

# Uloga crijevnog mikrobioma u zdravlju čovjeka

---

Puškaric, Iva

Graduate thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Applied Health Sciences / Zdravstveno veleučilište**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:139:474170>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-22**



Repository / Repozitorij:

[Sveznalica](#)



ZDRAVSTVENO VELEUČILIŠTE  
STRUČNI DIPLOMSKI STUDIJ SANITARNOG INŽENJERSTVA



IVA PUŠKARIĆ

ULOGA CRIJEVNOG MIKROBIOMA  
U ZDRAVLJU ČOVJEKA

DIPLOMSKI RAD

ZAGREB, 2024.

ZDRAVSTVENO VELEUČILIŠTE  
STRUČNI DIPLOMSKI STUDIJ SANITARNOG INŽENJERSTVA

ULOGA CRIJEVNOG MIKROBIOMA  
U ZDRAVLJU ČOVJEKA

DIPLOMSKI RAD

STUDENTICA  
IVA PUŠKARIĆ

MENTOR  
ALEKSANDAR RATCZ dr.med.spec.

ZAGREB, 2024.

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	1
<b>2. CRIJEVNI MIKROBIOM</b> .....	2
<b>2.1. Definicija crijevnog mikrobioma</b> .....	2
<b>2.2. Uloga u probavi i absorpciji nutrijenata</b> .....	3
<b>2.3. Imunološki odgovor i zaštita od patogenih mikroorganizama</b> .....	4
<b>3. FAKTORI KOJI OBLIKUJU CRIJEVNI MIKROBIOM</b> .....	5
<b>3.1. Genetski čimbenici</b> .....	6
<b>3.2. Okolišni čimbenici</b> .....	6
<b>3.2.1. Stres</b> .....	6
<b>3.2.2. Lijekovi</b> .....	7
<b>3.2.3. Stil života</b> .....	9
<b>4. UTJECAJ PREHRANE NA CRIJEVNI MIKROBIOM</b> .....	10
<b>4.1. Proteini</b> .....	11
<b>4.2. Masti</b> .....	12
<b>4.3. Ugljikohidrati</b> .....	13
<b>4.4. Vitamini i minerali</b> .....	14
<b>4.5. Fitokemikalije</b> .....	15
<b>4.6. Probiotici</b> .....	18
<b>5. POVEZANOST CRIJEVNOG MIKROBIOMA S BOLESTIMA</b> .....	21
<b>5.1. Razvoj imunološkog sustava i crijevnog mikrobioma</b> .....	21
<b>5.2. Plućne bolesti</b> .....	23
<b>5.3. Alergije</b> .....	23
<b>5.4. Gastrointestinalni poremećaji (IBS, Chronova bolest, Ucelarni kolitis, NEC)</b> .....	25
<b>5.5. Metaboličke bolesti (petilost, dijabetes tip 2)</b> .....	26
<b>5.6. Neurološke bolesti (depresija, autizam)</b> .....	27
<b>5. ZAKLJUČAK</b> .....	31
<b>6. LITERATURA</b> .....	32



## SAŽETAK

Ovaj diplomski rad istražuje utjecaj crijevnog mikrobioma na zdravlje čovjeka. Crijevni mikrobiom je skupina mikroorganizama koja naseljava ljudski probavni sustav te je ključan čimbenik za održavanje homeostaze i funkcionalnosti organizma. Cilj rada bio je analizirati kako razni životni čimbenici utječu na mikrobiom, uključujući njegovu ulogu u probavi, imunološkom odgovoru, te prevenciji i razvoju kroničnih bolesti kao što su upalne bolesti crijeva, pretilost, dijabetes tip 2 i razna neurološka oboljenja. Kroz pregled razne literature u ovom radu ispituju se faktori poput prehrane, probiotika, antibiotika i stresa i kako oni utječu na sastav i funkciju crijevnog mikrobioma. Rezultati istraživanja potvrđuju da uravnoteženi crijevni mikrobiom ima ključnu ulogu u održavanju zdravlja, dok njegov disbalans može doprinijeti razvoju raznih bolesti. Razumijevanje i ciljano moduliranje crijevnog mikrobioma predstavlja važnu ulogu u prevenciji i personaliziranom pristupu liječenju.

**Ključne riječi:** crijevni mikrobiom, prehrana, zdravlje, probiotici, kronične bolesti

# 1. UVOD

Ljudski crijevni mikrobiom posljednjih je godina izazvao značajan interes te je novo područje medicine koje se intenzivno razvija zbog značajnog doprinosa prevenciji, dijagnostici i uvodu u zdravstveno stanje čovjeka.

Mikrobiom obuhvaća sve mikroorganizme koji žive na ili u ljudskom tijelu, uključujući do  $10^{14}$  mikrobnih stanica u gastrointestinalnom traktu. Crijevni mikrobiom je naziv za sve mikroorganizme u crijevima i odgovoran je za čitav niz životnih i metaboličkih procesa. Dominantne vrste su *Bacteroidetes* i *Firmicutes*, koji čine oko 70-75% mikrobiote, dok su *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria* i *Verrucomicrobia* prisutni u manjim količinama. (1)

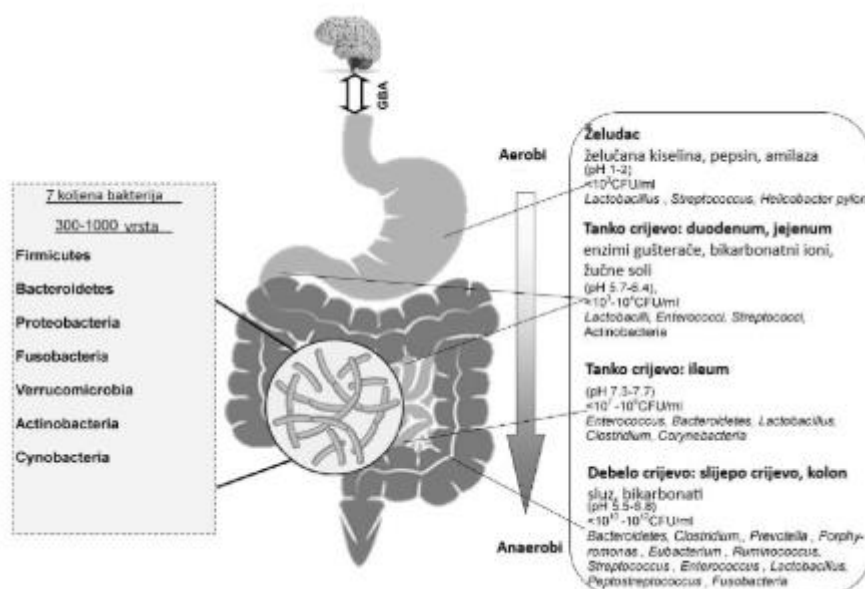
Oblikovanje i umnožavanje crijevnog mikrobioma počinje rođenjem, dok modifikacija njihovog sastava uglavnom ovisi o različitim genetskim, prehrambenim i okolišnim čimbenicima poput poroda, dojenje, dob, geografija, prehrana i uporaba lijekova.

