju veći broj bakterija koje proizvode butirat, ali i veći broj kopija gena zaduženih za proizvodnju butirata u odnosu na svejede. Zanimljivo je i to da je gastrointestinalna mikrobiota starijih osoba karakterizirana smanjenim kapacitetom proizvodnje butirata, što odražava povećan rizik od degenerativnih bolesti. Rezultati ovog istraživanja sugeriraju da je gen butiril-CoA:acetat CoA-transferaze vrijedan marker za procjenu funkcije gastrointestinalne mikrobiote.

**Acetat** povoljno utječe na energiju domaćina i metabolizam supstrata putem izlučivanja crijevnih hormona poput glukagonu sličnog peptida-1 i peptida YY, koji na taj način utječe na apetit, putem smanjenja lipolize u cijelom tijelu, sustavnih proupalnih razina citokina, te preko povećanja potrošnje energije i oksidacije masti

Acetat može djelovati tako da se veže na G-protein spregnute receptore (GPR), GPR43 (FFAR2) i GPR41 (FFAR3), koji se izražavaju na razini mRNA i proteina u debelom crijevu, ali su također izražen u tankom crijevu, kao što je ileum. Štoviše, pokazalo se da su ti receptori izraženi na razini mRNA u različitim tkivima osjetljivim na inzulin kao što su masno tkivo, skeletni mišići, jetra i beta stanice gušterače, što ilustrira njihovu široku

metaboličku ulogu. Hrana koja sadrži acetat uključuje mliječne proizvode, sušenu tjesteninu, kruh, tekuća jaja, zamjene za sol, kavu, zamjene za kavu, prerađeno meso i dimljenu/smrznutu ribu. Drugi važni izvori su etanol i ocat. Proizvodnja acetata dobivenog mikrobima nastaje fermentacijom neprobavljive hrane, posebno hrane koja sadrži acetogena vlakna (npr. galakto-ligosaharidi, inulin). Osim toga, acetat može potjecati od mikrobne fermentacije rezidualnih peptida i masti (128).

Sistemske acetat može poboljšati metaboličko zdravlje putem poboljšanja funkcioniranja masnog tkiva (antilipolitički/protuupalni učinci), osjetljivosti na inzulin i oksidativnog kapaciteta (npr. jetra, skeletni mišići), povećanja osjećaja sitosti (središnji živčani sustav) i modulacije lučenja inzulina (gušterača) (128).

Nekoliko istraživanja na probioticima s potencijalom povećanja proizvodnje acetata, izvijestila su poboljšanja inzulinske osjetljivosti cijelog tijela. Na ljudima, dugotrajne oralne suplementacije acetatom ili studije intravenske/želučane/kolonične infuzije s gubitkom težine i potrošnjom energije kao primarnim ishodom su ograničene. Analize presjeka/kohorte pokazale su nedosljedne rezultate vezane uz pretilost i adipoznost (128).

Od vlakna u prehrani možemo imati koristi tek kada imamo dovoljno bakterija u našim crijevima na prvom mjestu. Tek kada imamo dobre bakterije u crijevima možemo imati koristi od vlakana u prehrani, zato ima onih *non-respondera* u studijama. Obilje *Prevotella* je povezano s dugoročnim konzumiranjem vlakana (73). Ruralna afrička djeca jedu preko 95 posto biljnu prehranu. Ta djeca imaju *Prevotella* u crijevima u daleko većem broju nego djeca na standardnoj zapadnjačkoj prehrani. Količina ukupnih SCFA kod afričke djece također je mnogo veća (74). *Prevotella* je kod ljudi industrijaliziranih zemalja mnogo veća kod vegana, nešto manja kod onih koji jedu nešto životinjskih namirnica (laktoovovegetarijanci) i najmanja kod svezeda. *Prevotella* su te koje vole vlakna i proizvode više SCFA (75).

Vegani imaju veće mogućnosti proizvodnje SCFA zbog bolje kompozicije mikrobiote, dok svezedi imaju ograničenja po tom pitanju. Međutim, kontroverzan je stupanj do kojeg prehrana utječe na sastav crijevnih mikrobiota. Mišji modeli i studije koje uspoređuju crijevnu mikrobiotu ljudi koji žive u agrarnim naspram zapadnih društava sugeriraju da je utjecaj velik. Kako bi odvojili globalne utjecaje okoline od utjecaja prehrane, autori studije su karakterizirali crijevnu mikrobiotu i metabolome domaćina pojedinaca koji se hrane agrarnom prehranom u zapadnom društvu (76).

Međutim, sama prehrana nije dosljedan prediktor proizvodnje ili obilja SCFA. Značajna interindividualna varijabilnost opažena u odgovoru na prehrambene intervencije može biti posljedica razlika u mikrobnom sastavu crijeva. Pokazalo se da pojedinci s nižim mikrobnim bogatstvom i raznolikošću imaju snažniji odgovor na različite intervencije. Ipak, neki dokazi upućuju na varijabilnost u promjeni bakterijskog sastava i proizvodnje metabolita kao odgovor na prehrambenu intervenciju, bez obzira na osnovno mikrobnog bogatstvo i raznolikost. Nije poznato je li to povezano s genetikom domaćina ili drugim čimbenicima, a potrebno je više istraživanja kako bi se definirale determinante odgovora na prehrambene intervencije (141).

### **Mehanizmi djelovanja SCFA**

SCFA mogu koristiti kolonociti, hepatociti i mišićne stanice kao izvor energije. Acetat i propionat imaju važnu ulogu u metabolizmu lipida i glukoze. Acetat se koristi kao supstrat lipogeneze u jetri, dok se propionat može koristiti u putevima glukoneogeneze. Višak SCFA pohranjuje se u obliku lipida i glukoze. S druge strane, utjecaj SCFA na GPR41 (FFAR2) i GPR43 (FFAR3) receptore i zategnutost crijevne membrane može imati pozitivan učinak na tjelesnu težinu. Propionska, octena i maslačna kiselina su ligandi za GPR41 (FFAR2) i GPR43 (FFAR3) receptore koji sudjeluju u regulaciji metabolizma lipida i glukoze. SCFA može povećati oksidaciju masnih kiselina u jetri i mišićnom tkivu. Octena i propionska kiselina potiču adipocite na sintezu leptina, hormona sa jakim anoreksičnim učinkom. SCFA utječu na razinu glukoze u plazmi povećanjem izlučivanja crijevnih hormona (YY peptid—PYY i glukagonu sličan peptid 1—GLP-1). Crijevni hormoni djeluju na centar sitosti i smanjuju apetit. Nasuprot tome, PYY i GLP-1 usporavaju prolazak hranjivih tvari u crijevima i time povećavaju apsorpciju hranjivih tvari. Osim toga, SCFA imaju protuupalni učinak, smanjujući kroničnu upalu niskog intenziteta. SCFA inhibiraju aktivnost NF- $\kappa$ B uzrokujući smanjenje proizvodnje proupalnih citokina. SCFA utječu na razine LPS-a u plazmi reguliranjem integriteta epitelne barijere, potičući sintezu proteina uskih spojeva i mucina (117). SCFA djelomično posreduju u nastanku debljine oksidacijom slobodnih masnih kiselina masnog tkiva i kontrolom potrošnje energije (131).

U studijama na ljudima bilo je mješovitih rezultata u pogledu odnosa između SCFA i pretilosti. Na primjer, neke su studije izvijestile o pozitivnoj korelaciji između fekalnih koncentracija SCFA i pretilosti; međutim, drugi su izvijestili o negativnom odnosu između razine SCFA i pretilosti. Trenutno dostupne studije slučaja-kontrole kod ljudi pokazuju da je

pretilost povezana s visokim razinama SCFA, ali ne i bogatstvom crijevne mikrobiote na razini koljena. Potrebne su dodatne dobro osmišljene studije sa značajnom veličinom uzorka kako bi se razjasnilo je li ova povezanost uzročna, ali također je potrebno identificirati dodatne čimbenike koji doprinose proizvodnji, apsorpciji i izlučivanju SCFA u ljudi (129). Također su potrebne stroge i standardizirane metodologije za bolju procjenu unosa hranom, definiranje sastava mikrobioma i kvantificiranje pojedinačnih SCFA na relevantnim mjestima djelovanja. Možda će biti potrebni multidisciplinarni suradnički pristupi za bolje razumijevanje i predviđanje funkcionalnosti crijevne mikrobiote i kretanje prema mehaničkom razumijevanju (141).

## 6.2. Prebiotici

Godine 2004. definicija prebiotika je unaprijeđena tako da uključuje četiri kriterija: (1) pokazuju otpornost na hidrolizu od strane enzima sisavaca, želučane kiseline i gastrointestinalne apsorpcije; (2) treba ih fermentirati samo gastrointestinalna mikrobiota; (3) izazivaju sistemske ili luminalne učinke koji su korisni za zdravlje domaćina; i (4) selektivno stimuliraju rast i aktivnost gastrointestinalne mikrobiote povezane sa zdravljem i dobrobiti (120). Prehrambeni izvori prebiotika uključuju šparoge, češnjak, poriluk, luk, banane, jeruzalemsku artičoku, kao i cikoriju, pšenične mekinje i ječam (118).

Uporaba prebiotika pokazala se učinkovitom za smanjenje tjelesne mase putem više različitih mehanizama djelovanja. Prebiotici su neprobavljivi polisaharidi koji služe kao supstrat za proizvodnju metabolički aktivnih metabolita, primjerice SCFA, tako što stimuliraju rast bakterija, prije svega *Bifidobacteriuma* i *Lactobacillusa*. Meta analiza da Silve i suradnika pokazala je da je upravo povećanje količine *Bacteroidetes*a ključno u u gubitku tjelesne mase. U miševa je uočena povezanost povećanog broja *Bifidobacteria* sa smanjenjem ektopične akumulacije masti, skladištenja masti u bijelom masnom tkivu te sustavne upale i inzulinske rezistencije kod pretilih. Osim navedenih učinaka prebiotici djeluju i na unos hrane. Naime prebiotici potiču proizvodnju crijevnih hormona GLP-1 i PYY koji djeluju na hipotalamus te dovode do smanjenja apetita. S druge strane, redukcijom ekspresije grelina, oreksigenog hormona, prebiotici dovode do smanjenja unosa hrane. Prebiotici imaju učinak i na crijevnu barijeru tako što potiču proizvodnju i sekreciju GLP-2 u L-stanicama; hormona koji smanjuje crijevnu propusnost kod pretilih životinja (1).

Još su 2010. u svom preglednom radu Marcel Roberfroid i sur. (57) zaključili kako nalazi iz eksperimentalnih modela tako i iz studija na ljudima, podupiru korisne učinke određenih prehrambenih proizvoda s prebiotičkim svojstvima na energetske homeostazu, regulaciju sitosti i dobivanje na tjelesnoj težini. Zajedno s podacima na pretilim životinjama i pacijentima, studije podupiru hipotezu da sastav crijevne mikrobiote (osobito broj bifidobakterija) može doprinijeti modulaciji metaboličkih procesa povezanih sa sindromom X, osobito pretilošću i dijabetesom tipa 2. Vjerojatno je, iako ne isključivo, da su ovi učinci povezani s promjenama izazvanim mikrobiotom te je moguće zaključiti da se njihovi mehanizmi uklapaju u prebiotski učinak. Međutim, ulogu takvih promjena u tim zdravstvenim učincima tek treba definitivno dokazati.

Prebiotici mogu pomoći u regulaciji koncentracije grelina i CRP-a u krvi kod osoba s prekomjernom težinom ili pretilih osoba prema meta analizi i sistematskom pregledu iz 2020. (115). Meta-analiza je pokazala smanjenje serumskih koncentracija grelina i CRP-a nakon suplementacije fruktana inulinskog tipa. Značajno smanjenje serumskog CRP-a postignuto je s 10 g/dan suplementacije inulina ili oligofruktoze tijekom više od 30 dana (stratificirana meta-analiza) (115).

Suplementacija prebioticima ujedno regulira signalizaciju putem endokanabinoidnog sustava koji regulira propusnost crijeva i razinu LPS-a u plazmi. Kod pretilih ispitanika, prebiotici mogu smanjiti ekspresiju CB1 endokanabinoidnog receptora u crijevima, a tretman s njegovim antagonistom sprečava degradaciju proteina čvrstih veza te smanjuje razinu LPS-a u plazmi (111).

Autori sistematskog pregleda kontroliranih randomiziranih istraživanja na temu prebiotika (114) tvrde je da je konzumacija prebiotika u prehrani povezana sa subjektivnim poboljšanjima u osjećaju sitosti i smanjenju postprandijalne koncentracije glukoze i inzulina. Kakav je sveukupni učinak na debljinu? Dodatak prebioticima u većini visoko kvalitetnih studija nije uspio značajno smanjiti težinu. Iako napominju da je malo vjerojatno da je u ovim ispitivanjima uočeno smanjenje tjelesne težine zbog kratkog trajanja njihovih prebiotičkih intervencija (2 d–2 tjedna). Većina ispitivanja koja su istraživala učinak dodataka prehrani s prebioticima na regulaciju izlučivanja crijevnih peptida (peptid YY) i inkretina (GLP-1) prijavila su značajna povećanja u proizvodnji ovih molekula nakon 2 tjedna, ali kombinirane promjene nisu bile značajne nakon meta-analize (114).

Moduliranjem crijevnog pH prebiotici stvaraju baktericidno okruženje za navodne enteropatogene kao što su *Clostridium perfringens* i *Escherichia coli*, čiji je rast oslabljen kiselim miljeom (118). Neki prebiotici sprječavaju prijanjanje patogene mikrobiote na gastrointestinalni trakt oponašanjem mjesta vezivanja u crijevu (120).

Autorica Giovanna Gabrielle Costa Santos i sur. (113) u svom preglednom radu tvrde da prebiotici iskazuju dobrobiti kao što su smanjenje lipida u krvi, učinci na inzulinsku rezistenciju te poboljšanje imuniteta, između ostalog. Fermentacijom prebiotika nastaju SCFA koje imaju metaboličke i protuupalne funkcije. Prebiotici tipa inulina pokazali su promjene u crijevnoj mikrobioti, povećavajući rast *Bifidobacterium* i *Faecalibacterium prausnitzii* koje su korisne i koreliraju sa smanjenjem lipopolisaharida u serumu, uz povećanje postprandijalnog odgovora GLP-1 i PYY uz smanjenje grelina i, posljedično, utjecajem na konzumaciju hrane. Upotreba prebiotika poput inulina povećala je *Actinobacteria* koljeno i porodicu *Bifidobacteriaceae*, a do povećanja je došlo i kod *B. bifidum*, *B. Longum*. Smanjenje je primjećeno kod *Desulfobibrio* i *Roseburia*. Osim navedenih promjena na crijevnoj mikrobioti, ovaj tip prebiotika doveo je do tjelesnih promjena poput smanjenja tjelesne težine. Autori zaključuju kako primjena prebiotika može donijeti poboljšanja u crijevnoj mikrobioti, od promjena u mikrobnom sastavu do promjena vezanih uz strukturni integritet, odražavajući se u prevenciji metaboličkih ishoda koji proizlaze iz prekomjerne tjelesne težine i u poboljšanju stanja pretilosti. Ove dobrobiti ukazuju na važnost daljnjih studija na temu korištenja prebiotika kao terapijskog pristupa pretilosti.

Većina intervencijskih studija na prebioticima (npr. češnjak, luk) bilo u prahu ili kao cjelovita hrana pokazala je poboljšanja u vidu sitosti i redukcije tjelesne masti, uključujući studije na pretiloj djeci i adolescentima (53, 54). Prebiotici inulin, galakto-oligosaharidi (GOS) i fruktooligosaharidi (FOS) najčešće su analizirani prebiotski dodaci u novijim studijama. Fermentabilni ugljikohidrat inulin može povećati gustoću stanica koje proizvode hormon PYY za suzbijanje apetita za 87%, čime se pokazuje njegova uloga u smanjenju unosa hrane i poboljšanju liječenja pretilosti. Prebiotici povećavaju broj vrsta *Bifidobacterium* i drugih proizvođača butirata, što dovodi do poboljšanja metaboličkih ishoda i crijevne barijere protiv patogena (109). Skupini fruktooligosaharida pripadaju crveni luk, češnjak, šparoge i artičoke. U medu i brezinom šećeru (ksilitolu) pronaći ćemo ksiloogosaharide. U konačnici među prebiotike spadaju i polisaharidi, npr. inulin, koji je sastavni dio banana i artičoka, te škrob, koji se nalazi u krumpiru, riži i zelenim bananama

U prisutnosti fruktana tipa inulina s prebiotičkim svojstvima, dolazi do povećanja broja *Bifidobacteria* unutar nekoliko dana, međutim nakon prestanka konzumacije prebiotika, broj *Bifidobacteria* naglo pada. Upravo zbog brzog odgovora crijevne mikrobiote na promjenu prehrane, ona se smatra vrlo dinamičnim organom, u usporedbi s ostalim organima u ljudskom tijelu, a osim na sastav crijevne mikrobiote, prehrana utječe i na transkripciju gena (111).

Dokazano je da suplementacija GOS-om kod zdravih osoba povećava broj *Bifidobacterium spp.* i smanjuje broj *Bacteroides*. GOS su sastavni dio brokule, kupusa, cvjetače i kelja. FOS je također poznat po svojim bifidogenim učincima. Konzumacija FOS-a povećala je vrstu *Bifidobacterium* i *Lactobacillus*. Štoviše, veće doze FOS-a pospješuju selektivnu proliferaciju roda koji pripada *Lactobacillus*. Međutim, prestanak konzumacije prebiotika smanjio je brojnost ove vrste. Nadalje, došlo je do značajne promjene kod određenih mikroba koji proizvode butirat (*Faecalibacterium*, *Ruminococcus* i *Oscillospira*). Ovi rezultati pokazuju da konzumacija prebiotika jača mikrobnu raznolikost i ima blagotvorne učinke na zdravlje domaćina. Osim toga, otpornost na leptin uzrokovana prehranom s visokim udjelom masti može se poboljšati jednom dozom prebiotičkog tretmana. *Bifidobacterium* i GOS, proučavani sami i kao sinbiotici, nisu pokazali nikakvu dodatnu korist kada su se koristili zajedno. Nekoliko je studija pokazalo da flavanoli kakaovca, tamna čokolada i likopen imaju sustavni učinak na crijevnu mikrobiotu i prebiotički potencijal. Zaključno, još uvijek nema dovoljno podataka o učinku ovih prebiotika na smanjenje tjelesne težine (109).

Ne samo složeni ugljikohidrati, već i oligosaharidi (kao što su fruktani, inulin, FOS, GOS i arabinoksilan-oligosaharidi) pokazali su ulogu u modificiranju crijevne mikrobiote. Inulin i FOS potiču rast *Bifidobacterium spp.* i *Lactobacillus spp.*, dok dodatak fruktana smanjuje razine *Bacteroides spp.* i *Clostridium spp.* Nadalje, fruktani mogu pospješiti rast korisnih bakterija koje proizvode butirat, kao što je *Faecalibacterium prausnitzii*. Suplementacija galaktooligosaharida (GOS) može stimulirati rast *Bifidobacteria spp.* (osobito *B. adolescentis* i *B. catenulatum*) i također povećati populaciju *Faecalibacterium prausnitzii*, ali uz varijabilnost među pojedincima. Arabinoksilan-oligosaharidi pokazuju slično ponašanje, te dodatno povećavaju ukupnu populaciju bakterija (158). Primjerice dodatak pola konzerve slanutka na dan može modulariti crijevnu mikrobiotu i poboljšati zdravlje crijeva u ljudi prema jednom randomiziranom kontrolnom istraživanju. Povećavajući broj dobrih bakterija poput bifidobakterija i smanjenjem putrefirajućih i patogenih poput *Clostridium clusters* (43).



Što se tiče regulacije tjelesne težine prebiotici su nam važni jer pomažu regulirati šećer u krvi, smanjiti upalne procese, pojačati sitost i apsorpciju hranjivih tvari, te u razmnožavanju poželjnih bakterija mikrobiote. Neki prebiotici poput češnjaka i luka mogu imati značajan bifidogeni učinak (55). Nekoliko je studija zabilježilo relativnu iscrpljenost bifidobakterija s razvojem debljine, a prebiotici čini se mogu povećati njihove razine u crijevima (56). To se potvrdilo kod djece i kod odraslih (53). Što može pomoći od hrane u tom smislu? Divlje borovnice mogu značajno povećati razine bifidobakterija prema istraživanju Stefana i suradnika (58). Jabuke to isto mogu učiniti (59), ali izolirani pektin iz jabuka to ne može (60). Banane primjerice imaju otprilike jednako vlakana kao i bobičasto voće međutim ne povećavaju razine bifidobakterija jer nemaju dovoljne razine polifenola (61). Zeleni čaj i kava su također bifidogeni (62). Prema studiji Muriela i sur. (63) 3 šalice kave na dan u 3 tjedna značajno povećavaju razine bifidobakterija. Međutim treba biti na oprezu s mlijekom. Proteini iz mlijeka i jaja mogu blokirati aktivnost polifenola jer se vežu na njih i čine ih nedostupnima (64). Sojini protein to također čini, međutim čini se da bakterije u crijevima mogu skinuti te polifenole sa sojinog proteina i učiniti ih dostupnima (65). Lignani su biljni polifenoli koji služe kao prebiotici. Raž je vrsta žitarica koja sadrži dijetalna vlakna, polifenole i lignane. Gljive su također izvrstan izvor dijetalnih vlakana koja djeluju kao prebiotik (108). Yacon sirup djeluje kao prebiotik sa svojim oblikom šećera – fruktani. U jednoj su studiji pretile osobe izgubile gotovo 15 kg tjelesne težine i 10 cm oko struka nakon 120 dana redovitog konzumiranja 4 žličice yacon sirupa, dok su oni na placebo sirupu dobili na težini (110).

Orašasti plodovi i jestive sjemenke bogati su složenim polifenolima (uglavnom taninima) i dijetalnim vlaknima koja imaju prebiotičke učinke u crijevima domaćina. Neprobavljive polisaharide (celulozu, hemicelulozu, pektinske tvari, itd.) fermentiraju crijevne bakterije u kratkolančane masne kiseline (SCFA), osobito butirat. Elagitanini (hidrolizabilni tanini) i proantocijanini (kondenzirani tanini) glavni su fenolni spojevi orašastih plodova i jestivih sjemenki. Rezultati određenih studija sugeriraju da njihova konzumacija oko 42,5 g tijekom najmanje 3 tjedna može pozitivno modulirati mikrobiotu domaćina. Međutim, potrebno je više kliničkih ispitivanja tijekom duljeg vremenskog razdoblja s različitim porcijama kako bi se razjasnili prebiotički učinci konzumacije orašastih plodova i jestivih sjemenki na crijevne bakterije. Ispitivanja prebiotičkih svojstava orašastih plodova i jestivih sjemenki na ljudima još uvijek su ograničena, osobito sa sudionicima s prekomjernom tjelesnom težinom i

pretilošću, te bi se u tom kontekstu trebali istražiti sljedeći predloženi mehanizmi: održavanje cjelovitosti crijevne barijere, poboljšanje statusa upale i povećanje sinteze butirata (119).

U dojenčadi majčino mlijeko je bogat izvor oligosaharida ljudskog mlijeka (kandidata za prebiotike), koji stimuliraju rast komenzalnih bakterija (*Bifidobacterium* i *Bacteroides spp.*) i ograničavaju prijanjanje patogena kao što su *E. coli*, *Campylobacter jejuni* i *Helicobacter pylori*. Konzumacija prebiotika normalizirala je dobivanje na težini u djetinjstvu, smanjila ukupnu tjelesnu masnoću i masnoću trupa, promijenila primarne fekalne žučne kiseline i promijenila sastav mikrobiote povećanjem vrste *Bifidobacterium* (116).

Sveukupno, na temelju dostupnih dokaza prebiotici pokazuju značajnu učinkovitost ne samo u restrukturiranju i stabilizaciji mikrobioma domaćina, već ciljaju na mnoge patološke mehanizme povezane s razvojem i metaboličkim posljedicama pretilosti (118).

### 6.3. Polifenoli

Sve do nedavno koncept prebiotika bio je ograničen na odabrane neprobavljive ugljikohidrate; međutim, fitokemikalije, kao što su (poli)fenoli, imaju potencijalno prebiotičke učinke selektivnim stimuliranjem korisnih bakterija i smanjenjem učestalosti bolesti (102). Fitokemikalije se mogu definirati kao "bioaktivni nehranjivi biljni spojevi prisutni u voću, povrću, žitaricama i drugim biljkama, čija se ingestija povezuje sa smanjenjem rizika od ozbiljnih kroničnih bolesti (181). Iako su podaci o učinku fenola još uvijek ograničeni, sugerira se da povećanje unosa fenola može dovesti do povećane raznolikosti u sastavu crijevne mikrobiote (tj. omjer *Firmicutes* naspram *Bacteroidetes*), što može olakšati gubitak težine (140).

Polifenole je prvi otkrio dobitnik Nobelove nagrade dr. Albert Szent-Gyorgyi 1937. godine, a kasnije su ih drugi istraživači nazvali vitaminom P (103). Ovi spojevi imaju veliku strukturnu raznolikost, ali su izvedeni iz zajedničkog biosintetskog puta, fenilpropanoidnog metaboličkog puta, koji uključuje prekursore iz šikiminske kiseline i acetat-malonatnog puta; dobro poznati primjeri su kemferol, kvercetin, luteolin, (epi)katehin, (epi)galokatehin (104). Obično se unose hranom biljnog podrijetla u glikoziliranom obliku sa šećerom vezanim za glavnu polifenolnu strukturu (105).

Polifenoli su nehranjivi, sekundarni metaboliti vrlo rašireni u biljnom carstvu koji imaju ključnu ulogu u rastu biljaka i preživljavanju protiv patogena, predatora i ultraljubičastog (UV) zračenja. Široko su rasprostranjeni u prirodi, a nalaze se u voću, žitaricama, čaju, kavi i drugim pićima. Klasificiraju se u dvije glavne skupine: flavonoidi i neflavonoidi. Flavonoidi se mogu podijeliti u šest podrazreda: flavonoli, flavoni, izoflavoni, flavanoni, antocijanidini i flavanoli. Glavne podklase neflavonoida su fenolne kiseline, lignani i stilbeni. Zbog svoje strukturne raznolikosti polifenoli imaju mnogo različitih svojstava i bioloških učinaka. Otporni su na kiselinu želučanog trakta, a vrlo malo ih se hidrolizira ili apsorbira u želucu. Polifenoli se dobro proučavaju prvenstveno zbog svojih antioksidativnih i protuupalnih svojstava, koja mogu utjecati na bolesti današnjice. Međutim, polifenoli također imaju korisne učinke kroz interakciju s crijevnom mikrobiotom. Značajni dio unesenih polifenola dopijeva u debelo crijevo i stupaju u interakciju s lokalnim bakterijama, takozvanom crijevnom mikrobiotom. Epidemiološke studije potvrđuju da umjeren i dugotrajan unos namirnica bogatih polifenolima može spriječiti razvoj raka i kroničnih bolesti, poput kardiovaskularnih, neurodegenerativnih, dijabetesa tipa 2 i pretilost (106).

Flavonoidi inhibiraju sintezu reaktivnih kisikovih vrsta i kaskade signaliziranja hipoksije, moduliraju ciklooksigenazu 2 (COX-2) i blokiraju receptor epidermalnog faktora rasta (EGFR), inzulinu sličan receptor faktora rasta-1 (IGFR-1) i nuklearni faktor-kapa B (NF- $\kappa$ B) signalni put. Osim toga, flavonoidi mogu modulirati angiogenetski proces, a većina ovih procesa nedavno je povezana s pretilošću (181).

Flavoni su primjerice klasa flavonoida s anti-obesogenim, protuupalnim i antikancerogenim svojstvima. Pretkliničke studije su postavile temelje utvrđujući potencijalnu ulogu flavona u suzbijanju adipogeneze, induciranju tamnjenja masnih stanica, modulaciji imunoloških odgovora u masnom tkivu i sprječavanju upale izazvane pretilošću. Međutim, studije o zdravstvenim učincima flavona kroz modulaciju adipogenih i imunogenih regulatora zahtijevaju daljnje istraživanje (124).

Nedavne studije povezuju apigenin s ublažavanjem upale povezane s pretilošću i regulaciju metabolizma lipida i glukoze, luteolin s ublažavanjem inzulinske rezistencije povezane s pretilošću, steatoze jetre i kognitivne nedostatke izazvane masnom prehranom (181)

Kao i prethodna podskupina, flavanoni također utječu i djeluju na gastrointestinalnu mikrobiotu. Glavni spojevi koji su ovdje uključeni također pokazuju protuupalna svojstva, kao što su hesperetin, naringenin, morin i *eriodictyol*. Dodatno, utječu na metabolizam lipida

kao potencijalna preventivna strategiju za pretilost. Na primjer, hesperetin pokazuje učinkovitost snižavanja lipida; naringenin regulira metabolizam lipida i glukoze (181).

Podskupina izoflavoni je donekle proučavana u odnosu na gastrointestinalnu mikrobiotu i upalu ili pretilost. Ova se podskupina sastoji od fitoestrogena, koji su uglavnom prisutni u zrnu soje. Izoflavone metabolizira gastrointestinalna mikrobiota, a oni također pokazuju protuupalni učinak (181).

Fitonutrijenti poput polifenola hrane dobre bakterije crijeva (poput bifidobakterija) sa zaštitnim učinkom protiv nakupljanja kilograma i zaštitnim učinkom na zdravlje čovjeka. Nekoliko studija je istaknulo relativnu iscrpljenost bifidobakterija i razvoj pretilosti. Stoga ih često pronalazimo u komercijalnim proizvodima i probioticima. Rast bifidobakterija mogu značajno stimulirati polifenoli. Zeleni čaj i kava, kao i jabuke, bobičasto voće, kruške i paprika su bifidogeni, odnosno stimuliraju rast ovih poželjnih bakterija. Za zdravlje i oporavak narušene crijevnog flore potrebni su nam prebiotici, probiotici i polifenoli (66). Polifenoli primjerice iz borovnica mogu povisiti razine Bifidobacterium i Lactobacillus (67). Čak i oni koji jedu tek mali broj biljaka u prehrani mogu unjeti cijeli gram polifenola na dan (68). Oni koji su jeli više hrane bogate polifenolima u meta analizi observacijskih studija dobili su značajno manje na kilaži tijekom vremena. Ta je povezanost bila nezavisna od drugih faktora poput ukupnog unosa vlakana (69).

Brojne kliničke intervencije istraživale su učinke unosa polifenola na antropometrijske varijable, prvenstveno težinu, BMI, opseg struka i masu tjelesne masti. Kliničke studije generalno ukazuju na značajne korisne učinke; studije su primjerice potvrdile značajno smanjenje tjelesne težine, BMI, opsega struka i mase tjelesne masti kod muškaraca koji su uzimali ekstrakt zelenog čaja u usporedbi s kontrolnom skupinom. Postoji nekoliko potencijalnih mehanizama pomoću kojih polifenoli mogu utjecati na tjelesnu težinu i sastav. Prema prevladavajućoj hipotezi, polifenoli povećavaju potrošnju energije, utječu na aktivnost simpatičkog živčanog sustava i potiču oksidaciju masti. Nekoliko namirnica s određenim polifenolima se ističe u borbi s pretilosti. Najznačajnije namirnice bile su: ekstrakti zelenog čaja, bogati EGCG-om, epikatehinom, epigalokatehinom i epikatehin-galatom; bobičasto voće, bogato antocijanima; luk, bogat kvercetinom; i soja, bogata izoflavonima. U nedavnom radu, koji je uključivao unos hrane bogate polifenolima od strane iranskih žena, opažena je značajna negativna povezanost između: unosa stilbena i lignana i BMI; pića koja sadrže fenolne kiseline i obujma bokova; ukupnog unosa polifenola i omjera težine i bokova. Treba

naglasiti da su neki rezultati u literaturi proturječni i da se to pripisuje različitim dizajnima i trajanju studija, varijacijama populacije i raznolikosti korištenih prehrambenih polifenola (100).

Jedno dvostruko slijepo, randomizirano, paralelno kliničko ispitivanje provedeno na 17 sudionika s pretilošću tipa 1 s dodatkom polifenola (370 mg ukupnih polifenola) pokazalo je značajno smanjenje tjelesne težine, BMI, opsega struka i kukova u usporedbi s placebo skupinom nakon 12 tjedana intervencije (152).

Poticanje razvoja bež adipocita (takozvano "posmeđivanje") može umanjiti štetne učinke pretilosti i pomoći u poboljšanju metaboličkog zdravlja. Dokazano je da prehrambeni polifenoli učinkovito aktiviraju tamnjenje masnog tkiva te ublažavaju pretilost i nakupljanje lipida indukcijom bež adipocita. Svakodnevno uzimanje napitka bogatog katehinom povećava gustoću smeđeg masnog tkiva kod zdravih mladih žena. Resveratrol je smanjio nakupljanje triglicerida u jetri suzbijanjem ekspresije gena povezanih s adipogenezom, kao što su acetyl-CoA karboksilaza, PPAR- i protein koji veže regulatorne elemente sterola (SREBP-1). Polifenoli (tj. katehini, resveratrol i kurkumin) sve se više prepoznaju kao regulatori metabolizma lipida u domaćinu. Mehanizmi, barem djelomično, mogu biti pripisani crijevnim mikrobima (103). Prvo, polifenoli utječu na sastav crijevne mikrobiote kod pretilih ispitanika, što dalje utječe na metabolizam lipida domaćina. S druge strane, crijevna mikrobiota metabolizira polifenole u bioaktivne molekule kako bi poboljšala regulatornu bioraspoloživost lipida.

Resveratrol je u preglednom radu opisan kao spoj koji oponaša kalorijsku restrikciju, što dovodi do poboljšane izvedbe vježbanja i osjetljivosti na inzulin (povećanje potrošnje energije). Također je opisan učinak smanjenja tjelesne masti inhibicijom adipogeneze i povećanjem mobilizacije lipida u masnom tkivu. Ovi učinci na više organa postavljaju resveratrol kao bioaktivno sredstvo protiv pretilosti s potencijalnom terapijskom upotrebom. Jedan od najviše proučavanih mehanizama resveratrola je njegova sposobnost povećanja potrošnje energije moduliranjem ciljeva proteina unutar središnjih energetskih putova i signalizacije, posebno induciranjem mitohondrijske biogeneze. Što se tiče pretilosti i sfere kontrole težine, pokazao je značajno poboljšanje kontrole glukoze i inzulinske osjetljivosti kod dijabetičara. Nekoliko studija ukazuje na potencijal u poboljšanju adipogeneze kao i markera lipida u masnom tkivu, stoga je ovo područje primjene koje vrijedi dodatno istražiti (134).

Zeleni čaj dokazano može korigirati mikrobnu disbiozu koja se javlja tijekom nekoliko stanja kao što su pretilost ili rak. Spojevi čaja utječu na rast bakterijskih vrsta uključenih u upalne procese kao što je otpuštanje LPS-a ili modulacija proizvodnje IL-a; čime utječe na razvoj različitih kroničnih bolesti. Katehini čaja mogu pogodovati rastu potencijalno korisnih bakterija, iako u isto vrijeme mogu spriječiti rast nekih potencijalno štetnih mikroba. Također je pronađen porast bakterija koje proizvode SCFA, što se podudara s drugim istraživanjima. Među tim rodovima bili su *Faecalibacterium*, *Roseburia*, *Blautia*, *Eubacterium*, *Bifidobacterium* i *Coprococcus*. Zabilježeno je da zeleni čaj štiti od pretilosti putem različitih mehanizama, poput ometanja metabolizma lipida ili ugljikohidrata, ali i putem modulacije crijevne mikrobiote. Uz to, davanje zelenog čaja uspjelo je oblikovati strukturu crijevne mikrobne zajednice, povećavajući relativnu brojnost nekih korisnih (negativno povezanih s pretilošću) bakterija kao što su *Alistipes*, *Lachnospiraceae* ili *Akkermansia*. U drugoj studiji, konzumacija zelenog čaja povezana je sa smanjenjem tjelesne težine i poboljšanjem simptoma metaboličkog sindroma, mogućim smanjenjem proizvodnje LPS-a i povećanjem SCFA. Slični rezultati pronađeni su u drugim studijama, gdje je *Firmicutes* smanjen polifenolima zelenog čaja a posebno EGCG-om (138). Katehini (uglavnom EGCC) zelenog čaja, potiču oksidaciju u masnom tkivu reguliranjem ekspresije PPAR- i sintaze masnih kiselina aktiviranog proliferatorom peroksisoma, dok povećavaju razine CPT-1, proteina koji olakšava transport masnih kiselina u mitohondrije, što je ograničavajući korak za beta–oksidaciju (152).

Kurkumin sadrži polifenole, a postoje značajni dokazi o njegovoj učinkovitosti u poticanju oksidacije, inhibiciji sinteze masnih kiselina i smanjenju skladištenja masti. Molekularni putovi su slični EGCG-u u regulaciji CPT-1, ali također uključuju smanjenje biosinteze lipida regulacijom enzima za sintezu masnih kiselina. Slično resveratrolu, klinička ispitivanja za ispitivanje svojstava kurkumina protiv pretilosti su ograničena (152). Kurkumin i njegovi metaboliti sudjeluju u metabolizmu lipida uglavnom ciljanjem na sljedeće putove: (1) inhibiranje stvaranja i diferencijacije adipocita (2) smanjenje upale putem inhibicije monocitnog kemoatraktantnog proteina-1 iz 3T3-L1 adipocita i regulacije na niže upalnih transkripcijskih faktora NF- $\kappa$ B i aktivatorskog proteina-1 (AP-1); (3) promicanje tjelesnog antioksidativnog sustava aktiviranjem faktora 2 povezanog s NFE2 (Nrf2) (103).