Postoji podatak da je čak 90% raznih stanja povezano s promjenama u ravnoteži crijevnog mikrobioma, te je iz toga jasno da je on ogledalo zdravstvenog stanja, te može biti njegov uzrok, ali i posljedica. Promjena u sastavu i funkciji crijevne mikrobiote može promijeniti crijevnu propusnost, probavu i metabolizam, kao i imunološke reakcije. Proupalno stanje uzrokovano promjenom ravnoteže crijevne mikrobiote dovodi do pojave mnogih bolesti u rasponu od gastrointestinalnih i metaboličkih stanja do imunoloških i neuropsihijatrijskih bolesti. Crijevna mikrobiota je ključna u održavanju zdravlja domaćina te postoje mnoge terapijske strategije usmjerene na modulaciju i obnovu uravnoteženog crijevnog ekosustava. (1,2)

## 2. CRIJEVNI MIKROBIOM

### 2.1. Definicija crijevnog mikrobioma

Mikrobiom je riječ grčkog podrijetla sastavljena od riječi *mikro* (malo) i *bio* (život) te sufiksa „-om“, koji označava cjelinu jedne skupine ili vrste. To je naziv za zajednicu svih mikroorganizama koji žive u nama i na nama zajedno s njihovim genetskim materijalom. Prema tome, mikrobiom predstavlja kompleksnu zajednicu bakterija, arheja, gljivica, virusa i protozoa, koji žive zajedno u probavnom sustavu, a najviše nastanjuju debelo crijevo. (2)



Slika 1 Sastav crijevnog mikrobioma (1)

Unutar ljudskoga tijela i na njegovoj površini živi gotovo 40 trilijuna pojedinačnih mikroorganizama, a najmanje 1000 vrsta bakterija nalazi se u crijevima čovjeka koje nose preko 3 milijuna gena. Procjenjuje se da ukupna težina našeg mikrobioma čak 1500 grama. Crijevni mikrobiom jedinstven je za svakog pojedinca te ima svoj vlastiti ekosustav i jedinstvenu floru i faunu. (2,3)

Crijevni mikrobiom igra važnu ulogu u različitim fiziološkim procesima koji su ključni za ispravno funkcioniranje cijelog organizma uključujući probavu, imunološki odgovor, sintezu vitamina i metabolizam. Čak 80 do 85% našeg imunološkog sustava smješteno je u



crijevima i oko njih. Zdrav mikrobiom je temelj za učinkoviti obrambeni sustav, za sintezu neurotransmitera, te su mnoga psihološka, mentalna i hormonska stanja pod njegovom funkcijom. (3)

Daljnje koristi koje nam pruža zdrav i snažan mikrobiom su hranjive tvari koje proizvode neki mikroorganizmi (vitamine A, B1, B2, B3, B6, B12, K, biotin), bolje iskorištavanje naše hrane (mikrobiom pomaže pri probavljanju i razgradnji namirnica koje ljudsko tijelo ne može samo npr. vlakna). Neki spojevi koje stvaraju bakterije, kao npr. butirati, utječu na zdravlje i funkcionalnost stijenke naših crijeva. Butirat je kratkolančana masna kiselina (SCFA) koju proizvode crijevne bakterije (samo neke) tijekom razgradnje ili probavljanja hranu. Osim butirata imamo druge SCFA koje se proizvode u crijevima kao što su acetat i propionat, ali butirat i njegovi benefiti za zdravlje crijeva su do sada najistraženiji. (3,4)

Moguće je koristiti mikrobiom za postizanje boljeg zdravlja, izlječenja nekih stanja, te za značajno smanjivanje tegoba pri mnogim kroničnim bolestima. (4)

## **2.2. Uloga u probavi i absorpciji nutrijenata**

Probavni mikrobiom je izuzetno stabilna mikrobna zajednica u zdravih odraslih osoba sastavljena od visoko prilagođenih mikrobni vrsta i oblikovana više okolinom nego genetikom domaćina. Zaslužan je za razgradnju složenih ugljikohidrata koje ljudski probavni enzimi ne mogu razgraditi. Tu ubrajamo dijatalna vlakna, otporni škrob i neprobavljive oligosaharide. Bakterije u debelom crijevu fermentiraju vlakna, proizvodeći kratkoročne masne kiseline (SCFA) poput acetata, propionata i butirata. SCFA služe kao izvor energije za stanice debelog crijeva (kolonocite) i mogu se apsorbirati u krvotok, gdje imaju ulogu regulacije metabolizma i imunološke funkcije. (5)

Određene bakterije u crijevu sintetiziraju esencijalne vitamine koje domaćin može apsorbirati. Bakterije roda *Bacteroides* i *Escherichia* proizvode vitamin K, koji je ključan za koagulaciju krvi. Bakterije kao što su *Bifidobacterium* i *Lactobacillus* sintetiziraju vitamine B skupine, uključujući folate, biotin, riboflavin i niacin, koji su važni za energetske metabolizam i funkciju živčanog sustava. (6)

Crijevne bakterije sudjeluju u metabolizmu žučnih kiselina, koje su važne za apsorpciju lipida i masnoća topljivih vitamina (A,D,E,K). Bakterije poput *Clostridium spp.* i *Eubacterium*

spp. mogu dehidroksilirati primarne žučne kiseline, pretvarajući ih u sekundarne žučne kiseline koje su efikasnije u emulzifikaciji masti. Također mikrobiota sudjeluje u razgradnji proteina i peptida, proizvodnji kratkolančanih masnih kiselina, amonijaka i drugih metabolita. Bakterije poput *Bacteroides* spp. i *Prevotella* spp. imaju proteolitičke enzime koji razgrađuju prehrambene proteine u peptide i aminokiseline. (7)

Crijevni mikrobiom igra ključnu ulogu u treniranju i moduliranju imunološkog sustava, što može utjecati na sposobnost tijela da apsorbira nutrijente. Mikrobiota pomaže u razvoju i funkcioniranju imunološkog sustava crijeva. Disbioza, odnosno neravnoteža u mikrobioti, može dovesti do upalnih bolesti crijeva, što može utjecati na apsorpciju nutrijenata. (6,7)

### **2.3. Imunološki odgovor i zaštita od patogenih mikroorganizama**

Neravnoteža ili disbioza u crijevnom mikrobiomu povezana je s različitim zdravstvenim stanjima, uključujući gastrointestinalne bolesti, metaboličke poremećaje, autoimune bolesti i druge. Crijevni mikrobiom pomaže u obrani organizma protiv patogena u kombinaciji s urođenim i adaptivnim imunološkim sustavom. Uz mehanizame kao što su kompetitivna ekskluzija gdje se normalna mikrobiota natječe s patogenim mikroorganizmima za hranjive tvari i mjesta za prijanjanje na crijevnoj sluznici, čime sprječava njihovo naseljavanje i proliferaciju. Određene bakterije proizvode bakteriocine i druge antimikrobne spojeve koji inhibiraju rast patogenih mikroorganizama. Uz to dolazi i do stimulacije imunološkog odgovora, gdje mikrobiota potiče imunološki sustav na proizvodnju IgA antitijela koja pomažu u neutralizaciji patogena prije nego što dođe do infekcije. (8)

Normalna mikrobiota trenira imunološki sustav, pomaže mu vidjeti razliku između patogenih i nepatogenih mikroorganizama, čime se smanjuje rizik od autoimunih bolesti. Također dolazi do produkcije protuupalnih tvari kojima se održava imunološka homeostaza. Mikrobiota održava ravnotežu između Th1 (pro-upalni) i Th2 (antiupalni) imunoloških odgovora, čime pomaže u prevenciji alergija i autoimunih bolesti. (9)

Homeostaza sluznice u crijevima delikatna ravnoteža između crijevnih mikrobiota, mikrobnih metabolita i faktora domaćina. Ova kontinuirana interakcija dovodi do čvrsto reguliranog fiziološkog upalnog statusa niskog stupnja, održavajući optimalnu obranu domaćina, što utječe na osjetljivost na infekcije. (8)

Čimbenici koji remete strukturu i funkciju mikrobne zajednice, poput uporabe antibiotika, daju prostor oportunističkim patogenima da se koloniziraju, rastu i opstanu. Postoji nekoliko mehanizama u kojima mikrobiota osigurava sprječavanje kolonizacije, prekomjernog rasta, oštećenja izazvanih patogenom i naknadne infekcije domaćina. Jedan mehanizam se naziva otpornost na kolonizaciju, gdje se komenzalna mikrobiota i napadački mikroorganizmi natječu za dostupnost resursa ili priliku za nišu, bilo u smislu prehranbenog ili funkcionalnog prostora. (8)

### 3. FAKTORI KOJI OBLIKUJU CRIJEVNI MIKROBIOM

Negenetski i genetski čimbenici odgovorni su za ~10% varijacija u crijevnoj mikrobioti, dok učinci specifičnih okolišnih čimbenika (prehrana, lijekovi, specifični geni, itd.) čine ~20% čineći većinu interindividualnih varijacije u mikrobioti ljudskog crijeva neobjašnjive. (7)



Slika 2 Faktori koji utječu na varijabilnost crijevnog mikrobioma (10)

### **3.1. Genetski čimbenici**

Varijacije u genima domaćina mogu utjecati na sastav crijevnog mikrobioma. Različite studije istražuju naslijeđene faktore koji mogu utjecati na mikrobiom. Svaki pojedinac ima jedinstvenu genetsku osnovu koja može utjecati na njihov crijevni mikrobiom. O tome će ovisiti kakva je struktura crijeva, metabolički procesi te kakav je imunološki odgovor. Primjeri uključuju genetske varijacije u genima koji kodiraju receptore za prepoznavanje mikroorganizama (Pattern Recognition Receptors - PRRs), kao i gene povezane s proizvodnjom sluzi u crijevima, koji mogu utjecati na interakciju između mikroba i domaćina. (7)

Imunološki sustav domaćina igra ključnu ulogu u održavanju ravnoteže mikrobioma i crijeva. Genetske varijacije u genima koji reguliraju imunološki odgovor mogu utjecati na osjetljivost na određene mikrobe ili na razvoj upalnih stanja. Upalne bolesti crijeva kao i autoimune bolesti mogu utjecati na sastav crijevnog mikrobioma i predispoziciju za razvoj određenih bolesti. (9)

Genetske varijacije poput peristaltike crijeva i proizvodnje sluzi mogu utjecati i na funkciju i strukturu crijeva, što može stvoriti specifične uvjete staništa za mikrobe. (2)

### **3.2. Okolišni čimbenici**

Okolišni čimbenici kao stres, lijekovi, toksini, fizička aktivnost i san imaju značajnu ulogu u raznolikosti i funkciji crijevnog mikrobioma.

#### **3.2.1. Stres**

Stres uzrokuje promjene u neuroendokrini sustavu i aktiviraju osi stresa, uključujući hipotalamičko-hipofizno-nadbubrežnu (HPA) os i simpatičko-adrenalnu os. Izloženost stresnim situacijama može izazvati promjene u funkciji i sastavu crijevnog mikrobioma zbog lučenja hormona poput kortizola i adrenalina. Zbog toga kroničan stres može rezultirati smanjenjem

raznolikosti mikrobioma i povećanom osjetljivošću na upalne bolesti crijeva, sindrom iritabilnog crijeva i druge gastrointestinalne bolesti. (11)

Isto tako stres može imati utjecaj na imunološki sustav, uključujući i lokalni imunološki odgovor u crijevima. Imunološki sustav igra važnu ulogu u održavanju ravnoteže između tijela i crijevnog mikrobioma. Crijevni imunološki sustav mora biti sposoban prepoznati i odgovoriti na patogene mikroorganizme, ali istovremeno tolerirati korisne bakterije kako bi održao povoljnu simbiozu. Imunološki senzori, kao što su Toll-like receptori (TLR) i NOD-like receptori (NLR), prepoznaju patogene i pokreću odgovarajući imunološki odgovor. Istovremeno, crijevni imunološki sustav razvija toleranciju prema komensalnoj mikroflori kako bi se spriječio prekomjerni imunološki odgovor. (12)

Crijevni mikrobiom može modulirati imunološki sustav putem proizvodnje metabolita kao što su kratkolančane masne kiseline (SCFA) i molekule paternostimulirajućeg receptora (PAMP). Ovi mikrobn metaboliti mogu utjecati na diferencijaciju i aktivaciju imunoloških stanica u crijevima. (5)

Disbalans u crijevnom mikrobiomu, poznat kao disbioza, može poremetiti imunološku ravnotežu u crijevima. Ovo može dovesti do upalnih bolesti crijeva (IBD), alergija, autoimunih bolesti i drugih imunoloških poremećaja. (8)

Isto tako stres može uzrokovati promjene u crijevnoj pokretljivosti što može dovesti do ubrzane ili usporene peristaltike crijeva što može promijeniti okoliš crijeva i utjecati na rast i razmnožavanje bakterija u crijevnim stjenkama. (13)

### **3.2.2. Lijekovi**

Uporaba lijekova može značajno utjecati na sastav i funkciju crijevnog mikrobioma. Različiti lijekovi mogu imati različite učinke na mikrobiom, što može rezultirati promjenama u raznolikosti bakterija, metabolizmu i imunološkom odgovoru u crijevima. Neki od kategorija lijekova koji utječu na sastav i funkciju crijevnog mikrobioma su antibiotici, nesteroidni protuupalni lijekovi, lijekovi za bolesti želuca, kemoterapija. (14)

Antibiotici se koriste kako bi se riješili bakterijskih infekcije u tijelu, ali istovremeno antibiotici smanjuju raznolikost korisnih vrsta bakterija, te uzrokuju značajne promjene u crijevnom mikrobiomu. (14)

Smanjena raznolikost ne znači nužno i smanjeni ukupni broj bakterija. Kako se bakterije osjetljive na antibiotike eliminiraju, bakterije otporne na antibiotike se razmnožavaju i zauzimaju njihovo mjesto. Zapravo, ukupno mikrobno opterećenje može se povećati nakon liječenja antibioticima, iako je raznolikost vrsta smanjena. (14)

Korištenje antibiotika u djetinjstvu povezano je s nekoliko negativnih ishoda kasnije u životu, uključujući razvoj pretilosti, astme, alergije i IBD-a. (8)

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID-i) su široka skupina lijekova koja se koristi za ublažavanje boli, upale i temperature. Dugotrajna primjena može imati nepovoljan utjecaj na crijevni mikrobiom. Tokom duge konzumacije dolazi do promjena u sastavu crijevnog mikrobioma, što dovodi do smanjenja raznolikosti mikrobnih vrsta i dovodi do disbioze. Dolazi do oštećenja crijevne barijere, što povećava propusnost crijeva i dolazi do smanjenja proizvodnje sluzi. Što oslabljuje sami zaštitni sloj i povećava osjetljivost crijeva na upale i oštećenja zbog prodora toksina i bakterija iz crijeva u krvotok. Dugotrajnom primjenom povećava se i rizik od gastrointestinalnih bolesti kao što su čir na želucu, krvarenja u probavnom sustavu i iritabilnog crijeva. (15)

Lijekovi poput inhibitora protonske pumpe (IPP), atacida, laksativa mogu imati različite učinke za crijevni mikrobiom. IPP su lijekovi koji se koriste u liječenju gastroezofagealne refluksne bolesti (GERB) i drugih stanja koja uzrokuju prekomjernu proizvodnju želučane kiseline. Dugotrajnom primjenom tih lijekova mijenja se pH u crijevima i samim time utjecati na rast određenih bakterija. (16)

Laksativi su lijekovi koji se koriste za olakšavanje prolaska stolice. Neki laksativi djeluju povećavajući pokretljivost crijeva, dok drugi omekšavaju stolicu. Neki od njih mogu imati utjecaj na crijevni mikrobiom, iako detaljni mehanizmi nisu uvijek jasni. (17)

Imunosupresivi su lijekovi koji potiskuju imunološki sustav mogu se koristiti za liječenje autoimunih bolesti crijeva poput Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa. Ovi lijekovi mogu imati širok spektar učinaka na crijevni mikrobiom, uključujući smanjenje upalnih procesa koji mogu utjecati na mikrobiom. (18)

Kemoterapijski lijekovi koji se koriste u svrhu liječenja raka mogu uzrokovati znatne štetne učinke za crijevni mikrobiom. Takav tip lijekova uzrokuje disbiozu, što znači da je ravnoteža između korisnih i štetnih bakterija u crijevima narušena. To može rezultirati smanjenjem broja korisnih bakterija poput lactobacila i bifidobakterija i samim time

povećanjem broja patogenih bakterija. Povećava se i propusnost crijevne barijere, to dopušta toksinima i bakterijama da prodiru iz crijeva u krvotok, što može uzrokovati upale i druge štetne učinke. (19)

### **3.2.3. Stil života**

Nekoliko različitih aspekata stila života mogu utjecati na crijevni mikrobiom, neki od njih su tjelesna aktivnost i san.