Oksidativni stres i upala naširoko su identificirani kod pretilih subjekata, a za liječenje pretilosti predlažu se antioksidativne ili protuupalne terapijske strategije flavonoida. Na primjer, prehrambeni flavonoidi povećali su aktivnost serumskih antioksidativnih enzima i smanjili proupalne indekse, što bi moglo dodatno poboljšati metabolizam lipida domaćina. S

jedne strane, polifenoli utječu na strukturu crijevne mikrobiote, kao što su *Firmicutes*, *Bacteroidetes* i *Actinobacteria*; s druge strane, crijevna mikrobiota dodatno poboljšava bioraspoloživost polifenola i potiče proizvodnju metabolita polifenola uključujući žučne kiseline i kratkolančane masne kiseline, koji reguliraju homeostazu lipida (103).

Antocijanini i metaboliti poboljšavaju pretilost prvenstveno inhibicijom lipogeneze, smanjenjem upale, promicanjem energetske homeostaze i poboljšanjem inzulinske rezistencije (103).

Polifenoli također mogu pomoći u kontroli tjelesne težine inhibicijom apetita, poboljšanjem metabolizma lipida i inhibicijom aktivnosti lipaze gušterače. Polifenoli mogu stimulirati korisne bakterije kao što su *Lactobacillus spp.* i *Bifidobacterium spp.* u crijevnoj mikrobioti i sprječavaju proliferaciju patogenih sojeva kao što su *Clostridium spp.* primjerice. *A. muciniphila*, *Lactobacillus spp.* i *Bifidobacterium* čuvaju cjelovitost crijevne sluzi i funkciju crijevne barijere te se suprotstavljaju štetnom učinku visoko masne prehrane na propusnost crijeva. Brojnost *A. muciniphila* u obrnutoj je korelaciji s tjelesnom težinom i s poboljšanim metaboličkim profilom. Utvrđeno je da se brojnost *A. muciniphila* smanjuje kod pretilih i dijabetičkih životinja i ljudi. Moguće je da polifenoli povećavaju izlučivanje mucina i uklanjaju ROS, stvarajući povoljno okruženje za cvjetanje anaerobne vrste *A. muciniphila* i ublažavajući metaboličku endotoksemiju (107). Kao što je pokazano na ljudima i različitim mišjim modelima, *A. muciniphila* mogla bi igrati ključnu ulogu u modulaciji parametara pretilosti, kao što je smanjenje tjelesne težine, masne mase, opsega kukova, unosa kalorija, težine mezenteričnog masnog tkiva, težine potkožnog masnog tkiva, ukupne masti i energetske učinkovitosti. Ovi nalazi sugeriraju da *A. muciniphila* izravno regulira energetske homeostazu i toleranciju glukoze u domaćinu (144).

Rezultati RCT-a kod ispitanika s visokim kardiometaboličkim rizikom potvrdili su da prehrana bogata polifenolima povećava raznolikost dominantnih fekalnih bakterija kod tih osoba, a te su promjene povezane s promjenama u metabolizmu glukoze/lipida (173).

Iako je unos nekih specifičnih polifenola povezan s promjenama tjelesne težine, još uvijek nema jasnih dokaza o učincima ukupnih polifenola ili nekih podklasa polifenola kod ljudi na pretilost. Dokazi o učinku polifenola na pretilost i kontrolu tjelesne težine kod ljudi nedosljedni su zbog heterogenosti među dizajnima studija, populacijom studija, razdobljem intervencije i samim dodacima polifenola (152).

## 6.4. Rezistentni škrob

Škrob koji je otporan na probavu u gornjem dijelu crijeva naziva se rezistentni škrob (RS). RS ne može probaviti ljudska pankreasna amilaza u tankom crijevu, pa tako dopijeva u debelo crijevo gdje promiče zdravstvene dobrobiti proizvodeći visoke razine butirata, što upućuje na to da se može klasificirati kao prebiotik (120). RS koji se ne probavlja u tankom crijevu i nepromijenjen ulazi u debelo crijevo fermentiraju rezistentni mikroorganizami, što rezultira stvaranjem kratkolančanih masnih kiselina. Povećanja razina korisnih bakterija preko vlakana i rezistentnog škroba pokazalo je istraživanje Anite Fehne i sur. (77).

Konsumacija RS-a povezana je s poboljšanjem stanja dijabetesa smanjenjem postprandijalnih glikemijskih i inzuliničnih odgovora, a također je povezana sa smanjenim razinama kolesterola i triglicerida (120). Konsumacija rezistentnog škroba također je povezana sa smanjenjem abdominalne masnoće i poboljšanom osjetljivošću na inzulin. Povećana razina GLP-1 u serumu vjerojatno igra ulogu u promicanju ovih zdravstvenih prednosti. RS-ovi su općenito okarakterizirani u 4 kategorije: RS1–RS4. RS1 se nalazi u cjelovitim žitaricama i mahunarkama te je zarobljen u njihovoj neprobavljivoj matrici. Granule neželatiniziranog škroba se nalaze u hrani kao što je sirovi krumpir i kukuruzni škrob te čine kategoriju RS2. Kategorija RS3 uključuje hranu koja je prošla "retrogradaciju", koja se događa kada se hrana koja sadrži škrob kuha i zatim ohladi. Primjeri hrane u ovoj kategoriji uključuju krumpir ohlađen nakon kuhanja i pudinge. Kemijski modificirani škrobovi s dodatkom esterskih i eterskih skupina i umrežavanjem niti amiloze obično ih čine otpornima na probavu. Ovi škrobovi se nalaze u kruhu i kolačima, a kategorizirani su kao RS4 (123)

Korištenje fermentirajućih vlakana/prebiotika u prehrani ne samo da smanjuje unos energije kroz prehranu, nego kao i nefermentirajuća vlakna, također utječe na crijevnu mikrobiotu putem fermentacijskih proizvoda koje proizvode bakterije (123). Ako ne jedemo kvalitetno i ne unosimo RS izgladnjujemo mikrobni dio sebe te snosimo štetne posljedice prehrane s nedostatkom ugljikohidrata dostupnih mikrobioti, prenose znanstvenici Erica D. Sonnenburg i Justin L. Sonnenburg (78).

Vlakna i rezistentni škrob iz grahorica pokazuju svoj učinak u donjem dijelu crijeva. Što ima vrlo povoljan učinak na sitost satima nakon obroka preko određene signalizacije iz donjeg dijela crijeva. Janine Higgins u svom preglednom radu (98) tvrdi da postoji nedostatak podataka o učinku otpornog škroba na masnu i nemasnu masu tijela kod ljudi. Postoje određeni podaci na miševima i ljudima koji pokazuju da RS mijenja mikrobiotu u crijevima



za koju se pokazalo da utječe na apsorpciju energije i razvoj pretilosti. Ta istraživanja ukazuju da RS ima učinke kao što je povećana oksidacija masti i smanjeno skladištenje masti u adipocitima, što implicira da bi to bilo korisno sredstvo za mršavljenje i/ili održavanje izgubljene masne mase. Međutim, nema izravnih podataka koji pokazuju da RS ima bilo kakav utjecaj na tjelesnu težinu, unos ili potrošnju energije. Stoga je potrebno provesti dobro osmišljena istraživanja, dovoljno dugog trajanja, na pretilim pojedincima tijekom razdoblja kalorijske restrikcije, prekomjernog hranjenja i energetske ravnoteže prije nego što se mogu donositi bilo kakvi generalni zaključci. Noviji pregled iz 2022. Adrienne Bojarczuk i sur. ukazuje da mnoge studije na ljudima nisu potvrdile pozitivne učinke prehrane s visokim unosom RS-a na potrošnju energije i oksidaciju ugljikohidrata i masti. Štoviše, mnoge studije o dodavanju RS u prehranu nisu pokazale značajne učinke na tjelesnu težinu kod ljudi (99).

## 6.5. Probiotici

Prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije, probiotici su živi mikroorganizmi koji primjenjeni u odgovarajućoj količini imaju povoljne učinke na zdravlje domaćina. Probiotici koji se najčešće rabe u istraživanjima roda su *Lactobacillus*, a pripadaju razredu *Firmicutes* i *Bifidobacterium*. Do sada je objavljen velik broj istraživanja kod kojih se istražuje učinak različitih sojeva probiotičkih bakterija (npr. *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus rhamnosus PL60*, *Lactobacillus casei strain Shirota*, *Lactobacillus gasseri*) na tjelesnu masu. Pokazalo se da pojedini sojevi imaju učinak na smanjenje masnog tkiva, ali i druge povoljne metaboličke učinke, kao što su smanjenje serumskih razina leptina i inzulina, poboljšanje inzulinske osjetljivosti i povećanje proizvodnje adiponektina. Mehanizmi kojima probiotici iz roda *Lactobacillus* dovode do smanjenja pretilosti nisu jasno razjašnjeni, a neki znanstvenici predlažu kao mogući mehanizam promjenu ekspresije gena za skladištenje masti. Predloženi je mehanizam kojim primjerice *Lactobacillus paracasei* dovodi do smanjenja nakupljanja masti smanjenjem genske ekspresije za cirkulirajući inhibitor lipoprotein-lipaze ANGPTL (eng. Angiopoetin-like 4) (1).

Meta-analiza je provedena kako bi se ispitaio učinak probiotika na tjelesnu težinu i kontrolu glikemije u odraslih osoba prekomjerne tjelesne težine ili pretilih. Odrasli koji su primali probiotike značajno su smanjili tjelesnu težinu, BMI, opseg struka, postotak masne mase u usporedbi s odraslima u kontrolnoj skupini. Veće smanjenje masne mase primijećeno je kod

1) upotrebe visokih u odnosu na niske doze probiotika, 2) probiotika jednog soja u odnosu na više sojeva i 3) probiotika davanih u obliku hrane u usporedbi s kapsulama ili prahom (109).

Prema preglednom radu kliničkih istraživanja probiotika na tjelesnu masu kod ljudi Wicinskog i suradnika (117) unos probiotika može imati modulirajući učinak na tjelesnu težinu i BMI. Smanjenje težine bilo je veće među populacijom koja je dulje liječena. Istraživanja također sugeriraju jači učinak mješavine probiotičkih sojeva od pojedinačnih bakterijskih vrsta. Dodatno, smanjenje tjelesne težine intenzivirano je primjenom probiotičkih pripravaka s prebioticima (simbiotici), prehranom i tjelesnom aktivnošću. Predstavljeno istraživanje prikazuje prednosti modificiranja sastava crijevne mikrobiote kao obećavajuće strategije za liječenje pretilosti.

Rezultati meta-analize RCT-ova iz 2021. pokazali su da je konzumacija probiotika značajno smanjila razinu ukupnog kolesterola, triglicerida i LDL-kolesterola. RCT objavljen 2022. otkrio je da je nadopuna proučavanih probiotika značajno poboljšala funkciju crijevne barijere, što je dovelo do značajnog smanjenja koncentracija LPS. Također su se značajno povećali HDL kolesterol i razine SCFA (propionska i maslačna kiselina) te poboljšali biomarkeri povezani s pretilošću (173).

U jednoj drugoj meta-analizi primjena čestog sastojka probiotičkih formula *Lactobacillus acidophilus* rezultirala je značajnim povećanjem tjelesne težine kod ljudi i životinja. *Lactobacillus fermentum* i *Lactobacillus ingluviei* povezani su s debljanjem kod životinja. *Lactobacillus plantarum* bio je povezan s gubitkom težine kod životinja, a *Lactobacillus gasseri* je bio povezan s gubitkom težine i kod pretilih ljudi i kod životinja (49).

*Lactobacillus acidophilus* jedna je od najpoznatijih i najčešće korištenih probiotičkih bakterija, a nalazimo je u različitim fermentiranim proizvodima, poput jogurta te u dodacima prehrani. S probioticima postoji određeni problem zbog multimilijarderske industrije koja zanemaruje i neobjavljuje negativne rezultate svojih istraživanja, odnosno ponekad objavljuje kako se čini samo one rezultate koji im „idu na ruku“ (50).

Gledano općenito i sve zajedno, suplementi probiotika rezultiraju malim gubitkom tjelesne težine, iako ne dolazi do značajne redukcije tjelesne masti, a to je ono što zapravo želimo (51). Postoje praktički beskonačne varijacije u kombinacijama probiotičkih bakterija i njihovih doza pa je teško donjeti neke generalizirane preporuke. Čak su neke od najuspješnijih studija pokazale samo umjereni učinak na gubitak masne mase, kao što je oko 1 kg tijekom 3 mjeseca

u studiji Kadooke i sur. (52). Doziranje, trajanje primjene i dugoročni učinci primjene probiotika za sprječavanje prekomjerne tjelesne težine i pretilosti nisu poznati ističu autori jednog preglednog rada (121).

Neki specifični sojevi *Lactobacillus* i *Bifidobacterium* pokazali su dosljedna svojstva protiv pretilosti u većini studija na ljudima i životinjama, uključujući *L. casei*, *L. rhamnosus*, *L. gasseri*, *L. plantarum*, *B. infantis*, *B. longum* i *B. Breve* (118). Identifikacija sojeva koji su potencijalno povezani s povoljnim učinkom nije dovoljna da sugerira njihovu sustavnu primjenu u liječenju pretilosti i povezanih metaboličkih poremećaja. Unatoč velikoj količini podataka, o korištenju probiotika za prevenciju i liječenje pretilosti te srodnih problema i dalje se raspravlja o njihovoj terapijskoj primjeni (121).

Druge studije također su istraživale učinke probiotika koji se daju kao dio fermentiranih prehrambenih proizvoda protiv pretilosti. U dvostruko slijepom randomiziranom kontroliranom ispitivanju Kadooke i sur., pretili ispitanici koji su dobivali fermentirano mlijeko koje sadrži *Lactobacillus gasseri* SBT2055 pokazali su značajno smanjenje visceralne masnoće, potkožnog masnog tkiva i tjelesne težine, dok su kontrolne skupine doživjele zanemarivu promjenu u odnosu na početne vrijednosti. U jednoj drugoj studiji ispitanici koji su konzumirali jogurt obogaćen probioticima (pripremljen sa *S. thermophiles* i *L. bulgaricus* kao starter kulturom, *B. lactis* Bb-12 i inulinom) imali su značajno smanjeni opseg struka i postotak tjelesne masti u usporedbi s onima koji su konzumirali obični jogurt, kao i niže razine triglicerida i povećanu osjetljivost na inzulin. Neke studije su otkrile da određeni sojevi kao što su *L. plantarum* DSM 15,313 i *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* BB-12 mogu povećati debljanje kod ljudi i životinja, iako su također primijećena istovremena poboljšanja glikemije i inzulina natašte. Uobičajeno učinkovite doze probiotika kreću se između 100 milijuna i 10 milijardi CFU/dan, što se prevodi u stanične razine od U/1–100 milijuna CFU/g hrane, ovisno o veličini obroka. Nedavni pregled koji korigira dozu i početnu koncentraciju mikroba kroz studije, utvrdio je da probiotici integrirani u matriks hrane na bazi mliječnih proizvoda pokazuju povećano preživljavanje kod ljudi u usporedbi s isporukom liofiliziranog probiotičkog praha ili kapsula.

Možda je pristup koji najviše obećava razvoj učinkovite probiotičke funkcionalne hrane s dodatkom komplementarnih prebiotičkih sastojaka kao što su inulin i FOS, u ono što bi se moglo smatrati sinbiotički prehrambeni proizvod. Pokazalo se da ovaj pristup poboljšava

preživljavanje probiotika u prehrambenim proizvodima, vjerojatno osiguravanjem metaboličkih supstrata koji olakšavaju gastrointestinalni tranzit (118).

**Mogući mehanizmi probiotika:** suplementacija probioticima može povećati proizvodnju SCFA bakterija, smanjiti kvantitativne proizvođače LPS-a i smanjiti gubitak tkiva i organsku upalu uzrokovanu LPS-om. Oportunistički patogeni s njihovim metabolitima (trimetilamin, LPS i indol) također se smanjuju probioticima. Probiotici također mogu spriječiti nakupljanje masti, smanjiti upalu i otpornost na inzulin te regulirati neuropeptide i gastrointestinalne peptide (109). Proizvodnja zdravstvenih i antimikrobnih tvari može imati svoje korisne učinke a pokazalo se da određene bifidobakterije i laktobacili proizvode korisnu za zdravlje i regulaciju tjelesne težine konjugiranu linolnu kiselinu (122). Jedan od glavnih mehanizama djelovanja probiotika je kroz regulaciju imunološkog odgovora domaćina i profila citokina (122). Daljnji veliki RCT-ovi na ljudima ključni su za razumijevanje doprinosa svih biotika u prevenciji i terapijskom liječenju pretilosti (176).

## 6.6. Povremeni post

Povremeni post (IF) je krovni pojam koji se odnosi na različite metode posta koje ograničavaju unos kalorija kao što je naizmjenični dnevni post i vremenski ograničeno jedenje, iako potonji predstavlja bitno drugačiji pristup (146). Vremenski ograničeno jedenje označava preskakanje pojedinih obroka ili odricanje od hrane obično tijekom 8 do 16 sati. Kada se promatraju zajedno, pozitivni učinci podupiru uzročnu vezu između posta i smanjene prevalencije kardiovaskularnih i neurodegenerativnih bolesti, pretilosti, dijabetesa tipa 2 i raka. Iako neke studije na životinjama pokazuju obećavajuće učinke IF-a, dugoročna učinkovitost ove dijetetske metode, koja zahtijeva restrikciju kalorija, dovedena je u pitanje, a prvenstveno je ograničena pridržavanjem (146).

Uglavnom se na temelju studija na laboratorijskim miševima, pretpostavlja da vremenski ograničena prehrana utječe na metaboličku regulaciju svojim učincima na cirkadijalnu biologiju, gastrointestinalnu mikrobiotu i promjenjen način života. Poremećaji u tim sustavima reguliranim cirkadijalnim satom mogu povećati rizik od razvoja pretilosti, kardiovaskularnih bolesti, dijabetesa i raka zbog nepovoljnih metaboličkih učinaka. Jedna studija s ljudima prekomjerne tjelesne težine, ali inače zdravim pojedincima koji su se

pridržavali vremenski ograničenog jedenja, pokazala je značajno smanjenje dnevnog unosa kalorija uglavnom eliminacijom kasnonoćnog konzumiranja alkohola i grickalica, što je rezultiralo održivim gubitkom težine do godinu dana. Jedna je druga studija na ljudima zaključila da bez drugih intervencija vremenski ograničeno jedenje nije nužno učinkovitije za mršavljenje od uobičajene prehrane i može uzrokovati gubitak mišićne mase. Prethodne male studije s vremenski ograničenom prehranom kod ljudi s prekomjernom težinom ili pretilosti pokazale su smanjenje ukupne potrošnje kalorija što je dovelo do smanjene tjelesne težine i masnog tkiva (146).

Na ravnotežu između homeostatskog i hedonističkog prehranbenog ponašanja ne utječu samo količina i sastav prehrane, već i vrijeme i ritmičnost uzimanja hrane. Cirkadijalna ritmičnost utječe na prehranbeno ponašanje i na više crijevnih funkcija, kao i na sastav i interakcije mikrobioma s crijevima. Prijavljeni izraženi predklinički učinci vremenski ograničene prehrane na crijevni mikrobiom i metabolizam domaćina, uglavnom su prikazani na životinjskim modelima i u ograničenom broju kontroliranih ispitivanja na ljudima (146).

Nedavne studije pokazale su da IF može potaknuti tamnjenje bijelog masnog tkiva mijenjanjem sastava crijevne mikrobiote (149). Prema studijama na životinjama jedna količina takozvanih dobrih bakterija u crijevima cvjetaju pod vremenskom restrikcijom jedenja; dok su nekoliko štetnih vrsta bakterija koje promoviraju debljanje ili bolesti istodobno bile potisnute.

Osim prehranbenog unosa, prehranbena ponašanja, kao što je učestalost prehrane, također su ciljevi prevencije i liječenja pretilosti. Na primjer, IF proces u kojem je unos hrane ograničen na 16-24 sata, zaslužan je za induciranje gubitka težine, poboljšanje inzulinskog odgovora i smanjenje rizika od kardiometaboličkih bolesti. Određeni autori smatraju se da se ovi korisni učinci samo djelomično mogu pripisati ograničenju unosa kalorija, te da proizlaze iz restrukturiranja i preoblikovanja crijevnog mikrobioma uslijed ponašanja vezanog uz ovu varijantu posta (142).

Dok se za većinu strategija povremenog posta nije pokazalo da je bolja od konvencionalne dijete u postizanju trajnog, dugoročnog gubitka težine i kontrole, vremenski ograničeno jedenje, osobito u kombinaciji sa zdravom prehranom koja se uglavnom temelji na biljnim namirnicama, može biti praktičan pristup s višom razinom pridržavanja i s dugoročnim prednostima. Potrebno je više studija na ljudima koje bi to potvrdile; uključujući detaljniju procjenu uloge i korisnih učinaka vremenski ograničenog posta na funkciju crijevnih mikroba

kako bi se ova intervencija temeljito utvrdila kao troškovno učinkovita terapija za pretilost (146).

U sustavnom pregledu i meta-analizi RCT-ova ispitano je povremeno u odnosu na kontinuirano ograničenje energije na gubitak težine i kardio-metaboličke ishode. Uključenih jedanaest istraživanja u trajanju od 8 do 24 tjedna rezultiralo je sličnim gubitkom težine između dviju intervencijskih skupina. U usporedbi s kontinuiranim energetske ograničenjem, povremeni post dovodi do sličnog gubitka težine i sličnog poboljšanja kardio-metaboličkih parametara. Nedavno objavljeni Cochrane pregled Allafa i sur. otkriva da su ljudi izgubili više težine koristeći koncept IF nego bez posebnog koncepta prehrane tijekom tri mjeseca (dokaz iz sedam studija na 224 osobe). Ako se koncepti povremenog posta usporede s energetske ograničenim dijetama u trajanju od 3 mjeseca (10 studija; 719 osoba) ili dulje (3 do 12 mjeseci; 4 studije; 279 osoba), ta se razlika u gubitku težine gubi. Samo ograničenje energije uzrokuje pozitivne učinke IF-a na gubitak težine, a ne post kao samostalna intervencija (167).

## **6.7. Transplantacija fekalne mikrobiote (FMT)**

Tretmani FMT uglavnom su usmjereni na obnavljanje mikrobne raznolikosti ili smanjenje relativne zastupljenosti nepovoljnih mikrobnih vrsta. Stoga se prije postupka FMT često izvodi ispiranje debelog crijeva. FMT ima za cilj vratiti optimalnu mikrobnu raznolikost, bilo prijenosom mikrobiote s jedne osobe na drugu, koristeći prethodno pohranjene i/ili prerađene fekalije, ili promjenom lokacije mikrobiote donjeg dijela crijeva u gornji gastrointestinalni trakt. Ovisno o vrsti FMT-a ovisit će postupak koji se koristi. Teško je odrediti točan mehanizam terapijskih učinaka manipulacije mikrobiomom pomoću FMT-a jer FMT prenosi ne samo bakterije, već cijeli mikrobiom i ljudske proteine i/ili stanice donora (171).

Ideja koja stoji iza fekalnih transplantacija prilično je stara (prvi medicinski zapisi o njoj datiraju iz kasnih 1950-ih), relativno je jeftina i iznimno učinkovita. Studija objavljena u časopisu *The New England Journal of Medicine* u siječnju 2013. godine otkrila je da je 13 od 16 osoba liječenih fekalnim transplantacijama izliječeno od *C. diff.* (182).

Više vezano uz debljinu, FMT s mršavih donora na pretile primatelje s metaboličkim sindromom rezultirala je poboljšanom perifernom osjetljivošću na inzulin, poboljšanom

mikrobnom raznolikošću crijeva i povećanim brojem *Eubacterium hallii* koja proizvodi butirat. Iako FMT trenutno nije prihvaćen za liječenje pretilosti, sposobnost prijenosa metaboličkog fenotipa kod miševa i ljudi može poduprijeti buduću ulogu FMT-a u liječenju pretilosti i povezanih metaboličkih stanja kod ljudi (160).

Transplatacija stolice iz zdravih osoba rezultirala je povećanjem inzulinske osjetljivosti prema studiji Vrieze, A. i sur. (83). Međutim transplatacija stolice zdravih donora ima smisla samo ako se pretila osoba počne zdravije hraniti nakon zahvata kako bi održala dobivenu raznolikost (84).

FMT potencijalno može utjecati na metabolički sindrom kroz nekoliko mehanizama. Prvo, FMT može utjecati na povećani prinos energije kod pretilih pacijenata, jer je crijevni mikrobiom kod pretilih pacijenata kompetentniji u prikupljanju energije iz prehrane. Obrnuti učinak crijevnih mikrobiota zabilježen je čak i kod pothranjenih pacijenata. Nadalje, kako studije pokazuju da je moguće prenijeti pretilost s pretilih miševa na mršave miševе bez klica, teoretski bi trebalo biti moguće i obrnuto (171).

Mogući mehanizmi djelovanja FMT-a u takvim situacijama uključuju manipulaciju sastavom crijevnih mikrobiota, jačanje crijevne barijere i suzbijanje patogena te imunomodulaciju (172). Pretilost i inzulinska rezistencija povezane su s crijevnim mikrobiomom u brojnim opservacijskim studijama, a FMT intervencije pokazale su smanjenje inzulinske rezistencije ako se mikrobiom promijeni transplantacijom od mršavih donora (171).

Općenito, FMT je siguran postupak, s vrlo niskim rizikom od prijavljenih nuspojava. Međutim, FMT nije potpuno bez rizika. Prijenos multirezistentnih bakterija zabilježen je u nekim pojedinačnim izvješćima (171). Konačno, kako bi se razvila terapija FMT-a, potrebno je provesti veći broj kliničkih ispitivanja na ljudima (172).

## **7. Ostali čimbenici koji mogu utjecati na crijevnu mikrobiotu**

Pretilost majke, carski rez, infekcije i uporaba antibiotika opisani su kao čimbenici koji utječu na pretilost. Antibiotička terapija u perinatalnom razdoblju povezana je s poremećajem crijevnih mikrobiota i metaboličkim promjenama dovoljno jakim da utječu na sastav tijela u kasnom djetinjstvu. Doista, bebe majki koje su primale antibiotike tijekom

posljednjeg gestacijskog tromjesečja imale su 84% veći rizik od pretilosti. Carski rez je povezan sa smanjenjem brojnosti *Bacteroidetes* i raznolikosti mikrobiote u prve 2 godine života. Nadalje, mlade odrasle osobe rođene carskim rezom imaju veći rizik za povećanu središnju i perifernu količinu masnoća od onih rođenih vaginalnim porodom. Te su povezanosti jače kod djece čije su majke bile pretile u usporedbi s djecom majki koje nisu pretile (136).

Poznato je da ljudi izmjenju mikrobiotu s osobama oko sebe s kojima provode vrijeme, pa čak i sa svojim domaćim ljubimcima (psima) (79). Eksperimentalni dokazi upućuju da bi osobe koje žive u kući s onim osobama koje su vitke mogle samo zbog tog faktora biti zaštićene od debljine (80). Ako imate prijatelja koji postane s vremenom pretil vaše se šanse za debljinom povećavaju za 50% prema slavnoj studiji časopisa *New England Journal of Medicine*. To nam sugerira da nečija društvena mreža može imati značajan utjecaj na njegovu kilažu (81). Pa su tako istraživači s Harvarda svoj pregledni rad prigodno nazvali „*Eat Well, or Get Roommates Who Do*“ (82).

**Nenutritivni zaslađivači (NNS)** predstavljaju značajan dio zapadnjačke prehrane. Međutim, zdravstvena sigurnost konzumacije NNS-a i dalje je kontroverzna tema. Nedavna istraživanja o ulozi NNS-a u promicanju promjena u sastavu crijevne mikrobiote i istraživanja koja povezuju crijevnju mikrobiotu sa signalizacijom inzulina, potvrđuju važnost proučavanja fizioloških učinaka NNS-a. Još uvijek se nagađa o točnim mehanizmima mogućih patoloških promjena izazvanih konzumacijom istih. Nedavno otkriveni fenomen funkcionalne selektivnosti GPCR-IR *crossstalk*, kao i miRNA modulacija funkcije crijevne mikrobiote, može dati uvid u patološke učinke NNS-a (177).

Poboljšanje našeg znanja putem dobro osmišljenih ispitivanja na ljudima trebalo bi istaknuti potencijalnu ulogu NNS-a u promjenama mikrobni, neuroloških i hormonalnih odgovora na konzumiranu hranu. Potrošači moraju biti svjesni da, suprotno postojećem uvjerenju, da je zamjena prirodnog šećera nenutritivnim zaslađivačima korisna za njihovo zdravlje, postoji sve više dokaza da su upleteni u razvoj metaboličkih abnormalnosti (177).

Potrebni su dodatni istraživački naponi kako bi se provele pretkliničke i kliničke dobro osmišljene studije koje su usmjerene na utvrđivanje potencijalnih disbiotičkih učinaka NNS-a. Konkretno, potrebna su dugoročna, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana, randomizirana ispitivanja s odgovarajućim dozama i odgovarajućom veličinom ispitanika kako bi se procijenio utjecaj NNS-a na crijevnju mikrobiotu i utjecaj na ishode povezane s kroničnim



bolestima. Unatoč ovim dosad necijenjenim učincima NNS-a, njihova se vrijednost treba razmotriti u odnosu na njihovu ulogu u ograničavanju unosa kalorija kao alternativa šećeru, podržavanju oralne higijene i smanjenju čimbenika rizika za razvoj karijesa. Vrijednost NNS-a u naporima da se ograniči globalni zdravstveni teret pretilosti i bolesti povezanih s pretilošću mogla bi nadmašiti njihove potencijalne negativne učinke na mikrobiotu ljudskog crijeva (178).

Utjecaj NNS-a na crijevnu mikrobiotu još je složeniji nedavnim podacima koji sugeriraju da bi, zahvaljujući svojim učincima na bakterijske stanične membrane i staničnu propusnost, mogli pridonijeti širenju rezistencije na antibiotike, sažeti su rezultati pretkliničkih i kliničkih studija objavljenih tijekom prošle godine koja je ispitivala pojedinačne učinke najčešće konzumiranih NNS-a: aspartama, acesulfam-K, sukraloze i saharina. Pretkliničke studije dale su proturječne rezultate iz različitih razloga, uključujući način primjene i razlike u metabolizmu istog NNS-a među različitim životinjskim vrstama. Disbiotički učinak NNS-a primijećen je u nekim ispitivanjima na ljudima, ali mnoga druga randomizirana kontrolirana ispitivanja izvijestila su o nedostatku značajnih utjecaja na sastav crijevne mikrobiote. Te su se studije razlikovale po broju uključenih ispitanika, njihovim prehranbenim navikama i načinu života; a to su sve čimbenici povezani s osnovnim sastavom crijevne mikrobiote i njihovim odgovorom na NNS. Znanstvena zajednica još uvijek nema jednoglasan konsenzus o odgovarajućim ishodima i biomarkerima koji mogu točno definirati učinke NNS-a na crijevnu mikrobiotu. (178).

Iako geni igraju važnu ulogu u crijevnoj mikrobioti, okolišni čimbenici imaju značajniji utjecaj. Studija na 1000 Izraelaca iz cijelog svijeta koji imaju vrlo slične prehranbene navike i stil života pokazala je da njihovo podrijetlo nije povezano s mikrobiomom. Ukupna nasljednost mikrobioma može biti manja od 2%, a više od 20% varijacija u mikrobiomu povezano je s prehranom, lijekovima i antropometrijskim mjerenjima (166).

Pušenje ima značajan utjecaj na sastav crijevne mikrobiote, povećavajući omjer *Bacteroides/Prevotella* u osoba s Crohnovom bolešću i zdravih osoba. Loši sanitarni uvjeti u zemljama u razvoju i loša osobna higijena mogu olakšati širenje uzročnika infekcija. Cirkadijalna dezorganizacija, koja se javlja zbog putovanja, smjenskog rada ili drugih razloga, također utječe na zdravlje crijeva i mijenja populaciju crijevnih mikroba (31).

## 7.1. Tjelesna aktivnost i stres

Proučavani su učinci tjelesne aktivnosti na promjenu sastava mikrobiote i metabolizma, no rezultati su još uvijek kontroverzni (136). Konkretno, pokazalo se da umjereni do visoko intenzivni kombinirani aerobni trening i trening s otporom značajno smanjuju upalu kod osoba s T2D i pretilošću, kao i da promiču mikrobnu raznolikost, iako razlog za to nije jasan (142). Nasuprot tome, utvrđeno je da pretjerano energična ili naporna tjelovježba negativno utječe na zdravlje, tako da su produljene aktivnosti izdržljivosti visokog intenziteta bile povezane s povećanom sklonošću endotoksemiji (142).

Jedan od prvih pokazatelja da vježbanje može utjecati na sastav crijevne mikrobiote došao je od Clarkea i suradnika 2014., kada su pokazali da, u usporedbi s više sjedećim ispitanicima iz kontrolne skupine, profesionalni sportaši ragbija imaju veću raznolikost crijevnih mikroorganizama, što je karakteristika koja se često povezuje sa zdravom crijevnom mikrobiotom (116). Nedavno je ta ista skupina pokazala da su razlike uočene između elitnih sportaša i više sjedilačkih kontrola na razini mikrobnog sastava još veće kada se razmatraju na funkcionalnoj i metaboličkoj razini upotrebom metagenomike za ispitivanje mikrobnih gena i metabolomike za ispitivanje metabolita. Uočen je povećan broj bakterija koje proizvode butirat i veća raznolikost mikrobiote kod zdravih sudionika s višom kardiorespiratornom kondicijom (mjereno vršnim primitkom kisika) u usporedbi s onima koji su bili slabije kondicije. Iako je naše razumijevanje mehanizama interakcije tjelovježbe i crijevne mikrobiote u osiguranju zdravstvenih koristi još uvijek u povojima, mehanizmi bi mogli uključivati ranije spomenutu proizvodnju SCFA, promjene u imunološkoj funkciji posredovane mikrobiotom i poboljšanu funkciju crijevne barijere (116). Vježbanje se također smatra učinkovitom nefarmaceutskom terapijom za smanjenje upalnih signalnih putova (163).

Studije su pokazale da aerobna tjelovježba povećava mikrobnu varijaciju (uglavnom bakterije koje proizvode butirat) i povećava promet makromolekula, posebno ugljikohidrata i proteina, u crijevnoj mikrobioti sportaša. U jednoj studiji presjeka uspoređene su promjene u mikrobnj raznolikosti crijeva i njegovom sastavu u mladih odraslih osoba koje su uključene u umjerenu do snažnu tjelesnu aktivnost. Studija je otkrila povećanje mikrobnne raznolikosti, posebno kod sudionika koji su uz tjelesnu aktivnost primali određenu količinu vlakana dnevno. Povećanje bakterija *Bacteroidetes* i smanjenje *Firmicutes* zabilježeno je u pretilih odraslih osoba nakon aerobne umjerene do intenzivne tjelesne aktivnosti. Zaključno, trenutačno je nejasno donosi li

tjelovježba koristi za zdravlje mijenjanjem crijevne mikrobiote budući da nedostaju dobro osmišljena i kontrolirana ispitivanja (109).

Promjene u mikrobioti vježbanjem također su povezane s poboljšanjima metaboličkih parametara, uključujući smanjenje cirkulirajućeg leptina. Detaljni mehanizmi kako dolazi do promjena u mikrobioti izazvanih vježbanjem još su nejasni, ali bi mogli uključivati interakcije između metabolizma domaćina i mikroba, uključujući unakrsno hranjenje metabolitima. Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se utvrdilo utječe li vježbanje na ljudsku mikrobiotu tijekom pretilosti i jesu li veličina gubitka težine i metaboličke promjene povezane s tim promjenama (160).

Studija na ljudima pokazala je da je tjelovježba obogatila raznolikost crijevnog miljea i da je u pozitivnoj korelaciji s unosom proteina i razinama kreatin kinaze. Osim toga, pojedinci s niskim BMI i sportaši pokazali su više razine *A. muciniphila* u svojoj mikrobioti od onih s visokim BMI. Ove bakterije nalaze se u sloju sluzi i razgrađuju istu te su negativno povezane s BMI-om, pretilošću i metaboličkim poremećajima, što može biti posljedica njihove uloge u poboljšanju funkcije crijevne barijere. Ovi nalazi podupiru ideju da crijevna mikrobiota ima pozitivan učinak na zdravlje domaćina u smislu energetske ravnoteže i sastava tijela tijekom vježbanja (165).

Studije koje opisuju promjene u crijevnoj mikrobioti navele su da tjelesna aktivnost može povećati mikrobnu varijancu i poboljšati omjer *Firmicutes/Bacteroidetes*, a oba djelovanja mogu neutralizirati napredovanje pretilosti i smanjiti tjelesnu težinu. Promicanje tjelesne aktivnosti moglo bi pomoći kao tretman za održavanje poželjnog sastava crijevne mikrobiote ili za vraćanje ravnoteže smanjenjem disbioze kod pretilosti; međutim, te mehanizme treba detaljnije proučiti (179).

Nedavno istraživanje Castellanos i sur. izvijestilo je da aktivni pojedinci koji ispunjavaju preporuke Svjetske zdravstvene organizacije za tjelesnu aktivnost i prehranu pokazuju različitu relativnu brojnost tri vrste roda *Bacteroides*: *B. uniformis*, *B. ovatus* i određene neklasificirane vrste. Tjelesna aktivnost značajno smanjuje *Gammaproteobacteria* i *Proteobacteria*. Štoviše, ima tendenciju porasta *Dialister*, *Blautia* i *Roseburia*, stvarajući profil mikrobiote sličan onom zdrave djece (179).

Tjelesna aktivnost može potaknuti varijacije u crijevnoj mikrobioti brojnim mehanizmima kao što su oslobađanje miokina, povećani crijevni tranzit ili lučenje neurotransmitera i hormona

(179). Tjelesna aktivnost može biti probni tretman za stvaranje različitih utjecaja na određenim razinama poput mijenjanja sastava mikrobiote i aktiviranje specifičnih proteina, kao što je nevezani protein 1, ili stimuliranje oslobađanja SCFA (179). Vježbanje može izazvati kvalitativne i kvantitativne promjene u mikrobnom sastavu kod ljudi (179).