Kada govorimo o tjelesnoj aktivnosti, redovna fizička aktivnost može imati pozitivan utjecaj na mikrobiom. Redovna fizička aktivnost povezana je s većom raznolikosti mikrobioma u crijevima. Dokazano je da osobe koje redovito vježbaju imaju raznovrsniji crijevni mikrobiom od osoba koje su manje aktivne. Isto tako, redovita fizička aktivnost sudjeluje u smanjenju upalnih procesa jer se smanjuje razina markera u crijevima i samim time se poboljšava opće zdravlje crijeva. Tjelesna aktivnost može poboljšati funkciju crijevne barijere, što može smanjiti propusnost crijeva i smanjiti rizik od crijevnih bolesti, ali i drugih zdravstvenih problema. (20)

Tjelesnom aktivnosti proizvode se kratkolančane masne kiseline (SCFA), koje su važne za zdravlje samih crijeva. SCFA su važne za zdravlje crijeva jer potiču rast korisnih bakterija, smanjuju upalne procese i ojačavaju crijevnu barijeru. Tjelesnom aktivnosti dolazi i do poboljšane osjetljivosti na inzulin i metabolizam glukoze. (20)

Nedostatak sna ili poremećaji spavanja mogu također utjecati na mikrobiom. Studije su pokazale da nedostatak sna može dovesti do promjena u sastavu mikrobioma i povećane propusnosti crijevne barijere, što može povećati rizik od razvoja upalnih bolesti crijeva i drugih zdravstvenih problema. (21)

San i crijevni mikrobiom povezani su na složen način, gdje trajanje sna i kvaliteta mogu utjecati na sastav crijevne mikrobiote, a promjene u mikrobioti mogu utjecati na kvalitetu sna. Cikadijalni ritmovi, također utječu na crijevni mikrobiom. Bakterije u crijevima imaju vlastiti dnevni ritam koji sinkroniziraju s domaćinom. Poremećaji u cikadijalnom ritmu, kao što su neredoviti obrasci spavanja ili izlaganje plavom svjetlu prije spavanja, mogu utjecati na ravnotežu crijevne mikrobiote. (22)

Kvaliteta samog sna i kratko trajanje sna isto tako mogu smanjiti raznolikost mikrobiote. Osobe koje imaju lošiju kvalitetu sna imaju manji broj korisnih bakterija, što povećava rizik od raznih zdravstvenih problema uključujući metaboličke poremećaje. Isto tako nedostatak sna se povezuje s povećanom upalom u tijelu, a upala mijenja sastav crijevnog mikrobioma, tako što pospješuje rast protuupalnih bakterija dok smanjuje populaciju onih dobrih. (21)

Bakterije proizvode metabolite, poput kratkolančanih masnih kiselina (SCFA) i neurotransmitera (poput serotonina i GABA). Ključnu ulogu u regulaciji sna igra serotonin, koji se uglavnom proizvodi u crijevima i igra ključnu ulogu u regulaciji sna. Uz to ključnu ulogu u regulaciji sna ima osa crijevo-mozak jer mikrobiota može utjecati na mozak putem proizvodnje neuroaktivnih tvari, modulacije imunološkog sustava i promjene propusnosti crijevne barijere. (23)

#### **4. UTJECAJ PREHRANE NA CRIJEVNI MIKROBIOM**

Prehrana igra ključnu ulogu u sastavu i funkciji crijevnog mikrobioma. Raznolika i uravnotežena prehrana prepuna vlakana, proteina, masti i ugljikohidrata potiče raznolikost mikrobioma i proizvodnju korisnih metaboličkih spojeva. Fermentiranim namirnicama poput kefira, jogurta, kiselog kupusa možemo promicati rast korisnih bakterija u crijevima. S toga promjene u prehrani mogu utjecati na sastav mikrobioma, pokazano je da čak promjenom prehrane na nekoliko dana možemo znatno utjecati na sastav mikrobioma. (24)

Prehrambene navike, uključujući redovitost obroka, veličinu porcija i konzumaciju fermentiranih namirnica, također mogu utjecati na mikrobiom. Svaka osoba ima jedinstvene interakcije između prehrane i mikrobioma, što rezultira različitim mikrobima i metaboličkim profilima. Ista prehrana može imati različite učinke na mikrobiom pojedinca. A s druge strane osiromašena prehrana može dovesti do disbioze i povećanog rizika od razvoja bolesti kao što su bolesti probavnog sustava, metaboličkih poremećaja, autoimunih bolesti i drugo. (24)

Na primjer, zapadnjačka prehrana povezana je s pojačanim upalnim odgovorima, induciranjem epigenetskog i transkripcijskog reprogramiranja mijeloidnih progenitora, čime izravno utječe na razvoj nekoliko nezaraznih bolesti. (25)

Dijetetsku intervenciju stoga treba smatrati vrijednim alatom za moduliranje rizika od zaraznih bolesti, sprječavanje invazije patogenih mikroorganizama, ublažavanje ozbiljnosti



infekcija i potporu liječenju zaraznih bolesti; međutim, potrebna su daljnja istraživanja u ovom brzo rastućem području. (24)

#### **4.1. Proteini**

Ljudi samostalno nisu u stanju sintetizirati brojne aminokiseline, proteini su važan dio uravnotežene prehrane. Namirnice poput mesa, mliječnih proizvoda, jaja i orašastih plodova nisu samo dobar izvor proteina, već i vitamina B skupine, uključujući niacin, tiamin, riboflavin, B6 i B12 te esencijalnih minerala poput željeza, cinka i magnezija. (24)

Proteini i odgovarajući metaboliti (uglavnom aminokiseline) vitalni su za funkcije ljudskog tijela i također su glavni izvor dušika za crijevne mikrobe. Probava proteina počinje u želucu, gdje pepsinogen može nespecifično razgraditi niz proteina topivih u vodi u polipeptide, oligopeptide i mali broj aminokiselina. Nakon ulaska u crijevo, ti primarni produkti probave mogu se dalje razgraditi pomoću tripsina i kimotripsina u male peptide ili molekule aminokiselina koje se mogu apsorbirati. Crijevni mikrobiom uključen u sve gore navedene procese i igra važnu ulogu u nizvodnoj apsorpciji, metabolizmu, transformaciji, pa čak i posreduje u interakciji između prehranbenih proteina i imuniteta domaćina. (26)

Aminokiseline se mogu dalje metabolizirati u različite mikrobne metabolite, koji sudjeluju u mnogim funkcijama domaćina vezanim uz zdravlje i bolesti. Različiti izvori, koncentracija i komponente prehranbenih proteina također utječu na sastav, strukturu i funkciju crijevnog mikrobioma. Pravilna konzumacija proteina može potaknuti rast korisnih bakterija, poboljšati funkciju crijevne barijere, te sudjelovati u regulaciji imunološkog odgovora. Proteini mogu doprinjeti zdravlju mikrobioma kroz različite mehanizme. (26)

Prehranbeni proteini pomažu kod crijevne propusnosti to jest jačanja crijevne barijere, koja spriječava propusnost štetnih mikroorganizama i toksina u krvotok. Tu se ističe kolagen koji je protein bogat aminokiselinama koje se važne za održavanje integriteta sluznice crijeva. Suplementacija kolagenom se pokazala kao dobar izbor za poboljšanje strukture crijevne barijere i smanjenja propusnosti crijeva. Uz kolagen bilo bi dobro istaknuti i aminokiselinu L-glutamin koji se nalazi u visokim koncentracijama u proteinima i ključan je za zdravlje enterocita. On pomaže kod obnavljanja crijevne barijere i smanjenja upala. (27)

Proteini i njihovi metaboliti mogu igrati važnu ulogu u modulaciji imunološkog sustava, potičući zdrave imunološke odgovore i smanjujući upalu. Određene aminokiseline uz već spomenute poput aginina i glutamina imaju imunomodulatorne učinke. Arginin može poboljšati funkciju T-stanica i proizvodnju dušikovog oksida, dok glutamin podržava funkciju imunoloških stanica u samim crijevima. (27)

Kratkolančane masne kiseline (SCFA) produkt su fermentacije proteina u crijevima, one mogu modulirati imunološki sustav smanjenjem upalnih procesa i poticanjem stvaranja T-stanica. (26)