Promjene crijevne mikrobiote potaknute tjelesnim vježbanjem ovise o bazalnom fiziološkom stanju i mogu biti uvjetovane parametrima, kao što su dob ili BMI. Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se razjasnili mehanizmi koji leže u pozadini. Također je potrebno uzeti u obzir da vježbanje izaziva jedinstvene promjene profila mikrobiote prema karakteristikama domaćina. Nadalje, treba uzeti u obzir ciljnu populaciju koja vježba, ne samo osnovnu fizičku spremnost i prisutnost ili odsutnost bolesti, već i dob, spol te metabolički i hormonski status pojedinca. Vjerojatno utjecaj tjelovježbe na mikrobiotu ne bi bio isti ako se prakticira kao navika za održavanje tjelesne težine i zdravlja, intenzivno kao vrhunski sportaš ili kao strategija mršavljenja sa ili bez ograničenja kalorija. Kao posljedica toga, učinci vježbanja na mikrobiotu ne mogu se razmatrati globalno jer postoji mnogo varijabli koje treba uzeti u obzir u ovoj jednadžbi ovisno o krajnjoj svrsi vježbanja. Ostaju otvorena neriješena pitanja koja se tiču složene veze između mikrobiote, održavanja zdravlja i pretilosti, a štoviše, intenzitet, vrsta, trajanje ili doze vježbanja ostaju nerazriješeno pitanje (179)

## **Stres**

Počevši u maternici, utjecaji stresa na mikrobnu raznolikost crijeva mogu se vidjeti tijekom cijelog života. Prenatalni stres povezan je s dugotrajnim promjenama mikrobnog bogatstva, a kronična izloženost psihosocijalnom stresu povezana je s promijenjenim mikrobnim profilima kod odraslih. Istodobno, pokazalo se da stres ranije u životu povećava rizik od pretilosti u odrasloj dobi, a longitudinalne analize su otkrile da je izloženost životnim stresorima (npr. financijski stres) u korelaciji s višim BMI-om i opsegom struka. Međutim, do danas nema dokaza koji pokazuju uzročnu vezu između mikrobnih promjena izazvanih stresom i debljanja niti pretilosti (142).

Uobičajeno je da ljudi koji doživljavaju visok ili kroničan stres imaju povećan apetit i žudnju za „hranom za utjehu“, koja je općenito hrana s visokim udjelom šećera, masti i soli. Rezultirajuća promjena u prehrambenom ponašanju često dovodi do debljanja i metaboličkog sindroma. Konkretno, za one koji spadaju u raspon pretilih, postoji visoka korelacija između stresa i abnormalnog, obično nezdravog ponašanja u prehrani kao što je žudnja za grickanjem (146). Iako konzumacija "hrane za utjehu", koja se obično događa nakon večere i često kasno

navečer, može izazvati trenutačni osjećaj olakšanja od stresa, mnoga su istraživanja pokazala da unos visoko palatabilne (vrlo ukusne) hrane zapravo dovodi do pojačanih autonomnih odgovora, povećanja razine kortizola i grelina te može poremetiti osovину hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda, što se povezuje s porastom žudnje za hranom i nezdravim prehrambenim navikama (146).

U nekoliko pretkliničkih modela pokazano je da postojan i promjenjiv psihosocijalni stres dovodi do smanjenja bogatstva i raznolikosti crijevne mikrobiote. Osim toga, primijećeno je smanjenje relativnog obilja nekoliko svojti mikroba, uključujući *Lactobacilli* i *Akkermansia*, mikrobe za koje se pokazalo da imaju povoljne učinke u smanjenju rizika od pretilosti i drugih metaboličkih bolesti. Ovi stresom izazvani poremećaji bili su povezani s promjenama u funkcionalnom profilu crijevnog mikrobioma i crijevnih enzima, uključujući promijenjeni metabolizam SCFA, tirozina i triptofana (146).

Stres je nadalje povezan s poremećajima u funkciji osi crijevo-mozak, tako da stres podiže razinu grelina, što utječe na hipotalamičku sitost i centre za stres kroz neuronske i endokrine putove (142). Kronični stres može dodatno povećati propusnost crijeva, dopuštajući neuronskim i endokrinim putevima osovine mikrobiota-crijeva-mozak da utječu na hipotalamičku sitost i centre za stres, što može doprinijeti nereguliranom apetitu i nekontroliranom prehrambenom ponašanju povezanom s pretilošću (142).

Stres aktivira gene koji utječu na metabolizam i potiče konzumaciju slatke i masne hrane, čime se povećava apetit i pridonosi pretilosti. Stres značajno utječe na osovину mikrobiota-crijeva-mozak u svim životnim razdobljima. Tijekom stresa, neovisno o prehrani, povećala se  $\alpha$ -raznolikost crijevne mikrobiote, promijenilo se 50% identificiranih rodova i smanjila brojnost *Bacteroides*, dok su se razine brojnosti manje dominantnih svojti povećale (166).

Neadekvatna količina i kvaliteta spavanja predstavlja oblik stresa na tijelo. Poremećaj sna još je jedan mogući uzrok pretilosti. Nedostatak sna dovodi do poremećaja cirkadijalnog ritma, što može utjecati na crijevni mikrobiom i pridonijeti pretilosti. Kronična fragmentacija sna rezultirala je povećanim unosom hrane i reverzibilnim promjenama u crijevnoj mikrobioti, s povećanjem razine obilja *Lactobacillaceae* i *Ruminococcus* i smanjenjem obilja *Lactobacillaceae*. Ovi čimbenici dovode do sistemske i visceralne upale bijelog masnog tkiva i promjena u osjetljivosti na inzulin (166).

Pokazalo se da aditivi u hrani kao što su niskokalorični zaslađivači i emulgatori mijenjaju mikrobiotu, povećavaju njenu potencijalnu virulentnost i pogoduju metaboličkim poremećajima kod životinja i ljudi. Konačno, brojni zagađivači, uključujući teške metale, dugotrajne organske zagađivače i pesticide, kojih je trenutno sve više u ljudskom okruženju, također mijenjaju ekosustav crijevnih mikroba (162). Osim njihovih izravnih učinaka na fiziologiju, izloženost tvarima iz okoliša, kao što je BPA, remeti mikrobni sastav crijeva. To može dovesti do promjena u metabolizmu lipida domaćina, između ostalih učinaka. Predloženo je da bi kemikalije iz okoliša mogle uzrokovati crijevnu disbiozu koja bi mogla dovesti do upale i inzulinske rezistencije. Malo je podataka o ulozi obesogena i njihovom učinku na mikrobiom, a potrebna su dodatna istraživanja o tome kako obesogeni utječu na crijeva. Utvrđeno je da neke obesogene tvari utječu na crijevni mikrobiom, a kada se crijevni mikrobiom udalji od svojih homeostatskih razina, mogu nastati različiti problemi, poput disregulacije oreksigenih signala inzulina i grelina koji utječu na apetit i osjećaj sitosti (180).

## 7.2. Antibiotici

Rezultati epidemioloških istraživanja upućuju na povećan rizik za razvoj pretilosti u djece koja su vrlo rano bila izložena višekratnoj antibiotskoj terapiji, međutim točan mehanizam te povezanosti još uvijek nije poznat. Poremećaj crijevne mikrobiote uzrokovane izlaganjem antibioticima u perinatalnom razdoblju može stvoriti metabolički fenotip domaćina sklon razvoju pretilosti, koji se zadržava nakon prestanka uzimanja antibiotika te oporavka crijevne mikroflore. Nasuprot tome, za manipulaciju mikrobiotom crijeva primjenjuju se i antibiotici koji prema nekim rezultatima dovode do poboljšanja glikemijskog stanja pri gladovanju, smanjenja intolerancije na glukozu i jetrenih triglicerida, razine LPS-a u krvi te povećanja jetrenog glikogena i adiponektina. Kod ljudi kratkotrajna terapija antibioticima dovodi do smanjenja bakterijske kolonizacije, odnosno smanjenja razine *Bifidobacteriuma* te promjene u količini različitih rodova, uključujući *Lactobacillus* (1).

Odgovor crijevnog mikrobioma na liječenje antibioticima je višefaktorski proces i ovisi o vrsti i spektru aktivnosti, načinu primjene, trajanju, broju doza, dobi ispitanika, genetskoj osjetljivosti i načinu života, farmakološkom djelovanju te ciljnim bakterijama (176).

Sveukupno, većina studija na životinjama i meta-analiza studija na ljudima o povezanosti antibiotika i kasnijeg razvoja pretilosti sugeriraju vezu između izloženosti antibioticima,

osobito rane izloženosti tijekom života, i razvoja naknadne pretilosti kao rezultat promjene u raznolikosti crijevne mikrobiote. Dokazi su jaki na životinjskim modelima, dok su dokazi na ljudima neuvjerljivi i zahtijevaju dobro osmišljene, dugoročne longitudinalne studije da bi se ispitala ova povezanost. Na temelju nedavnih meta-analiza i epidemioloških studija u zdrave djece, primjena antibiotika tijekom prvih 6 mjeseci života, opetovana izloženost antibioticima tijekom  $\geq 3$  ciklusa, liječenje antibioticima širokog spektra i muški spol su utvrđeni kao čimbenici povezani s povećanim izgledima za prekomjernu težinu/pretilost (176). Kod odraslih su provedene samo opservacijske studije koje su uključivale mali broj sudionika. Ove studije su izvijestile da su ispitanici liječeni antibioticima bili skloniji debljanju u usporedbi s onima koji nisu primali nikakve antibiotike (176).

Znanstvenici u SAD-ma teoretiziraju da bi izrazita uporaba antibiotika (primarno putem industrijskih životinja) koji završavaju u mesu životinja te u konačnici u ljudima mogla biti jedan od važnih faktora zašto se debljamo (85). A posebice bi se to moglo odnositi na ribu iz uzgoja (86). Jedno je takvo istraživanje pronašlo tragove antibiotika u većini uzoraka morske hrane u SAD-ma (87).

Učinak antibiotika na crijevnu mikrobiotu dobro je dokumentiran pokazujući dugoročno smanjenje bakterijske raznolikosti nakon uporabe antibiotika. Thuny i suradnici pokazali su da je uporaba intravenoznog liječenja vankomicinom plus gentamicinom povezana sa značajnim povećanjem težine. Veza između antibiotika i povećanja tjelesne težine također je dobro dokumentirana i kod dojenčadi. Na primjer, Saari i suradnici povezali su izloženost antibioticima tijekom prvih 6 mjeseci starosti s povećanjem tjelesne težine u zdrave djece. S druge strane, oporavak normalne mikrobiote nakon liječenja određenim antibioticima može biti dug (ponekad i do 4 godine) ovisno o vrsti antibiotika i njegovom spektru (151).

Prema jednom je istraživanju uzimanje antibiotika u periodu od samo tjedan dana rezultirao promjenama na crijevnom mikrobiomu koje su trajale godinama nakon (88). Sudeći prema podacima studije Sare H. i sur. (89) djeca koja su tijekom djetinjstva izložena antibioticima imaju veći rizik od razvoja prekomjerne težine tijekom odrastanja. A što je veće izlaganje to je veći rizik. Za svaki slijed antibiotika ranije tijekom života povećava se za 7% rizik da dijete postane prekomjerne tjelesne težine (90). U jednoj su studiji u usporedbi s kontrolnom skupinom oni koji su dobivali antibiotik s vremenom dobivali više na težini, u prosjeku oko 4 kg (91). A to nam potvrđuje još jedna studija gdje su oni koji su dobivali antibiotik dobivali oko pola kg više mjesečno na težini nego placebo grupa (92). Povećanje tjelesne težine

uočeno u studijama nakon liječenja antibioticima u ranom životu bilo je izraženije u muškaraca/dječaka i bilo je posljedica smanjene količine metabolički zaštitnih bakterija, povećane dostupnosti energije dobivene iz mikrobiote i promijenjene metaboličke signalizacije jetre i/ili zaštitne funkcije crijeva zaključuju određeni autori (116).

Antibiotici imaju određene nedostatke uključujući antimikrobnu rezistenciju i nuspojave na lijekove. Antibiotici smanjuju mikrobnu raznolikost pri kratkotrajnoj primjeni, dok imaju varijabilno ponašanje u pogledu dugoročnih učinaka (176). Izloženost antibioticima tijekom dugog vremenskog razdoblja potaknut će aktivaciju gena otpornosti na antibiotike kao i promjene u mikrobnom sastavu (159).

U nedavnom sustavnom pregledu pokazalo se da su promjene u crijevnom mikrobiomu najduže trajale nakon primjene metronidazola i klaritromicina (4 godine), zatim klindamicina (2 godine) i ciprofloksacina (1 godina) (176). Neki antibiotici bili su povezani s povišenim brojem *Enterobacteriaceae* osim *E. coli* (uglavnom *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.* i *Klebsiella spp.*) (176). Različite klase antibiotika imaju različite učinke na crijevnu mikrobiotu; na primjer,  $\beta$ -laktami smanjuju brojnost *Actinobacteria* i *Firmicutes* te povećavaju *Proteobacteria* i *Bacteroidetes*. Povišenu brojnost *Enterococcus spp.* pospješuju amoksicilin, piperacilin i tikarcilin (176).

Očekuju se dodatne studije kako bi se utvrdilo mogu li probiotici utjecati na rast i razvoj domaćina nakon liječenja antibioticima. Trenutno su dostupni probiotici ograničeni na relativno mali broj filogenetskih vrsta, u usporedbi s velikom raznolikošću crijevne mikrobiote u dojenčadi i odraslih u razvoj (176). Sve nam to potvrđuje da bi naša crijevna flora zaista mogla igrati važnu ulogu u kontroli naše tjelesne težine. Što više naštetimo svojim mikrobima antibioticima i drugim štetnim tvarima i navikama to je veći rizik od dobivanja prekomjerne težine.

### **7.3. Porod i dojenje**

Zanimljivo je da način poroda može utjecati na razlike u sastavu crijevne mikrobiote u dojenčadi, a te će razlike trajati najmanje 6 mjeseci nakon rođenja. Podaci su naprimjer pokazali da je nakon vaginalnog poroda crijevna mikrobiota dojenčadi između 3 i 6 mjeseci bila obogaćena *Bacteroidima*. Međutim, druge vrste, poput *Hungatelle*, otkrivene su u izobilju kod dojenčadi rođene carskim rezom (159).



Smatra se da se najranija kolonizacija crijevne mikrobiote događa tijekom rođenja. Međutim, bakterije su pronađene na ljudskim placentama, što ukazuje na mogućnost komenzalnog prijenosa bakterija s majke na dijete tijekom gestacije. U novorođenčadi crijevni mikrobiom sastoji se od bakterija *Enterococcus*, *Escherichia/Shigella*, *Streptococcus* i *Rothia*. Probavni mikrobiom dojenčadi u dobi od 1 i 6 mjeseci karakteriziran je kolonizacijom *Bifidobacterium* i *Collinsella* (159). Specijacija crijevne mikrobiote 12-mjesečne djece sličnija je odraslima. Unatoč tome, mikrobiom nije u potpunosti uspostavljen do najmanje 2 godine, a složenost mikrobioma odrasle osobe ne doseže do 3 godine (159).

Osim antibiotika, carski rez također mijenja rani razvoj mikrobiote jer zaobilazi izloženost vaginalnoj mikrobioti tijekom poroda i umjesto toga izlaže dijete mikrobima s kože i iz okoliša. Na primjer, 72% mikrobiote novorođenčadi (vaginalni porod) odgovara vrstama pronađenim u stolici njihove majke, dok je samo 41% tih vrsta otkriveno u novorođenčadi rođenim carskim rezom prema određenoj studiji (116).

U trenucima našeg prvog kontakta s vanjskim svijetom tijekom poroda dijete prolazi kroz porođajni kanal i biva nastanjeno mnoštvom mikroba. Oni rođeni carskim rezom pokazuje se imaju 33% veći rizik od razvoja debljine kroz odrastanje (93). U ovom bi slučaju tretman vaginalno sisanje mogao pomoći uspostaviti više prirodnu crijevu mikrofloru u novodođenčadi, no ipak s određenim zdravstvenim rizicima (94).

Porodaj carskim rezom dosljedno je povezan s povećanim rizikom od pretilosti kasnije u životu. U meta-analizi, djeca rođena carskim rezom imala su veću vjerojatnost da će biti pretila do navršениh 5 godina. U jednoj od studija, do 11. godine života, djeca rođena carskim rezom imala su gotovo udvostručen rizik od prekomjerne težine ili pretilosti. Ta je povezanost bila jača i dugotrajnija među djecom rođenom od majki s prekomjernom tjelesnom težinom/pretilosti nego od majki s normalnom tjelesnom težinom. Procjena rizika bila je slična za planirani ili hitni carski rez. Potrebno je dodatno ispitati u kojoj je mjeri carski rez povezan s promjenama u mikrobioti (164).

## **Dojenje**

Djetinjstvo je kritično razdoblje u razvoju komenzalnih crijevnih bakterija, s postupnim povećanjem kolonizacije s tipom *Bacteroidetes* od vremena rođenja. Na početnu kolonizaciju, posebno kod pripadnika ovog tipa, utječu brojna izlaganja u ranom životu, uključujući način rađanja, prehranu dojenčadi i upotrebu antibiotika (168).

Najčešće bakterije su laktobacili i postoje dokazi da se tijekom trudnoće mikrobiom u vagini mijenja, kao što se mijenjaju i mnogi drugi dijelovi tijela. Mikrobiom se mijenja u svom sastavu u smislu maksimiziranja laktobacila, a to su bakterije koje probavljaju laktozu koja je glavni sastojak mlijeka. Tako su bebina usta puna laktobacila. Dojenjem se inokulira bradavica laktobacilima a tada mlijeko i laktobacili pronalaze svoj put u novorođenče. Ovo predstavlja temelj za njihovu mikrobiotu i na taj način započinju svoj život tvrdi u svom intervjuu priznati stručnjak na području crijevnog mikrobioma Dr. Martin Blaser (183).

Vjerojatno je da disbioza crijeva povezana s pretilošću počinje u djetinjstvu, već 3-6 mjeseci nakon rođenja, u vrijeme kada prvi kolonizatori crijevne mikrobiote polažu temelje za kasniju kolonizaciju anaerobima iz roda *Bacteroidetes*. Do danas je pet epidemioloških studija objavilo dokaze o povezanosti crijevne mikrobiote dojenčadi i povećanja tjelesne težine ili kasnije prekomjerne tjelesne težine djeteta (168).

Hranjenje je jedan od ključnih čimbenika koji može odrediti raznolikost crijevne mikrobne kolonizacije. Za razliku od dojenja, hranjenje adaptiranim mlijekom omogućit će veći razvoj mikrobioma dojenčadi (159). Humano mlijeko jedinstveno je prilagođeno dojenčadi, osiguravajući potpunu prehranu tijekom prvih šest mjeseci života. Dojenje je povezano s brojnim zdravstvenim dobrobitima, uključujući smanjeni rizik od kasnije prekomjerne težine. Zaštitni učinak dojenja može djelomično biti posredovan njegovim učinkom na kolonizaciju i razvoj mikrobiote dojenčadi (168).

Oligosaharidi ljudskog mlijeka (HMO) složeni su šećeri koji se odupiru probavi u želucu i netaknuti dopijevaju u tanko i debelo crijevo gdje ih metabolizira selektivna crijevna mikrobiota, povećavajući njihov broj i funkciju unutar crijeva. Metabolizam HMO-a pomoću određenih bakterija dovodi do proizvodnje SCFA koje smanjuju pH crijevnog lumena mijenjajući profil mikrobiote i inhibirajući rast patogena (168). Osim osiguravanja supstrata za metabolizam mikrobiote, postoji veliki broj dokaza, iz nekoliko nedavnih studija, koji pokazuju prisutnost živih bakterija u ljudskom mlijeku. Takve studije nedavno su saželi McGuire & McGuire te pokazali veliku raznolikost i bogatstvo mikrobioma ljudskog mlijeka koji uključuje, ali nije ograničen na, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Staphylococcus* i *Streptococcus* (168).

Sukladno tome, u nekoliko studija uočene su razlike u ranoj crijevnoj mikrobioti između dojenčadi i dojenčadi hranjene adaptiranim mlijekom. Koristeći tehnike neovisne o kulturi, Penders i sur. otkrili su da su dojenčad hranjena isključivo formulom bila češće kolonizirana s

*E. coli*, *C. difficile*, *Bacteroides* i laktobacilima, u usporedbi s dojenom djecom. U novije vrijeme, Azad i sur. otkrili su da crijevna mikrobiota dojenčadi koja nije dojena ima povećano bogatstvo vrsta, s prekomjernom zastupljenošću *Peptostreptococcaceae*, *Verruimicrobiaceae* i *C. Difficile* (168). Razina *Bifidobacteria spp.* je veća u dojenih beba u usporedbi s bebama hranjenim adaptiranim mlijekom. S druge strane, bebe hranjene formulom imaju raznolikiju mikrobiotu s višim razinama *Bacteroids spp.* i *Lactobacillus spp.* (151).

Mikrobiota majčinog crijeva ima izravnu vezu s kasnijom kolonizacijom mikrobiote djeteta. Bifidobakterije su predominantne bakterije u mikrobiomu dojenčadi i prenose se s majke putem majčinog mlijeka i fekalnih tvari dojenčadi (159).

Dojena dojenčad su također pod manjim rizikom da postanu pretila kao djeca (95). Majčino mlijeko je prirodno bogato spojevima koji hrane naš mikrobiom. Međutim ova se zaštita iskazuje samo ako dijete nije primalo antibiotik u toj ranoj fazi života (96). Interpersonalni bakterijski prijenos mogao bi pružiti zaštitu od negativnih učinaka okoliša - prehrane i drugih - na mikrobiotu. Osim ograničenije interakcije sa životinjama, tlom i nefiltriranom vodom, životni uvjeti u mnogim "naprednim" društvima povezani su sa smanjenim fizičkim međuljudskim interakcijama koje su osobito česte među malom djecom. Gubitak ove prilike za izlaganje drugim mikrobima mogao bi ograničiti očuvanje mikrobne raznolikosti u uvjetima promjene okoliša (97). Pokazuje se da takav gubitak „raznolikosti stada” može imati važne fiziološke i kliničke implikacije (82).

Probiotici su također dodani mliječnim formulama za dojenčad kako bi simulirali "žive bakterije" majčinog mlijeka i olakšali kolonizaciju crijeva dojenčadi. Povećanje tjelesne težine dojenčadi procijenjeno je kao ishod u ispitivanjima probiotika za procjenu sigurnosti proizvoda. U svom sustavnom pregledu šest ispitivanja suplementacije probiotičkom formulom, Braegger i sur. nisu pronašli značajne razlike u rastu dojenčadi između probiotika i kontrolne skupine (168). Što se tiče prebiotika, autori iste studije navode da su potrebna daljnja istraživanja kako bi se utvrdilo predstavlja li liječenje prebioticima tijekom dojenačke dobi realnu terapijsku strategiju za sprječavanje rizika od pretilosti (168).

Nedavni dokazi o povezanosti s crijevnom mikrobiotom i debljanjem dojenčadi ili statusom tjelesne težine djeteta impliciraju vrste *Bacteroides* i *Lactobacillus*. Manipulacija prehranom s ljudskim mlijekom i formulacijama pre/probiotika obećava kao prevencija pretilosti (168).

Ukratko, trenutni dokazi iz prospektivnih studija koje istražuju povezanost između crijevne mikrobiote dojenčadi i kasnije prekomjerne težine u djetinjstvu su ograničeni. Studije Vaela i sur., Bervoetsa i sur. i Scheepers i sur., kao i druge studije na ljudima u odraslih, ukazuju na ulogu *Bacteriodes spp.*, posebno *B. fragilis*, u razvoju težine u ranijoj fazi života (168).

## 8. Zaključak

Sastav crijevne mikrobiote može utjecati na sposobnost ljudskog tijela da apsorbira hranjive tvari i regulira potrošnju energije; kao takav igra važnu ulogu u nastanku i razvoju pretilosti i povezanih bolesti. Čini se da veliku ulogu u razvoju debljine igra poremećaj homeostaze mikrobiote ili disbioza crijeva za koju je poznato da utječe na imunološki odgovor pojedinca, energetska ravnotežu, upalne procese, metabolizam, ravnotežu hormona, pa čak i funkciju neurotransmitera i mozga.

Određeni autori tvrde da je koncept jedinstvenog taksonomskog potpisa povezanog s pretilošću neadekvatan. Umjesto istraživanja taksonomskih markera pretilosti per se, studije crijevnog mikrobioma povezane s pretilošću trebale bi se usredotočiti na identifikaciju taksonomskih markera za stratifikaciju pacijenata u podskupine. Uvođenje stratifikacije pacijenata po mikrobiomu poboljšalo bi upravljanje pretilošću personaliziranjem odluka o liječenju izravnom manipulacijom mikrobioma pacijenata. (162).

Ono što se može sa sigurnošću tvrditi iz dosadašnjih spoznaja je da svi pristupi u liječenju debljine moraju rezultirati negativnom energetskom ravnotežom. Neovisno o načinu mršavljenja kojeg odabrali (npr. povremeni post, visok unos proteina, niski unos ugljikohidrata ili masnoća, uzimanje lijekova) utrošak energije morao bi biti veći od njezinog unosa. Nadalje, treba napomenuti kako za mnoge popularne trendove poput prehrambenih preporuka temeljenih na genima ili mikrobiomu još uvijek nedostaju uvjerljivi znanstveni dokazi da bi se mogli propisivati.

Općenito možemo reći kako istraživanja vezana uz regulaciju tjelesne težine često imaju mnoga metodološka ograničenja (npr. dizajn studije, uključenost ispitanika ili trajanje), što dovodi do toga da je rezultate teško međusobno uspoređivati. U mnogim je studijama na gastrointestinalnom traktu vrlo teško razlikovati korelaciju i uzročnost što je možda i najveći problem.

Osim probiotika, prebiotika, polifenola i antibiotika utjecaj na modulaciju mikrobiote crijeva pokazale su i restrikcija kalorija, pojedine vste prehrane te tjelesna aktivnost. Međutim, potrebna su dodatna istraživanja kako bi se utvrdili mehanizmi kojima spomenute mjere djeluju na promjenu crijevnog flore i njihov stvarni učinak i doprinos kod bolesti poput debljine. Mudro je pobrinuti se za mikrobiotu cjelovitim biljnim namirnicama što uključuje mnogo sirovog povrća i voća te gljiva, mahunarki i žitarica što će osigurati dovoljno korisnih bakterija u crijevima i eliminirati potrebu za korištenjem suplemenata u promicanju zdravlja crijevnog flore. Uz takvu prehranu, s izostankom antibiotika koji mogu poprilično dugo negativno utjecati na mikrobiotu, i izbjegavanjem konzumacije šećera i prerađene hrane, te uz uporabu probiotičke i prebiotičke hrane poput kefira, jogurta, češnjaka, luka i šparoga vjerojatno nam neće biti potrebna dodatna suplementacija probioticima ili prebioticima za zdravlje mikrobiote i regulaciju tjelesne težine.

„Loše“ bakterije u crijevima promoviraju upalu i pogoršavaju inzulinsku rezistenciju. Jestu hranu bogatu vlaknima, rezistentnim ugljikohidratima i fitonutrijentima poput polifenola iz grožđa, maslina i maslinovog ulja potiče rast korisnih bakterija u crijevima prevenirajući tako rast bakterija koje promoviraju pretilost. Kao što smo vidjeli korisne bakterije od vlakana stvaraju spojeve koji imaju zaštićen učinak od debljanja.

Studije su pokazale da suplementacija probioticima, prebioticima i sinbioticima može promijeniti izlučivanje hormona, neurotransmitera i upalnih čimbenika, čime se sprječava unos hrane koji dovodi do debljanja. Potrebne su daljnje kliničke studije kako bi se bolje razumjelo kako različite vrste bakterija u crijevnom mikrobiomu mogu utjecati na debljanje te kako bi se odredile najprikladnije doze, sastavi i režimi suplementacije probioticima i prebioticima uz modifikaciju ostalih faktora životnog stila za dugoročnu kontrolu težine. Kumulativni stres modernog života uzima danak našem zdravlju, a posebno našem probavnom traktu pa je potrebno i njega uvrstiti u tu jednadžbu.

U konačnici možemo reći da ostaju velike praznine u našem razumijevanju dvosmjernog odnosa mikrobiote i domaćina te povezanosti s bolestima današnjice. O tome kakav će biti sastav i funkcionalnost mikrobiote ovisit će uvelike životni stil pojedinca a s druge strane karakteristike crijevnog mikrobiote mogu utjecati na ponašanje, sitost, raspoloženje, imunitet i različite druge čimbenika s učinkom na zdravlje pojedinca. U konačnici je cilj integriranje spoznaja individualne mikrobiote u neki oblik personalizirane zdravstvene skrbi za oboljele od debljine.

## Literatura:

1. Štimac, D. i suradnici. Debljina – klinički pristup. Medicinska Naklada: Zagreb. 2017.
2. Tuohy KM, Conterno L, Gasperotti M, Viola R. Up-regulating the human intestinal microbiome using whole plant foods, polyphenols, and/or fiber. *J Agric Food Chem.* 2012;60(36):8776-8782.
3. Sanmiguel C, Gupta A, Mayer EA. Gut Microbiome and Obesity: A Plausible Explanation for Obesity. *Current Obesity Reports.* 2015 Apr 9;4(2):250–61.
4. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen YY ., Keilbaugh SA, et al. Linking Long-Term Dietary Patterns with Gut Microbial Enterotypes. *Science.* 2011 Sep 1;334(6052):105–8.
5. Tsai F, Coyle WJ. The microbiome and obesity: Is obesity linked to our gut flora? *Current Gastroenterology Reports.* 2009 Jul 19;11(4):307–13
6. Possemiers S, Bolca S, Verstraete W, Heyerick A. The intestinal microbiome: A separate organ inside the body with the metabolic potential to influence the bioactivity of botanicals. *Fitoterapia.* 2011 Jan;82(1):53–66.
7. Wikoff WR, Anfora AT, Liu J, Schultz PG, Lesley SA, Peters EC, et al. Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalian blood metabolites. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America [Internet].* 2009;106(10):3698–703.
8. Patterson E, Ryan PM, Cryan JF, Dinan TG, Ross RP, Fitzgerald GF, et al. Gut microbiota, obesity and diabetes. *Postgraduate Medical Journal [Internet].* 2016 Feb 24;92(1087):286–300.
9. Sleator RD. The human superorganism - of microbes and men. *Medical hypotheses [Internet].* 2010;74(2):214–5.
10. Santacruz A, Collado MC, García-Valdés L, Segura MT, Martín-Lagos JA, Anjos T, et al. Gut microbiota composition is associated with body weight, weight gain and biochemical parameters in pregnant women. *British Journal of Nutrition.* 2010 Mar 8;104(1):83–92.
11. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature.* 2011 Apr 20;473(7346):174–80.

12. Li Z, Ji GE. Ginseng and obesity. *Journal of Ginseng Research* [Internet]. 2018 Jan;42(1):1–8.
13. O’Keefe SJD, Li JV, Lahti L, Ou J, Carbonero F, Mohammed K, et al. Fat, fibre and cancer risk in African Americans and rural Africans. *Nature Communications* [Internet]. 2015 Apr 28;6(1).
14. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* [Internet]. 2013 Dec 11;505(7484):559–63.
15. Davis HC. Can the gastrointestinal microbiota be modulated by dietary fibre to treat obesity? *Irish Journal of Medical Science (1971 -)* [Internet]. 2017 Oct 16 [cited 2019 Nov 17];187(2):393–402.
16. Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, Prifti E, Hildebrand F, Falony G, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature* [Internet]. 2013 Aug;500(7464):541–6.
17. Menni C, Jackson MA, Pallister T, Steves CJ, Spector TD, Valdes AM. Gut microbiome diversity and high-fibre intake are related to lower long-term weight gain. *International Journal of Obesity* [Internet]. 2017 Mar 13;41(7):1099–105.
18. David LA, Materna AC, Friedman J, Campos-Baptista MI, Blackburn MC, Perrotta A, et al. Host lifestyle affects human microbiota on daily timescales. *Genome Biology* [Internet]. 2014;15(7):R89.
19. Franco-de-Moraes AC, de Almeida-Pititto B, da Rocha Fernandes G, Gomes EP, da Costa Pereira A, Ferreira SRG. Worse inflammatory profile in omnivores than in vegetarians associates with the gut microbiota composition. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2017 Aug 15;9(1).
20. Grootaert C, Van de Wiele T, Van Roosbroeck I, Possemiers S, Vercoutter-Edouart AS, Verstraete W, et al. Bacterial monocultures, propionate, butyrate and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> modulate the expression, secretion and structure of the fasting-induced adipose factor in gut epithelial cell lines. *Environmental Microbiology*. 2011 Apr 25;13(7):1778–89.
21. Jumpertz R, Le DS, Turnbaugh PJ, Trinidad C, Bogardus C, Gordon JI, et al. Energy-balance studies reveal associations between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2011 May 4;94(1):58–65.
22. De Filippis F, Pellegrini N, Vannini L, Jeffery IB, La Stora A, Laghi L, et al. High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome. *Gut*. 2015 Sep 28;65(11):1812–21.

23. Liszt K, Zwielehner J, Handschur M, Hippe B, Thaler R, Haslberger AG. Characterization of bacteria, clostridia and Bacteroides in faeces of vegetarians using qPCR and PCR-DGGE fingerprinting. *Annals of Nutrition & Metabolism* [Internet]. 2009 [cited 2023 Sep 18];54(4):253–7.
24. Jumpertz R, Le DS, Turnbaugh PJ, Trinidad C, Bogardus C, Gordon JI, et al. Energy-balance studies reveal associations between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2011 May 4;94(1):58–65.
25. Cunningham AL, Stephens JW, Harris DA. A review on gut microbiota: a central factor in the pathophysiology of obesity. *Lipids in Health and Disease*. 2021 Jul 7;20(1).
26. Daïen CI, Pinget GV, Tan JK, Macia L. Detrimental Impact of Microbiota-Accessible Carbohydrate-Deprived Diet on Gut and Immune Homeostasis: An Overview. *Frontiers in Immunology*. 2017 May 12;8.
27. Han M, Wang C, Liu P, Li D, Li Y, Ma X. Dietary Fiber Gap and Host Gut Microbiota. *Protein & Peptide Letters*. 2017 May 10;24(5):388–96.
28. Freeland KR, Wilson C, Wolever TMS. Adaptation of colonic fermentation and glucagon-like peptide-1 secretion with increased wheat fibre intake for 1 year in hyperinsulinaemic human subjects. *British Journal of Nutrition*. 2009 Aug 7;103(1):82–90.
29. Hippe B, Zwielehner J, Liszt K, Lassl C, Unger F, Haslberger AG. Quantification of butyryl CoA:acetate CoA-transferase genes reveals different butyrate production capacity in individuals according to diet and age. *FEMS Microbiology Letters*. 2011 Jan 17;316(2):130–5.
30. Foerster J, Maskarinec G, Reichardt N, Tett A, Narbad A, Blaut M, et al. The Influence of Whole Grain Products and Red Meat on Intestinal Microbiota Composition in Normal Weight Adults: A Randomized Crossover Intervention Trial. Wong V, editor. *PLoS ONE*. 2014 Oct 9;9(10):e109606.
31. Conlon M, Bird A. The Impact of Diet and Lifestyle on Gut Microbiota and Human Health. *Nutrients* [Internet]. 2014 Dec 24;7(1):17–44.
32. Cotillard A, Kennedy SP, Kong LC, Prifti E, Pons N, Le Chatelier E, et al. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature* [Internet]. 2013 Aug 1;500(7464):585–8.
33. Walter J, Martínez I, Rose DJ. Holobiont nutrition. *Gut Microbes*. 2013 Jul 12;4(4):340–6.
34. Karl JP, Saltzman E. The Role of Whole Grains in Body Weight Regulation<sup>12</sup>. *Advances in Nutrition* [Internet]. 2012 Sep 6 [cited 2020 Mar 8];3(5):697–707.



35. Martínez I, Lattimer JM, Hubach KL, Case JA, Yang J, Weber CG, et al. Gut microbiome composition is linked to whole grain-induced immunological improvements. *The ISME Journal*. 2012 Oct 4;7(2):269–80.
36. Jardon KM, Canfora EE, Goossens GH, Blaak EE. Dietary macronutrients and the gut microbiome: a precision nutrition approach to improve cardiometabolic health. *Gut* [Internet]. 2022 Feb 8;gutjnl-2020-323715.
37. Glick-Bauer M, Yeh MC. The Health Advantage of a Vegan Diet: Exploring the Gut Microbiota Connection. *Nutrients*. 2014 Oct 31;6(11):4822–38.
38. Tuohy K, Gougoulas C, Shen Q, Walton G, Fava F, Ramnani P. Studying the Human Gut Microbiota in the Trans-Omics Era - Focus on Metagenomics and Metabonomics. *Current Pharmaceutical Design*. 2009 May 1;15(13):1415–27.
39. Frost GS, Walton GE, Swann JR, Psichas A, Costabile A, Johnson LP, et al. Impacts of Plant-Based Foods in Ancestral Hominin Diets on the Metabolism and Function of Gut Microbiota In Vitro. *mBio*. 2014 May 20;5(3).
40. Ryan KK, Seeley RJ. Food as a Hormone. *Science (New York, NY)* [Internet]. 2013 Feb 22 [cited 2020 Apr 1];339(6122):918–9.
41. Tuohy KM, Conterno L, Gasperotti M, Viola R. Up-regulating the Human Intestinal Microbiome Using Whole Plant Foods, Polyphenols, and/or Fiber. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2012 Jun 12;60(36):8776–82.
42. Kang C, Wang B, Kaliannan K, Wang X, Lang H, Hui S, et al. Gut Microbiota Mediates the Protective Effects of Dietary Capsaicin against Chronic Low-Grade Inflammation and Associated Obesity Induced by High-Fat Diet. Godoy-Vitorino F, Dominguez Bello MG, editors. *mBio*. 2017 Jul 5;8(3).
43. Fernando W, Hill J, Zello G, Tyler R, Dahl W, Van Kessel A. Diets supplemented with chickpea or its main oligosaccharide component raffinose modify faecal microbial composition in healthy adults. *Beneficial Microbes*. 2010 Jun;1(2):197–207.
44. Tap J, Furet JP, Bensaada M, Philippe C, Roth H, Rabot S, et al. Gut microbiota richness promotes its stability upon increased dietary fibre intake in healthy adults. *Environmental Microbiology*. 2015 Sep 3;17(12):4954–64.
45. Thompson SV, Hannon BA, An R, Holscher HD. Effects of isolated soluble fiber supplementation on body weight, glycemia, and insulinemia in adults with overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2017 Nov 1;106(6):1514–28.