## **4.2. Masti**

Masti u prehrani važan su dio ljudske prehrane za dobivanje lipida i energije. Masnoća se uglavnom probavlja u gornjem dijelu tankog crijeva, gdje će se hidrolizirati u glicerol i masne kiseline uz pomoć raznih enzima i soli žučnih kiselina, a zatim djeluje kao glavni izvor kalorija, zadovoljavajući polovicu naših energetske potrebe. Crijevni mikrobiom također je u intenzivnoj interakciji s prehranbenim masnoćama. S jedne strane, mikrobiom crijeva utječe na energetske ravnoteže domaćina, igrajući važnu ulogu u apsorpciji i metabolizmu prehranbenih masti. (28)

Pokazalo se da različiti izvori prehranbenih masti imaju različite učinke na pretilost i crijevni mikrobiom. Osim nekih malih količina sekundarnih metabolita i vitamina, najznačajnija razlika između dijetalnih masti je raznolik sadržaj tri glavne vrste masnih kiselina, koje uključuju zasićene masne kiseline (SFA), mononezasićene masne kiseline (MUFA), polinezasićene masne kiseline (PUFA). Dokazano je da su svinjska mast i palmovo ulje, koji sadrže više SFA, relativno nezdravi, pretjerano unošenje ovih masti značajno će utjecati na crijevanu mikrobiotu i tjelesnu težinu. Nasuprot tome, veći udio nezasićenih masnih kiselina u ribljem i maslinovom ulju je poželjan. Pokazalo se da različite prehranbene masti imaju nejednak doprinos debljanju i promjenama crijevnog mikrobioma. (29)

U posljednjem desetljeću, bilo je nekoliko studija koje uspoređuju ulogu različitih vrsta masti u HFD-u. Studije s palminim uljem, maslinovim uljem, uljem šafranike i lanenim/ribljim uljem pokazuju da i vrsta i količina masti imaju različit utjecaj na fiziologiju i crijevanu mikrobiotu, a negativni učinci uzrokovani palminim uljem bili su ozbiljniji, palmovo ulje, koje

je bogato zasićenim masnim kiselinama u usporedbi s maslinovim uljem i uljem šafranike, može izazvati veću tjelesnu težinu i trigliceride u jetri te ima veći utjecaj na raznolikost crijevnih bakterija. Također su zabilježeni različiti učinci maslinovog ulja i maslaca na crijevne mikrobe. (30)

Studije temeljene na lipidomici pokazale su da HFD s ribljim uljem i svinjskom mašću ima značajno različite učinke na metabolizam kolesterola u jetri, a riblje ulje ima manji učinak na kolesterol u jetri. Studije temeljene na ribljem ulju, svinjskoj masti i sojinom ulju pokazale su da riblje ulje ima drugačiji učinak na crijevnu mikrobiotu u usporedbi sa svinjskom mašću i sojinim uljem te može potaknuti ekspresiju više upalnih čimbenika, što može imati jače negativne učinke. S druge strane, objavljeno je da svinjska mast aktivira upalu WAT-a i smanjuje osjetljivost na inzulin putem TLR signalnog puta. Većina ovih studija uglavnom se usredotočuje na komparativne studije nekoliko vrsta prehrambenih masti, kao što su svinjska mast, maslinovo ulje, riblje ulje, palmino ulje, itd., dok druge vrste masti, uključujući ulje repice, sojino ulje, suncokretovo ulje, ulje od kikirikija itd., koja se široko koriste u HFD-u ili kuhanju, malo su usporedno proučavana, a razlike između tih ulja u HFD-u su nejasne. (29)

### **4.3. Ugljikohidrati**

Ugljikohidrati iz prehrane često se klasificiraju prema stupnju polimerizacije u mono-, di-, oligo- ili polisaharide i sastavu njihovih monosaharida: glukoza, fruktoza, galaktoza i ksiloza. Ugljikohidrati se obično kategoriziraju kao probavljivi ili neprobavljivi (vlakna). Vežanje i strukturalna svojstva ugljikohidrata diktiraju enzime glukozidaze potrebne za razbijanje veza u njihove osnovne jedinice za apsorpciju. (31)

Probavljivi ugljikohidrati koji bježe iz probave u tankom crijevu domaćina, zajedno s dijetalnim vlaknima, postaju dostupni kao mikrobnim energetske supstrati i sposobni su značajno promijeniti crijevni ekosustav i strukturu zajednice. (31)

Povećani unos probavljivih ugljikohidrata pomno je proučen kao doprinos svjetskoj epidemiji pretilosti i dijabetesa. Međutim, ugljikohidrati su esencijalni energetske supstrati za središnji živčani sustav i crvena krvna zrnca, potrebni su za održavanje ravnoteže stanične energije nakon kontinuiranog povećanja metaboličke aktivnosti, te za obnavljanje razina energije i zaliha glikogena. (32)

Pokazalo se da prehrana s visokim udjelom jednostavnih i rafiniranih ugljikohidrata negativno utječe na gastrointestinalne mikrobne zajednice što dovodi do disfunkcije crijevne barijere i većeg rizika od crijevne infekcije. Dok uravnotežena prehrana koja sadrži rezistentni škrob i vlakna potiče mikrobnu fermentaciju koja dovodi do stabilnog raznolikog mikrobioma i proizvodnje korisnih SCFA. (32)

Studije na miševima koje su uspoređivale prehranu bogatu vlaknima i one bez vlakana podržavaju štetan učinak prehrane u kojoj dominiraju jednostavni ugljikohidrati i važnost vlakana na otpornost na infekcije. (33)

#### **4.4. Vitamini i minerali**

Mikronutrijenti su neophodni za pravilnu metaboličku i imunološku funkciju. Nedostaci hranjivih tvari i minerala, tipični za kritične bolesti i za populaciju u zemljama u razvoju, mogu dovesti do metaboličkih promjena, oksidativnog oštećenja, imunoloških defekata, slabosti i smrti. (34)

U studijama na životinjama i ljudima pokazalo se da učinci esencijalnih minerala, uključujući željezo, cink, bakar, selen, srebro, sumpor, kalcij, fosfor i magnezij, utječu na rezidentnu mikrobnu populaciju i zdravstvene ishode. Pokazalo se da fagociti iskorištavaju baktericidno djelovanje bakra i cinka kako bi poboljšali intracelularno ubijanje patogena. (35)

Potrebno je više mehaničkih istraživanja kako bi se razumio utjecaj vitamina na imunološki odgovor, posebno s obzirom na osovinu mikrob-domaćin crijeva u uvjetima nedostatka i viška. Eksperimenti na modelima miševa bez klica, konvencionalnih i infektivnih *C. rodentium* potvrđuju da mikrobiota utječe na metabolizam vitamina D snižavanjem faktora rasta fibroblasta (FGF) 23 kroz povećanu aktivaciju TNF- $\alpha$  u debelom crijevu. Prisutnost mikrobne zajednice ili monokolonizacija s *C. rodentium* povećava razine vitamina D u serumu naglašava njihovu ulogu u homeostazi domaćina, posebno jer razine vitamina D kontroliraju homeostazu kalcija i formiranje kostiju. Istraživanja pokazuju da je pravilna regulacija vitamina i minerala ključna za uspostavljanje pravilnog imunološkog odgovora i funkcije crijevne barijere. Slično nedostatku vitamina i minerala, pretjerani dodaci prehrani mogu oslabiti sposobnost domaćina da se odupre crijevnim infekcijama mijenjanjem crijevnog integriteta ili povećanjem sposobnosti patogena. (36)

Oralni dodaci željeza i vitamina B12 mogu smanjiti otpornost mikrobiote na infekcije. Sustavni pregled i meta-analiza koja je uključivala 6831 odraslog sudionika zaključila je da je oralni dodatak željezovog sulfata (željeza) povezan sa značajnim povećanjem gastrointestinalnih nuspojava u usporedbi s placeboom i intravenskom primjenom željeza. (37)