46. Huwiler VV, Schönenberger KA, Segesser von Brunegg A, Reber E, Mühlebach S, Stanga Z, et al. Prolonged Isolated Soluble Dietary Fibre Supplementation in Overweight and Obese Patients: A Systematic Review with Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Nutrients* [Internet]. 2022 Jan 1;14(13):2627.
47. Jovanovski E, Mazhar N, Komishon A, Khayyat R, Li D, Blanco Mejia S, et al. Effect of viscous fiber supplementation on obesity indicators in individuals consuming calorie-restricted diets: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *European Journal of Nutrition* [Internet]. 2020 Mar 20.
48. Papanthanasopoulos A, Camilleri M. Dietary Fiber Supplements: Effects in Obesity and Metabolic Syndrome and Relationship to Gastrointestinal Functions. *Gastroenterology*. 2010 Jan;138(1):65-72.e2.
49. Million M, Angelakis E, Paul M, Armougom F, Leibovici L, Raoult D. Comparative meta-analysis of the effect of *Lactobacillus* species on weight gain in humans and animals. *Microbial Pathogenesis*. 2012 Aug;53(2):100–8.
50. Million M, Raoult D. Publication biases in probiotics. *European Journal of Epidemiology* [Internet]. 2012 Nov 1 [cited 2021 Nov 29];27(11):885–6.
51. Borgeraas H, Johnson LK, Skattebu J, Hertel JK, Hjelmsaeth J. Effects of probiotics on body weight, body mass index, fat mass and fat percentage in subjects with overweight or obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obesity Reviews*. 2017 Oct 18;19(2):219–32.
52. Kadooka Y, Sato M, Imaizumi K, Ogawa A, Ikuyama K, Akai Y, et al. Regulation of abdominal adiposity by probiotics (*Lactobacillus gasseri* SBT2055) in adults with obese tendencies in a randomized controlled trial. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2010 Mar 10;64(6):636–43.
53. Nicolucci AC, Hume MP, Martínez I, Mayengbam S, Walter J, Reimer RA. Prebiotics Reduce Body Fat and Alter Intestinal Microbiota in Children Who Are Overweight or With Obesity. *Gastroenterology*. 2017 Sep;153(3):711–22.
54. Abrams SA, Griffin IJ, Hawthorne KM, Ellis KJ. Effect of Prebiotic Supplementation and Calcium Intake on Body Mass Index. *The Journal of Pediatrics*. 2007 Sep;151(3):293–8.

55. Dewulf EM, Cani PD, Claus SP, Fuentes S, Puylaert PG, Neyrinck AM, et al. Insight into the prebiotic concept: lessons from an exploratory, double blind intervention study with inulin-type fructans in obese women. *Gut*. 2012 Nov 7;62(8):1112–21.
56. Delzenne NM, Neyrinck AM, Cani PD. Gut microbiota and metabolic disorders: how prebiotic can work? *British Journal of Nutrition*. 2013 Jan 29;109(S2):S81–5.
57. Roberfroid M, Gibson GR, Hoyles L, McCartney AL, Rastall R, Rowland I, et al. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *British Journal of Nutrition*. 2010 Aug;104(S2):S1–63.
58. Vendrame S, Guglielmetti S, Riso P, Arioli S, Klimis-Zacas D, Porrini M. Six-Week Consumption of a Wild Blueberry Powder Drink Increases Bifidobacteria in the Human Gut. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2011 Dec 28;59(24):12815–20.
59. Shinohara K, Ohashi Y, Kawasumi K, Terada A, Fujisawa T. Effect of apple intake on fecal microbiota and metabolites in humans. *Anaerobe*. 2010 Oct;16(5):510–5.
60. Drasar BS, Jenkins DJ. Bacteria, diet, and large bowel cancer. *The American Journal of Clinical Nutrition* [Internet]. 1976 Dec 1 [cited 2023 Sep 18];29(12):1410–6.
61. Mitsou EK, Kougia E, Nomikos T, Yannakoulia M, Mountzouris KC, Kyriacou A. Effect of banana consumption on faecal microbiota: A randomised, controlled trial. *Anaerobe* [Internet]. 2011 [cited 2023 Sep 19];17(6):384–7.
62. Jin JS, Touyama M, Hisada T, Benno Y. Effects of green tea consumption on human fecal microbiota with special reference to Bifidobacterium species. *Microbiology and Immunology*. 2012 Oct 23;56(11):729–39.
63. Jaquet M, Rochat I, Moulin J, Cavin C, Bibiloni R. Impact of coffee consumption on the gut microbiota: a human volunteer study. *International Journal of Food Microbiology* [Internet]. 2009 Mar 31;130(2):117–21.
64. Budryn G, Pałecz B, Rachwał-Rosiak D, Oracz J, Zaczyńska D, Belica S, et al. Effect of inclusion of hydroxycinnamic and chlorogenic acids from green coffee bean in  $\beta$ -cyclodextrin on their interactions with whey, egg white and soy protein isolates. *Food Chemistry* [Internet]. 2015 Feb 1 [cited 2023 Sep 19];168:276–87.
65. Felberg I, Farah A, Monteiro MC, Godoy RL de O, Pacheco S, Calado V, et al. Effect of simultaneous consumption of soymilk and coffee on the urinary excretion of isoflavones,

chlorogenic acids and metabolites in healthy adults. *Journal of Functional Foods*. 2015 Dec;19:688–99.

66. Marchesi JR, Adams DH, Fava F, Hermes GDA, Hirschfield GM, Hold G, et al. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier. *Gut* [Internet]. 2015 Sep 2;65(2):330–9.

67. Hidalgo M, Oruna-Concha MJ, Kolida S, Walton GE, Kallithraka S, Spencer JPE, et al. Metabolism of Anthocyanins by Human Gut Microflora and Their Influence on Gut Bacterial Growth. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2012 Apr 4;60(15):3882–90.

68. Scalbert A, Williamson G. Dietary Intake and Bioavailability of Polyphenols. *The Journal of Nutrition*. 2000 Aug 1;130(8):2073S2085S.

69. Bertola ML, Rimm EB, Mukamal KJ, Hu FB, Willett WC, Cassidy A. Dietary flavonoid intake and weight maintenance: three prospective cohorts of 124 086 US men and women followed for up to 24 years. *BMJ*. 2016 Jan 28;i17.

70. Arora T, Sharma R, Frost G. Propionate. Anti-obesity and satiety enhancing factor? *Appetite*. 2011 Apr;56(2):511–5.

71. Meijer K, de Vos P, Priebe MG. Butyrate and other short-chain fatty acids as modulators of immunity: what relevance for health? *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* [Internet]. 2010 Nov 1;13(6):715–21.

72. Duncan SH, Belenguer A, Holtrop G, Johnstone AM, Flint HJ, Lobley GE. Reduced Dietary Intake of Carbohydrates by Obese Subjects Results in Decreased Concentrations of Butyrate and Butyrate-Producing Bacteria in Feces. *Applied and Environmental Microbiology*. 2006 Dec 22;73(4):1073–8.

73. Kovatcheva-Datchary P, Nilsson A, Akrami R, Lee Y, De Vadder F, Arora T, et al. Dietary Fiber-Induced Improvement in Glucose Metabolism Is Associated with Increased Abundance of *Prevotella*. *Cell Metabolism*. 2015 Dec;22(6):971–82.

74. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [Internet]. 2010 Aug 2;107(33):14691–6.

75. Chen T, Long W, Zhang C, Liu S, Zhao L, Hamaker BR. Fiber-utilizing capacity varies in *Prevotella*- versus *Bacteroides*-dominated gut microbiota. *Scientific Reports*. 2017 Jun 1;7(1).

76. Wu GD, Compher C, Chen EZ, Smith SA, Shah RD, Bittinger K, et al. Comparative metabolomics in vegans and omnivores reveal constraints on diet-dependent gut microbiota metabolite production. *Gut*. 2014 Nov 26;65(1):63–72.

77. Fechner A, Fenske K, Jahreis G. Effects of legume kernel fibres and citrus fibre on putative risk factors for colorectal cancer: a randomised, double-blind, crossover human intervention trial. *Nutrition Journal*. 2013 Jul 16;12(1).
78. Sonnenburg Erica D, Sonnenburg Justin L. Starving our Microbial Self: The Deleterious Consequences of a Diet Deficient in Microbiota-Accessible Carbohydrates. *Cell Metabolism*. 2014 Nov;20(5):779–86.
79. Song SJ, Lauber C, Costello EK, Lozupone CA, Humphrey G, Berg-Lyons D, et al. Cohabiting family members share microbiota with one another and with their dogs. *eLife*. 2013 Apr 16;2.
80. Lax S, Smith DP, Hampton-Marcell J, Owens SM, Handley KM, Scott NM, et al. Longitudinal analysis of microbial interaction between humans and the indoor environment. *Science* [Internet]. 2014 Aug 29;345(6200):1048–52.
81. Christakis NA, Fowler JH. The Spread of Obesity in a Large Social Network over 32 Years. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2007 Jul 26;357(4):370–9.
82. Kaplan LM, Brancale J. Eat Well, or Get Roommates Who Do. *Cell Host & Microbe*. 2017 Feb;21(2):123–5.
83. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, Salojärvi J, Kootte RS, Bartelsman JFWM, et al. Transfer of Intestinal Microbiota From Lean Donors Increases Insulin Sensitivity in Individuals With Metabolic Syndrome. *Gastroenterology*. 2012 Oct;143(4):913-916.e7.
84. Walker AW, Parkhill J. Fighting Obesity with Bacteria. *Science* [Internet]. 2013 Sep 5;341(6150):1069–70.
85. Riley LW, Raphael E, Faerstein E. Obesity in the United States – Dysbiosis from Exposure to Low-Dose Antibiotics? *Frontiers in Public Health* [Internet]. 2013;1.
86. Done HY, Venkatesan AK, Halden RU. Does the Recent Growth of Aquaculture Create Antibiotic Resistance Threats Different from those Associated with Land Animal Production in Agriculture? *The AAPS Journal* [Internet]. 2015 Feb 21;17(3):513–24.
87. Done HY, Halden RU. Reconnaissance of 47 antibiotics and associated microbial risks in seafood sold in the United States. *Journal of Hazardous Materials* [Internet]. 2015 Jan [cited 2019 Oct 28];282:10–7.
88. Jakobsson HE, Jernberg C, Andersson AF, Sjölund-Karlsson M, Jansson JK, Engstrand L. Short-Term Antibiotic Treatment Has Differing Long-Term Impacts on the Human Throat and Gut Microbiome. Ratner AJ, editor. *PLoS ONE*. 2010 Mar 24;5(3):e9836.

89. Rasmussen SH, Shrestha S, Bjerregaard LG, Ängquist LH, Baker JL, Jess T, et al. Antibiotic exposure in early life and childhood overweight and obesity: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2018 Feb 25;20(6):1508–14.
90. Shao X, Ding X, Wang B, Li L, An X, Yao Q, et al. Antibiotic Exposure in Early Life Increases Risk of Childhood Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Endocrinology*. 2017 Jul 20;8.
91. Thuny F, Richet H, Casalta JP, Angelakis E, Habib G, Raoult D. Vancomycin Treatment of Infective Endocarditis Is Linked with Recently Acquired Obesity. Bereswill S, editor. *PLoS ONE*. 2010 Feb 10;5(2):e9074.
92. Haight TH, Pierce WE. Effect of Prolonged Antibiotic Administration on the Weight of Healthy Young Males. *The Journal of Nutrition*. 1955 May 1;56(1):151–61.
93. Pihl AF, Fonvig CE, Stjernholm T, Hansen T, Pedersen O, Holm JC. The Role of the Gut Microbiota in Childhood Obesity. *Childhood Obesity*. 2016 Aug;12(4):292–9.
94. Dominguez-Bello MG, De Jesus-Laboy KM, Shen N, Cox LM, Amir A, Gonzalez A, et al. Partial restoration of the microbiota of cesarean-born infants via vaginal microbial transfer. *Nature Medicine*. 2016 Feb 1;22(3):250–3.
95. Yan J, Liu L, Zhu Y, Huang G, Wang PP. The association between breastfeeding and childhood obesity: a meta-analysis. *BMC Public Health [Internet]*. 2014 Dec;14(1).
96. Korpela K, Salonen A, Virta LJ, Kekkonen RA, de Vos WM. Association of Early-Life Antibiotic Use and Protective Effects of Breastfeeding: Role of the Intestinal Microbiota. *JAMA pediatrics [Internet]*. 2016 Aug 1;170(8):750–7.
97. Griffin JS, Lu N, Sangwan N, Li A, Dsouza M, Stumpf AJ, et al. Microbial diversity in an intensively managed landscape is structured by landscape connectivity. *FEMS Microbiology Ecology*. 2017 Sep 18;93(10).
98. Higgins JA. Resistant Starch and Energy Balance: Impact on Weight Loss and Maintenance. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2014 Jan;54(9):1158–66.
99. Bojarczuk A, Skąpska S, Mousavi Khaneghah A, Marszałek K. Health benefits of resistant starch: A review of the literature. *Journal of Functional Foods*. 2022 Jun;93:105094.
100. Bié J, Sepodes B, Fernandes PCB, Ribeiro MHL. Polyphenols in Health and Disease: Gut Microbiota, Bioaccessibility, and Bioavailability. *Compounds*. 2023 Jan 5;3(1):40–72.
101. Catalkaya G, Venema K, Lucini L, Rocchetti G, Delmas D, Daglia M, et al. Interaction of dietary polyphenols and gut microbiota: Microbial metabolism of polyphenols, influence on the gut microbiota, and implications on host health. *Food Frontiers*. 2020 Jun 22.

102. Rodríguez-Daza MC, Pulido-Mateos EC, Lupien-Meilleur J, Guyonnet D, Desjardins Y, Roy D. Polyphenol-Mediated Gut Microbiota Modulation: Toward Prebiotics and Further. *Frontiers in Nutrition*. 2021 Jun 28;8.
103. Ma J, Zheng Y, Tang W, Yan W, Nie H, Fang J, et al. Dietary polyphenols in lipid metabolism: A role of gut microbiome. *Animal Nutrition* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2023 Sep 19];6(4):404–9.
104. Kumar Singh A, Cabral C, Kumar R, Ganguly R, Kumar Rana H, Gupta A, et al. Beneficial Effects of Dietary Polyphenols on Gut Microbiota and Strategies to Improve Delivery Efficiency. *Nutrients* [Internet]. 2019 Sep 13;11(9).
105. Edwards CA, Havlik J, Cong W, Mullen W, Preston T, Morrison DJ, et al. Polyphenols and health: Interactions between fibre, plant polyphenols and the gut microbiota. *Nutrition Bulletin*. 2017 Nov 10;42(4):356–60.
106. Bié J, Sepodes B, Fernandes PCB, Ribeiro MHL. Polyphenols in Health and Disease: Gut Microbiota, Bioaccessibility, and Bioavailability. *Compounds*. 2023 Jan 5;3(1):40–72.
107. Corrêa TAF, Rogero MM, Hassimotto NMA, Lajolo FM. The Two-Way Polyphenols-Microbiota Interactions and Their Effects on Obesity and Related Metabolic Diseases. *Frontiers in Nutrition*. 2019 Dec 20;6.
108. Li WW. *Eat to beat disease : the new science of how the body can heal itself*. New York: Grand Central Life & Style; 2019.
109. Aoun A, Darwish F, Hamod N. The Influence of the Gut Microbiome on Obesity in Adults and the Role of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics for Weight Loss. *Preventive Nutrition and Food Science* [Internet]. 2020 Jun 30;25(2):113–23.
110. Genta S, Cabrera W, Habib N, Pons J, Carillo IM, Grau A, et al. Yacon syrup: Beneficial effects on obesity and insulin resistance in humans. *Clinical Nutrition*. 2009 Apr;28(2):182–7.
111. Gložinić M. Unos probiotika putem prehrane i dodataka prehrani te povezanost sa statusom uhranjenosti [Internet]. *repozitorij.ptfos.hr*. 2020 [cited 2023 Sep 19].
112. Gong J, Shen Y, Zhang H, Cao M, Guo M, He J, et al. Gut Microbiota Characteristics of People with Obesity by Meta-Analysis of Existing Datasets. *Nutrients*. 2022 Jul 21;14(14):2993.
113. Costa Santos GG, Nunes Filho JCC, Oliveira Nunes MP. Effects of the use of prebiotics in the treatment of obesity. *Advances in Obesity, Weight Management & Control* [Internet]. 2022 Mar 8 [cited 2023 Sep 19];12(2):38–43.

114. Kellow NJ, Coughlan MT, Reid CM. Metabolic benefits of dietary prebiotics in human subjects: a systematic review of randomised controlled trials. *British Journal of Nutrition*. 2013 Nov 13;111(7):1147–61.
115. da Silva Borges D, Fernandes R, Thives Mello A, da Silva Fontoura E, Soares dos Santos AR, Santos de Moraes Trindade EB. Prebiotics may reduce serum concentrations of C-reactive protein and ghrelin in overweight and obese adults: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition Reviews*. 2019 Sep 5.
116. Klancic T, Reimer RA. Gut Microbiota and Obesity: Impact of Antibiotics and Prebiotics and Potential for Musculoskeletal Health. *Journal of Sport and Health Science*. 2019 May.
117. Wiciński M, Gębalski J, Gołębiowski J, Malinowski B. Probiotics for the Treatment of Overweight and Obesity in Humans—A Review of Clinical Trials. *Microorganisms* [Internet]. 2020 Jul 29;8(8).
118. Green M, Arora K, Prakash S. Microbial Medicine: Prebiotic and Probiotic Functional Foods to Target Obesity and Metabolic Syndrome. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020 Apr 21;21(8):2890.
119. Sugizaki C, Naves M. Potential Prebiotic Properties of Nuts and Edible Seeds and Their Relationship to Obesity. *Nutrients*. 2018 Nov 3;10(11):1645.
120. Megur A, Daliri EBM, Baltriukienė D, Burokas A. Prebiotics as a Tool for the Prevention and Treatment of Obesity and Diabetes: Classification and Ability to Modulate the Gut Microbiota. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2022 May 29 [cited 2023 Feb 10];23(11):6097.
121. Brusaferrro A, Cozzali R, Orabona C, Biscarini A, Farinelli E, Cavalli E, et al. Is It Time to Use Probiotics to Prevent or Treat Obesity? *Nutrients*. 2018 Nov 1;10(11):1613.
122. Mazloom K, Siddiqi I, Covasa M. Probiotics: How Effective Are They in the Fight against Obesity? *Nutrients* [Internet]. 2019 Jan 24;11(2).
123. Keenan MJ, Zhou J, Hegsted M, Pelkman C, Durham HA, Coulon DB, et al. Role of Resistant Starch in Improving Gut Health, Adiposity, and Insulin Resistance. *Advances in Nutrition* [Internet]. 2015 Mar 1;6(2):198–205.
124. Sudhakaran M, Doseff AI. The Targeted Impact of Flavones on Obesity-Induced Inflammation and the Potential Synergistic Role in Cancer and the Gut Microbiota. *Molecules*. 2020 May 27;25(11):2477.



125. Ochoa-Repáraz J, Kasper LH. The Second Brain: Is the Gut Microbiota a Link Between Obesity and Central Nervous System Disorders? *Current Obesity Reports*. 2016 Feb 11;5(1):51–64.
126. Yang BG, Hur KY, Lee MS. Alterations in Gut Microbiota and Immunity by Dietary Fat. *Yonsei Medical Journal*. 2017;58(6):1083.
127. Liu H, Wang J, He T, Becker S, Zhang G, Li D, et al. Butyrate: A Double-Edged Sword for Health? *Advances in Nutrition [Internet]*. 2018 Jan 1;9(1):21–9.
128. Hernández, Canfora, Jocken, Blaak. The Short-Chain Fatty Acid Acetate in Body Weight Control and Insulin Sensitivity. *Nutrients*. 2019 Aug 18;11(8):1943.
129. 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*. 2019 Oct 18;11(10):2512.
130. Lau E, Carvalho D, Pina-Vaz C, Barbosa JA, Freitas P. Beyond gut microbiota: understanding obesity and type 2 diabetes. *HORMONES*. 2015 Jun 15;
131. Lee AH, Manly A, Dong TS, Dong TS. Leveraging the Microbiome for Obesity: Moving From Form to Function. *Frontiers in Endocrinology [Internet]*. 2022 Jul 1 [cited 2022 Oct 22];13.
132. Medanić D, Pucarín-Cvetković J. PRETILOST – JAVNOZDRAVSTVENI PROBLEM I IZAZOV. *Acta medica Croatica : Časopis Akademije medicinskih znanosti Hrvatske [Internet]*. 2012;66(5):347–54.
133. Ismail HM, Evans-Molina C. Does the Gut Microbiome Play a Role in Obesity in Type 1 Diabetes? Unanswered Questions and Review of the Literature. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2022 Jul 8;12.
134. Springer M, Moco S. Resveratrol and Its Human Metabolites—Effects on Metabolic Health and Obesity. *Nutrients [Internet]*. 2019 Jan 11;11(1):143.
135. Cheng Z, Zhang L, Yang L, Chu H. The critical role of gut microbiota in obesity. *Frontiers in Endocrinology [Internet]*. 2022 Oct 20 [cited 2022 Dec 20];13.
136. Caroline P, Oriá RB, Maria Elena Crespo-Lopez, Jacqueline Isaura Alvarez-Leite. Obesity: More Than an Inflammatory, an Infectious Disease? *Frontiers in Immunology [Internet]*. 2020 Jan 14 [cited 2023 Sep 19];10.
137. Boulangé CL, Neves AL, Chilloux J, Nicholson JK, Dumas ME. Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease. *Genome Medicine*. 2016 Apr 20;8(1).

138. Pérez-Burillo S, Navajas-Porras B, López-Maldonado A, Hinojosa-Nogueira D, Pastoriza S, Rufián-Henares JÁ. Green Tea and Its Relation to Human Gut Microbiome. *Molecules*. 2021 Jun 26;26(13):3907.
139. Machate DJ, Figueiredo PS, Marcelino G, Guimarães R de CA, Hiane PA, Bogo D, et al. Fatty Acid Diets: Regulation of Gut Microbiota Composition and Obesity and Its Related Metabolic Dysbiosis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020 Jun 8;21(11):4093.
140. Sanmiguel C, Gupta A, Mayer EA. Gut Microbiome and Obesity: A Plausible Explanation for Obesity. *Current Obesity Reports*. 2015 Apr 9;4(2):250–61.
141. Overby HB, Ferguson JF. Gut Microbiota-Derived Short-Chain Fatty Acids Facilitate Microbiota:Host Cross talk and Modulate Obesity and Hypertension. *Current Hypertension Reports*. 2021 Feb;23(2).
142. Moser B, Milligan MA, Dao MC. The microbiota-gut-brain axis: clinical applications in obesity and type 2 diabetes. *Revista de investigacion clinica*. 2022 Dec 16;74(6).
143. Wei YX, Zheng KY, Wang YG. Gut microbiota-derived metabolites as key mucosal barrier modulators in obesity. *World Journal of Gastroenterology*. 2021 Sep 7;27(33):5555–65.
144. Nishida A, Ando Y, Kimura I, Miyamoto J. Involvement of Gut Microbial Metabolites Derived from Diet on Host Energy Homeostasis. *International Journal of Molecular Sciences [Internet]*. 2022 May 16 [cited 2023 Sep 19];23(10):5562.
145. Hamamah S, Hajnal A, Covasa M. Impact of Nutrition, Microbiota Transplant and Weight Loss Surgery on Dopaminergic Alterations in Parkinson’s Disease and Obesity. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022 Jul 6;23(14):7503.
146. Frank J, Gupta A, Osadchiy V, Mayer EA. Brain–Gut–Microbiome Interactions and Intermittent Fasting in Obesity. *Nutrients*. 2021 Feb 10;13(2):584.
147. Biesiekierski JR, Jalanka J, Staudacher HM. Can Gut Microbiota Composition Predict Response to Dietary Treatments? *Nutrients*. 2019 May 22;11(5):1134.
148. Lafortuna CL. Clinical functional behavioural and epigenomic biomarkers of obesity. *Frontiers in Bioscience*. 2017;22(10):1655–81.
149. Wu D, Wang H, Xie L, Hu F. Cross-Talk Between Gut Microbiota and Adipose Tissues in Obesity and Related Metabolic Diseases. *Frontiers in Endocrinology*. 2022 Jul 5;13.
150. Christensen L, Roager HM, Astrup A, Hjorth MF. Microbial enterotypes in personalized nutrition and obesity management. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2018 Sep 18;108(4):645–51.

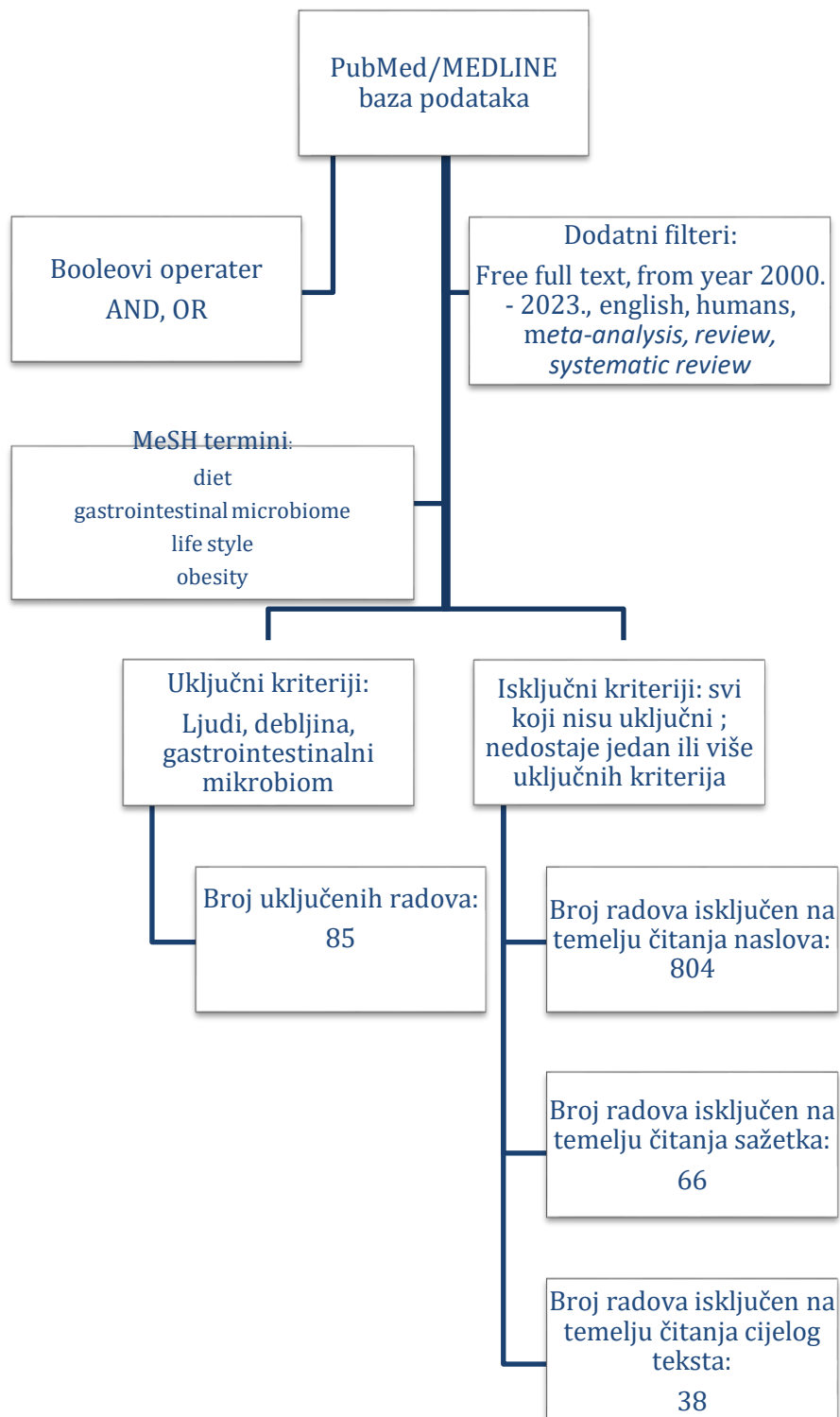
151. Baothman OA, Zamzami MA, Taher I, Abubaker J, Abu-Farha M. The role of Gut Microbiota in the development of obesity and Diabetes. *Lipids in Health and Disease* [Internet]. 2016 Jun 18;15(1).
152. Castro-Barquero S, Lamuela-Raventós R, Doménech M, Estruch R. Relationship between Mediterranean Dietary Polyphenol Intake and Obesity. *Nutrients*. 2018 Oct 17;10(10):1523.
153. Vetrani C, Di Nisio A, Paschou SA, Barrea L, Muscogiuri G, Graziadio C, et al. From Gut Microbiota through Low-Grade Inflammation to Obesity: Key Players and Potential Targets. *Nutrients*. 2022 May 18;14(10):2103.
154. Cuevas-Sierra A, Ramos-Lopez O, Riezu-Boj JI, Milagro FI, Martinez JA. Diet, Gut Microbiota, and Obesity: Links with Host Genetics and Epigenetics and Potential Applications. *Advances in Nutrition* [Internet]. 2019 Jan 1;10(suppl\_1):S17–30.
155. Forte N, Fernández-Rilo AC, Palomba L, Di Marzo V, Cristino L. Obesity Affects the Microbiota–Gut–Brain Axis and the Regulation Thereof by Endocannabinoids and Related Mediators. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020 Feb 25;21(5):1554.
156. Zivana Puljiz, Marko Kumric, Josip Vrdoljak, Martinovic D, Tina Ticinovic Kurir, Marin Ozren Krnic, et al. Obesity, Gut Microbiota, and Metabolome: From Pathophysiology to Nutritional Interventions. 2023 May 9 [cited 2023 Jun 8];15(10):2236–6.
157. Gong J, Shen Y, Zhang H, Cao M, Guo M, He J, et al. Gut Microbiota Characteristics of People with Obesity by Meta-Analysis of Existing Datasets. *Nutrients*. 2022 Jul 21;14(14):2993.
158. Bibbò S, Ianiro G, Giorgio V, Scaldaferrì F, Masucci L, Gasbarrini A, et al. The role of diet on gut microbiota composition. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* [Internet]. 2016 Nov 1;20(22):4742–9.
159. Geng J, Ni Q, Sun W, Li L, Feng X. The links between gut microbiota and obesity and obesity related diseases. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2022 Mar;147:112678.
160. Nehra V, Allen JM, Mailing LJ, Kashyap PC, Woods JA. Gut Microbiota: Modulation of Host Physiology in Obesity. *Physiology*. 2016 Sep;31(5):327–35.
161. Lee TH, Yau S. From Obesity to Hippocampal Neurodegeneration: Pathogenesis and Non-Pharmacological Interventions. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020 Dec 28;22(1):201.
162. Magne F, Gotteland M, Gauthier L, Zazueta A, Poeso S, Navarrete P, et al. The Firmicutes/Bacteroidetes Ratio: A Relevant Marker of Gut Dysbiosis in Obese Patients? *Nutrients* [Internet]. 2020 May 19;12(5):1474.

163. Pezzino S, Sofia M, Greco LP, Litrico G, Filippello G, Sarv  I, et al. Microbiome Dysbiosis: A Pathological Mechanism at the Intersection of Obesity and Glaucoma. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023 Jan 6;24(2):1166.
164. Torp Austvoll C, Gallo V, Montag D. Health impact of the Anthropocene: the complex relationship between gut microbiota, epigenetics, and human health, using obesity as an example. *Global Health, Epidemiology and Genomics*. 2020;5.
165. Jian Z, Zeng L, Xu T, Sun S, Yan S, Zhao S, et al. The intestinal microbiome associated with lipid metabolism and obesity in humans and animals. *Journal of Applied Microbiology*. 2022 Nov 1;133(5):2915–30.
166. Liu BN, Liu XT, Liang ZH, Wang JH. Gut microbiota in obesity Manuscript source: Invited manuscript. *World J Gastroenterol [Internet]*. 2021;27(25):3837–50.
167. Wiechert M, Holzapfel C. Nutrition Concepts for the Treatment of Obesity in Adults. *Nutrients*. 2021 Dec 30;14(1):169.
168. Koleva P, Bridgman S, Kozyrskyj A. The Infant Gut Microbiome: Evidence for Obesity Risk and Dietary Intervention. *Nutrients*. 2015 Mar 31;7(4):2237–60.
169. Bliesner A, Eccles-Smith J, Bates C, Hayes O, Ho JY, Martins C, et al. Impact of Food-Based Weight Loss Interventions on Gut Microbiome in Individuals with Obesity: A Systematic Review. *Nutrients*. 2022 May 6;14(9):1953.
170. Roman -Pérez M, Bullich-Vilarrubias C, López-Almela I, Li bana-García R, Olivares M, Sanz Y. The Microbiota and the Gut–Brain Axis in Controlling Food Intake and Energy Homeostasis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021 May 29;22(11):5830.
171. Fuhri Snethlage CM, Nieuwdorp M, Hanssen NMJ. Faecal microbiota transplantation in endocrine diseases and obesity. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2021 May;35(3):101483.
172. Kang Y & Cai Y. Gut microbiota and obesity: implications for fecal microbiota transplantation therapy. *HORMONES*. 2017 Dec 26;13(3).
173. Bagheri S, Zolghadri S, Stanek A. Beneficial Effects of Anti-Inflammatory Diet in Modulating Gut Microbiota and Controlling Obesity. *Nutrients*. 2022 Sep 26;14(19):3985.
174. Sidhu SRK, Kok CW, Kunasegaran T, Ramadas A. Effect of Plant-Based Diets on Gut Microbiota: A Systematic Review of Interventional Studies. *Nutrients*. 2023 Mar 21;15(6):1510.
175. Murphy EA, Velazquez KT, Herbert KM. Influence of high-fat diet on gut microbiota. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2015 Sep;18(5):515–20.

176. Vallianou N, Dalamaga M, Stratigou T, Karampela I, Tsigalou C. Do Antibiotics Cause Obesity Through Long-term Alterations in the Gut Microbiome? A Review of Current Evidence. *Current Obesity Reports*. 2021 May 4;
177. Liauchonak I, Qorri B, Dawoud F, Riat Y, Szewczuk MR. Non-Nutritive Sweeteners and Their Implications on the Development of Metabolic Syndrome. *Nutrients* [Internet]. 2019 Mar 16 [cited 2020 Mar 16];11(3).
178. Conz A, Salmona M, Diomede L. Effect of Non-Nutritive Sweeteners on the Gut Microbiota. *Nutrients*. 2023 Apr 13;15(8):1869.
179. Hintikka JE, Ahtiainen JP, Permi P, Jalkanen S, Lehtonen M, Pekkala S. Aerobic exercise training and gut microbiome-associated metabolic shifts in women with overweight: a multi-omic study. *Scientific Reports* [Internet]. 2023 Jul 11;13(1):11228.
180. Mohajer N, Du CY, Checkcinco C, Blumberg B. Obesogens: How They Are Identified and Molecular Mechanisms Underlying Their Action. *Frontiers in Endocrinology*. 2021 Nov 25;12.
181. Carrera-Quintanar L, López Roa RI, Quintero-Fabián S, Sánchez-Sánchez MA, Vizmanos B, Ortuño-Sahagún D. Phytochemicals That Influence Gut Microbiota as Prophylactics and for the Treatment of Obesity and Inflammatory Diseases. *Mediators of Inflammation*. 2018;2018:1–18.
182. van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *The New England journal of medicine* [Internet]. 2013;368(5):407–15.
183. Modern Medicine May Not Be Doing Your Microbiome Any Favors [Internet]. NPR.org. Available from: <https://www.npr.org/2014/04/14/302899093/modern-medicine-may-not-be-doing-your-microbiome-any-favors>
184. Aydin S. Can Peptides and Gut Microbiota Be Involved in the Etiopathology of Obesity? *Obesity Surgery*. 2016 Oct 27;27(1):202–4.

## Privitak

Privitak A. Shematski prikaz pretrage podataka



## **Životopis**

Neven Kos rođen je u Sisku gdje je odrastao te završio srednju Ekonomsku školu Sisak. Tijekom odrastanja bavio se mnogim sportovima poput nogometa, rukometa, kuglanja i odbojke. Iz ljubavi prema tjelesnoj aktivnosti i sportu 2010. upisuje Kineziološki fakultet u Zagrebu. Po završetku integriranog preddiplomskog i diplomskog sveučilišnog studija na Kineziološkom fakultetu u Zagrebu, stekao je akademski naziv Magistar kineziologije u edukaciji i fitnessu. Vještine i znanja stečena tijekom školovanja te rada u različitim područjima vezanima uz promicanje važnosti tjelesnog vježbanja kao i stvaranja pozitivnih životnih navika bila su idealna podloga za daljnje usavršavanje te upisivanje Fakulteta zdravstvenih studija u Rijeci. Izrazita mu je želja i motivacija utjecati na stvaranje pozitivnih životnih vrijednosti među mladim generacijama. Danas svoje slobodno vrijeme voli provoditi u prirodi, meditirati, čitati i filozofirati s prijateljima o životu.