Dodatka željeza može pokrenuti osovinu mikroba i crijeva s nepoznatim posljedicama i treba ih koristiti oprezno. Na primjer, prekomjerna količina željeza u lumenu utječe na intestinalni integritet kroz proizvodnju kisikovih radikala, potiče virulentnost patogena i mijenja mikrobne populacije što dovodi do prekomjernog rasta patogena. Za razliku od željeza, vitamin B12 je izravno reguliran u crijevima intrinzičnim čimbenicima za apsorpciju, a u suvišku može izbjeći apsorpciju domaćina i utjecati na kompeticiju mikroba. Probavna komenzalna bakterija *Bacteroides thetaiotaomicron* može se natjecati s enterohemoragičnom *E. coli* (EHEC) za izdvajanje prehranbenog vitamina B12. Mikrobni prijenosnici vitamina B12 imaju različite afinitete prema vitaminu B12 što im omogućuje da se natječu sa stanicama domaćina i drugim mikrobima za preuzimanje egzogenog vitamina B12. (38)

Potrebna su dodatna istraživanja nadopune mikronutrijentima o interakcijama domaćina i mikroba prema patogenima, posebno u kontekstu prekomjerne suplementacije, što može biti štetno ovisno o ravnoteži mikronutrijenata i homeostazi crijeva domaćina. Ograničavanje širenja crijevnih patogena može se postići smanjenjem njihovog pristupa vitaminima ili mineralima putem prehrane ili stimulacijom crijevnih komenzala da se natječu s patogenom za vitalne hranjive tvari. (35,36,38)

#### **4.5. Fitokemikalije**

Biljke sintetiziraju veliku količinu spojeva poznatih kao fitokemikalije kako bi se zaštitile od stresa, grabežljivaca i infekcija. Složene mješavine fitokemikalija nalaze se u korijenju, sjemenkama, lišću, kori, cvjetovima i plodovima biljaka i intenzivno su proučavane zbog njihovih antimikrobnih, protuupalnih i antioksidativnih aktivnosti. (39)

Fizikalno-kemijska svojstva fitokemikalija daju biljkama njihovu jedinstvenu boju, miris i profil okusa te određuju njihovu bioaktivnost i bioraspoloživost unutar gastrointestinalnog trakta. Kondenzirani tanini, uglavnom polimerni flavanoli, mogu djelovati kao antinutritivni čimbenici koji smanjuju probavu domaćina putem inhibicije enzima i taloženja proteina. (40)

Međutim, konzumacija fitokemikalija obično je povezana s korisnim zdravstvenim ishodima njihovih aktivnosti na rezidentnu mikrobnu populaciju i metabolizam domaćina. (39,40)

Domaćin tretira fitokemikalije kao ksenobiotike i zbog toga jetra može ponovno unijeti fitokemijske derivate u mikrobe kroz enterohepatičku cirkulaciju, dodatno komplicirajući njihove učinke na zdravlje domaćina. Mnoge studije ne uspijevaju pokazati i karakterizirati apsorbirane fitokemijske derivate kako bi se istražilo je li njihov utjecaj na domaćina izravan ili neizravan kroz mikrobiotu. Istraživanja su usmjerena na upotrebu fitokemikalija kao alternative antibioticima i kao dodatak prehrani za jačanje otpornosti patogena domaćina. (41)

Na primjer, kokoši hranjene mješavinom papra ( *Capsicum* ) i uljne smole kurkume imale su manji gubitak težine i smanjene rezultate intestinalnih lezija u modelu bolesti nekrotičnog enteritisa. Fitokemijska mješavina snizila je crijevne, ali povećala razine proupalnih citokina/kemokina u slezeni (IL-8, faktor TNF-a izazvan lipopolisaharidom, IL-17) mijenjajući imunitet domaćina kroz diferencijaciju imunoloških stanica, proliferaciju, apoptozu i proizvodnju NO. (42)

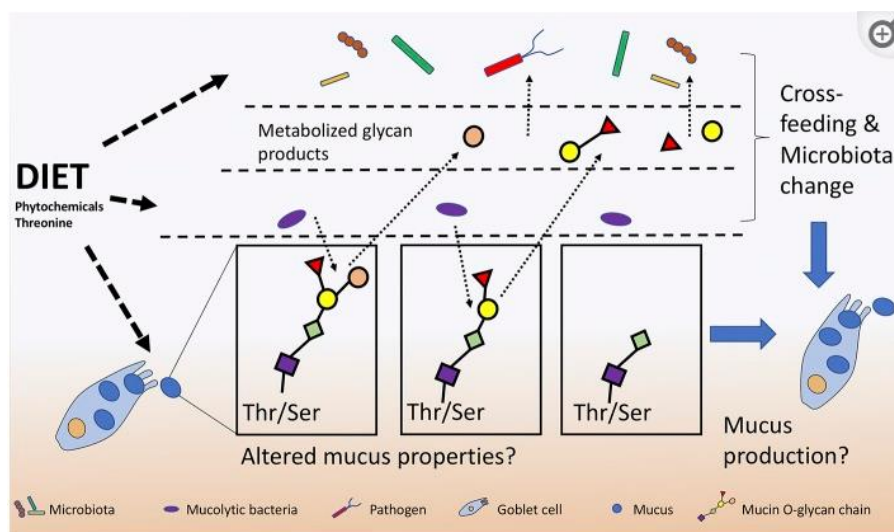
Reaktivne vrste dušika i kisika koje proizvode periferni leukociti bitna su obrambena strategija protiv patogena. Kod riba, dodatak prehrani ekstrakta trave ( *Cynodon dactylon* ) zaraženom šaranu *Catla catla* stimulirao je proizvodnju reaktivnih kisikovih i dušikovih vrsta i smanjio smrtnost ovisno o dozi. (43)

Ispitivanje više fitonutrijenata otkrilo je da prehrambeni flavonoid naringenin koji nalazimo u raznim citrusima može djelovati kao agonist na AhR za induciranje regulatornih T stanica (Treg) koje suzbijaju alergiju i autoimune bolesti. Zanimljivo je da fitokemikalije kao što je indol-3-karbinol (I3C) prisutne u povrću iz porodice krstašica (npr. brokula, kupus) djeluju kao ligandi za AhR što dovodi do ekspanzije ILC koje proizvode protuupalni IL-22. (44)

Funkcionalni AhR se pokazao ključnim za imunitet jer miševi s nedostatkom AhR nisu uspjeli kontrolirati infekcije *C. Rodentium*. Štoviše, miševi hranjeni hranom bez fitokemikalija imali su smanjeno stvaranje nakupina limfocita i folikula, sličan fenotip kao što je viđeno kod miševa s nedostatkom AhR. Dodatak prehrani I3C štitio je od infekcije *C. difficile* putem aktivacije AhR, ali i kroz nepoznate mehanizme neovisne o AhR koji su vjerojatno uzrokovani promjenama mikrobne populacije. (44,45)

Svojstva protiv prijanjanja vrlo su tražena pri proučavanju izravnih učinaka fitokemikalija na sposobnost patogena. Dokumentirano je da ekstrakti brusnice inhibiraju patogene *E. coli* adhezine (npr. fimbrije) ograničavajući njihovu sposobnost pričvršćivanja na stanice domaćina. Djelovanje protiv prijanjanja ekstrakta brusnice pripisuje se polifenolnim spojevima flavan-3-ola poznatim kao proantocijanidini tipa A (PAC). PAC-ovi tipa A brusnice smanjili su adhezenciju višestrukih sojeva uropatogenih *E. coli* i *Proteus mirabilis* in vitro. Međutim, in vivo, crijevni i mikrobni metaboliti PAC nalaze se u višim koncentracijama u urinu nego intaktni PAC i stoga mogu biti bioaktivni metaboliti odgovorni za antiadhezivna svojstva. Zanimljivo je da je analiza fitokemijskih metabolita u urinu pokazala da se oni mijenjaju tijekom vremena zbog višestrukih krugova modifikacija enterohepatičke cirkulacije. Štoviše, smatra se da PAC od brusnice inhibiraju enzime domaćina i mikrobe (npr. lipazu, glikozidaze) štiteći od pretilosti izazvane prehranom. (46)

PAC-ovi su povezani s povećanim brojem *Akkermansia sp.*, međutim, nije poznato jesu li promjene mikrobiote izravno djelovanje PAC-a ili neizravni rezultat njihovih učinaka na metabolizam domaćina. Poznato je da B-tip PAC-a manje inhibira i bakterije i metabolizam domaćina. PAC-ovi tipa B mogli su dovesti do nepravilnog stvaranja sluzi što dovodi do veće koncentracije mucina izlučenog u fecesu. Suplementacija fitonutrijentima povezana je s povećanjem korisnih vrsta *Clostridia* i može ojačati funkciju mukozne barijere povećanjem proizvodnje i debljine sluzi, štiteći epitelne stanice od invazije patogena i bolesti. Zanimljivo je da se pozitivna povratna sprega može uspostaviti između mukolitičkih bakterija kao što je *Akkermansia sp.* koji mogu razgraditi O-povezane glikane sluzi, stvarajući tako SCFA koje bi mogle stimulirati vrčaste stanice da izlučuju više sluzi. (47,48)



Slika 3 Mehanizam proizvodnje i potrošnje sluzi domaćin-mikrobiota-patogen (49)

#### 4.6. Probiotici

Probiotici su žive bakterije koje, kada se daju u odgovarajućim količinama, pružaju zdravstvenu dobrobit domaćinu. Najčešće su to bakterije iz rodova *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*, ali uključuju i druge mikroorganizme poput *Saccharomyces boulardii*. Oni sudjeluju u fermentaciji neprobavljivih vlakana, proizvodeći kratkolančane masne kiseline (SCFA) poput acetata, propionata i butirata, koje imaju brojne korisne učinke na zdravlje crijeva. (50)

Probiotici su postali popularan pristup za upravljanje probavnim i imunološkim zdravljem, a medicinski stručnjaci ih sve češće preporučuju kao učinkovite terapijske intervencije. Uglavnom dolaze u tri kategorije kao hrana, dodatci prehrani i lijekovi. Uvedeni su početkom 20. stoljeća, znanost o probioticima znatno je napredovala, posebno u posljednja dva desetljeća. (50)

Probiotici mogu imati dalekosežne koristi. To je moguće zahvaljujući nizu probiotičkih aktivnosti koje mogu izazvati fiziološku korist. Ali kao što je ranije spomenuto, probiotici nisu jedna tvar i kao biološki entiteti imaju potencijal djelovati na različite načine. Mehanizmi djelovanja koje su istraživači otkrili u različitim sojevima probiotika uključuju modulaciju imunološkog sustava, interakcije s crijevnom mikrobiotom, proizvodnju organskih kiselina, kompetitivno isključivanje, poboljšanu funkciju barijere, proizvodnju malih molekula sa sustavnim učincima i proizvodnju enzima. (51)

Izvor probiotika može biti i kroz konzumaciju fermentirane hrane i pića. U prošlom stoljeću, a posebno u prošlom desetljeću, prepoznate su nutritivne prednosti fermentirane hrane. Ta se hrana obično proizvodi od hranjivih početnih materijala kao što su mlijeko, meso, žitarice i mahunarke koje su već dobri izvori proteina, vitamina i minerala. Međutim, fermentirana hrana može imati koristi osim ovih glavnih nutrijenata. Konkretno, novi dokazi upućuju na to da živi mikroorganizmi prisutni u fermentiranoj hrani doprinose i gastrointestinalnom i zdravlju sustava. (51)

Općenito, većina fermentirane hrane sadrži mikroorganizme koji su ili dodani kao kultura za pokretanje fermentacije ili već prisutni u početnom materijalu i obogaćeni tijekom fermentacije. Proizvodnja fermentirane hrane kao što je kiseli kupus i kimchi oslanja se na autohtone ili divlje mikroorganizme, dok se na primjer u mnoge mnogi komercijalne jogurte i mliječne proizvode dodaju probiotičke vrste *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*. U mjeri u kojoj



je probiotik dodan fermentiranoj hrani ili uključen u proizvodnju fermentirane hrane, tada bi ta fermentirana hrana također bila probiotička hrana. Doista, Europska agencija za sigurnost hrane (EFSA Panel on Dietetic Products 2010 ) odobrila je zdravstvenu tvrdnju za jogurt, utvrdivši da bakterije jogurta ( *Streptococcus thermophilus* i *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus* ) na razini vrste mogu pomoći u poboljšanju probave laktoze među osobe s lošom probavom laktoze. (52)

Obrazloženje za korištenje probiotika uglavnom se temelji na njihovoj sposobnosti da modificiraju crijevnu mikrobiotu, podupirući rast komenzalnih bakterija u odnosu na rast patogenih bakterija. Probiotici oblikuju mikrobiotu natječući se s patogenima za nutritivne i funkcionalne resurse te kroz proizvodnju antimikrobnih tvari. Probiotici također moduliraju imunološki odgovor domaćina. Oni stimuliraju proizvodnju anti-inflamatornih citokina i smanjuju upalne reakcije, što može pomoći u liječenju i prevenciji bolesti kao što su alergije, astma i upalne bolesti crijeva. Probiotici su korisni u prevenciji i liječenju proljeva uzrokovanog antibioticima, infekcijama ili putovanjima. Pokazala se i učinkovitost probiotika u skrčivanju trajanja akutne infektivne dijareje. (53)

Što se tiče infekcija dišnog sustava, probiotici poboljšavaju imunološku funkciju povećanjem proizvodnje imunoglobulina A (IgA) i aktivacijom makrofaga. Studije su pokazale da su djeca koja su koristila probiotike imala manje rekurentnih respiratornih infekcija u prvoj godini života, kao i smanjenu učestalost upale pluća i teških akutnih infekcija donjeg dišnog sustava. (54)

U studiji na 72 72 dojenčadi pokazalo je da je značajno manje djece koja su primila kombinaciju LGG i *Bifidobacterium lactis* doživjelo upalu srednjeg uha u usporedbi s kontrolnom skupinom. Analizirani podatci opisanih u Cochrane sustavnom pregledu pokazali su da su probiotici značajno smanjili broj epizoda akutnih infekcija gornjeg dišnog trakta i upotrebu antibiotika. (55)

Postoje dokazi da probiotici mogu poboljšati lipidni profil, smanjiti inzulinsku rezistenciju i pomoći u kontroli tjelesne težine, što može biti korisno u prevenciji metaboličkih poremećaja kao što su dijabetes tipa 2 i pretilost. (56)

Sve veći interes se pridaje i „mikrobiom-crijevo-moždana os“ i utjecaju probiotika na mentalno zdravlje. Studije sugeriraju da probiotici mogu smanjiti simptome depresije, anksioznosti i drugih mentalnih poremećaja. (56)

Odgovor pojedinca na prehrambeni spoj je pod utjecajem genetskog profila pojedinca. Na primjer, polimorfizmi jednog nukleotida (SNP) u upalnim genima, kao što su IL1B, IL6 i TNFA, koji dovode do različitog upalnog odgovora mogli bi objasniti dio uočenih razlika u odgovoru na prehrambene spojeve. Također postoji sve više dokaza da je genetski profil pojedinca od ključne važnosti za omogućavanje kolonizacije crijeva korisnim bakterijama, što utječe na imunološki sustav, cjelokupno zdravlje domaćina i zarazne bolesti. (56)

Osim zasebne upotrebe prebiotika i probiotika, postoje i koncepti prehrane u kojima se prebiotici i probiotici spajaju u sinbiotičku mješavinu. Uzimajući u obzir ograničenja kliničkih studija kako je gore opisano, sinbiotici su pokazali klinički uspjeh i stoga obećavaju kao mogućnost liječenja u budućnosti. Ovo je očito postalo jasno u nedavnom randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju u ruralnoj Indiji koje je pokazalo značajno smanjenje sepse i kasnije smrti u novorođenčadi koja su primala sedmodnevnu intervenciju sa sinbiotičkim konceptom. Budući da je sepsa glavni uzrok morbiditeta i mortaliteta novorođenčadi u zemljama u razvoju, ovaj koncept ima veliko obećanje da će doprinijeti zdravlju djece. (57)

## 5. POVEZANOST CRIJEVNOG MIKROBIOMA S BOLESTIMA

### 5.1. Razvoj imunološkog sustava i crijevnog mikrobioma

Dojenčad i starije osobe posebno su osjetljivi na infekcije. Jedna stvar koja je zajednička ovim dvjema populacijama jest činjenica da u obje populacije imunološki sustav ne funkcionira optimalno. (58)

Imunološki sustav dojenčeta nije u potpunosti funkcionalan pri rođenju, što znači da su i njihovi urođeni i adaptivni imunološki odgovori uvelike potisnuti. In utero okruženje zahtijeva da imunološki sustav fetusa bude aktivno smanjen i tolerantan na antigene majke, kako bi se izbjegle imunološke reakcije koje bi dovele do prekida trudnoće. Međutim, nakon rođenja, izloženost antigenima iz okoliša, od kojih mnogi potječu iz crijevne mikrobiote, zahtijeva brzu promjenu u imunološkom odgovoru kako bi se dijete zaštitilo od invazije patogena. (58)

Mikrobiota i imunološki sustav usko su povezani. Stoga se povećane stope infekcija uočene u dojenčadi također mogu povezati s promjenama u mikrobiomu. Dojenče može u početku biti izloženo bakterijama u maternici, a nakon rođenja, crijevna kolonizacija se brzo pojavljuje. Na uzorak kolonizacije utječu, između ostalog, način rođenja, genetika, je li dojenče dojeno, geografija i uporaba antibiotika. (58)

Prva 24 mjeseca života predstavljaju ključni razvojni prozor za uspostavu mikrobioma i mogu čak odrediti sastav crijevne mikrobiote tijekom života. Komenzalni mikroorganizmi su potrebni kako bi se imunološki sustav osposobio za razlikovanje između komenzalnih bakterija, koje postaju tolerirani antigeni, i patogenih bakterija. (59)

Defektna imunološka tolerancija potiče pogoršanje autoimunih i upalnih bolesti, kao što je alergija. Dokazano je da je sastav crijevne mikrobiote između atopične i zdrave djece različit, a smanjena bakterijska raznolikost i disbioza povezani su s razvojem atopijskih bolesti. (59,60)

Brojna su istraživanja pokazala da kolonizacija mikroorganizama počinje kod sisavaca tijekom rođenja, a na njihov sastav može utjecati nekoliko prenatalnih i postnatalnih čimbenika iz okoliša i domaćina koji imaju vitalnu ulogu u razvoju zdravog imunološkog sustava. Među takvim čimbenicima su, metoda poroda (vaginalni porod ili carskim rezom), odabir prehrane (dojenje ili bočica), uporaba antibiotika ili probiotika i drugi procesi rane modulacije crijevne

mikrobiote transplantacija vaginalne tekućine ili fekalne mikrobiote (FMT) može dramatično promijeniti sastav crijevne mikrobiote i modulirati imunološki razvoj dojenčeta i toleranciju na različite antigene. (61)

Način porođaja određuje kolonizaciju mikrobiote ranog života u dojenčadi. Na primjer, bebe rođene carskim rezom nemaju komenzalne mikrobne zajednice koje se mogu naći u vaginalno rođene djece. Umjesto toga, takvi pristupi isporuci rezultiraju kolonizacijom patogenih bakterija kao što su vrste *Enterococcus*, *Enterobacter* i *Klebsiella* koje se tipično nalaze u bolničkom okruženju. (62)

Iako se takva mikrobna praznina uglavnom zatvori nakon 6 do 9 mjeseci dojenja (osim *Bacteroides*, koji ostaju odsutni ili su na vrlo niskoj razini kod većine dojenčadi s carskim rezom), porođaj carskim rezom može povećati osjetljivost na respiratorne zarazne bolesti kod prve godine života, što je određeno prvim tjednom mikrobne kolonizacije. (62)

Mikrobne zajednice u bebama koje su rođene vaginalno i hranjene majčinim mlijekom označene su kao one koje imaju relativno zdravije mikrobiome s najvećim obiljem bifidobakterija i najmanjim brojem oportunističkih patogenih bakterija kao što su *Clostridium difficile* i *Escherichia coli*. Probiotici, transplantacija vaginalne i/ili fekalne mikrobiote tri su glavne metode za modulaciju crijevne mikrobiote u ranom životu u dojenčadi i rezultiraju povoljnim ishodima, posebno u preventivnom učinku na razvoj bolesti koje se mogu pojaviti kasnije u životu. (63)

Sve se više prepoznaje da crijevni mikrobiom, osim reguliranja lokalnog mukoznog imunološkog sustava, također utječe na urođene i adaptivne stanično posredovane sistemske imunološke odgovore kroz različite mehanizme. (11)

Jedan mehanizam uključuje otpuštanje produkata topivih mikroba, koji se translociraju u cirkulaciju i utječu na aktivaciju imunoloških stanica na periferiji. Doista, rezidentne imunološke stanice u organima distalno od crijeva mogu izravno osjetiti cirkulirajuće faktore porijeklom iz mikroba, a odsutnost signalnih molekula izvedenih iz mikrobiote uzrokuje promjene u imunološkoj funkciji koje dovode do osjetljivosti na sistemske infekcije. (63)

Disbioza u crijevnoj mikrobioti može dovesti do smanjene sposobnosti induciranja odgovarajućeg lokalnog i sistemskog imunološkog odgovora, što rezultira lokalnim upalnim bolestima, ali i bolestima na distalnim mjestima. (11)

## 5.2. Plućne bolesti

S obzirom na gore spomenuto da disbioza crijevnog mikrobioma ima utjecaj i na distalna mjesta, jedno od tih mjesta su dišni putevi, a izravan odnos između ta dva mjesta naziva se os crijevo-pluća. (11)

Studije i na životinjama i ljudima pokazale su da se promjena u crijevnoj mikrobioti izazvana antibioticima može povezati s razvojem atopijskih manifestacija, alergijske bolesti dišnih putova i povećanog rizika od razvoja astme. Osim utjecaja na razvoj alergijskih bolesti dišnih putova, pokazalo se da crijevna mikrobiota ima ključnu ulogu u zaštiti od bakterijskih i virusnih respiratornih infekcija, jer crijevna mikrobiota izravno upravlja urođenim i adaptivnim imunološkim odgovorom. (65)

Drugi mehanizam kroz koji događaji u crijevima mogu utjecati na bolest u plućima je kroz zajednički mukozni imunološki sustav, u kojem antigen-specifične B stanice koje se nalaze u crijevima mogu migrirati na distalno djelotvorno mjesto preko torakalnog kanala. (63)

Pokazalo se u nekoliko kliničkih ispitivanja na ljudima da je uporaba probiotika bila povezana s nižom učestalošću i poboljšanim zdravstvenim ishodom respiratornih infekcija. Također su potrebne longitudinalne studije kako bi se dobio bolji uvid u učinak crijevne mikrobiote na težinu i tijek bolesti pluća. (65,66)

## 5.3. Alergije

Posljednjih desetljeća, alergijske bolesti kao što su astma, atopijski dermatitis (AD) i alergija na hranu (FA) postale su glavni zdravstveni problem u mnogim zapadnim zemljama i razvijenim zemljama diljem svijeta. (67)

Alergija je pozitivno povezana sa stupnjem razvijenosti ljudskog društva, gdje se životni okoliš i stil života najviše razlikuju. Takve promjene uključuju urbanizirana i industrijalizirana životna okruženja s prekomjernom uporabom higijenskih proizvoda i antibiotika, zajedno sa stacionarnim načinom života i prehranom koja se temelji na brznoj hrani. Svi takvi čimbenici rezultiraju smanjenom mikrobnom raznolikošću u ranom životu, što, prema teoriji ekosustava, dovodi do oslabljene imunološke zaštite i sporog oporavka normalnih mikrobnih zajednica. (68)

Crijevni mikrobiom ima sposobnost moduliranja imunološkog odgovora. On pomaže u održavanju ravnoteže između protuupalnih i pro-upalnih odgovora, čime sprečava pretjeranu reakciju imunološkog sistema koja može dovesti do alergija. Pokazalo se da komenzalne mikrobne zajednice u gastrointestinalnom traktu i drugim organima moduliraju i urođene i stečene imunološke odgovore putem različitih osovina, uključujući osovinu crijeva-pluća i osovinu crijeva-koža. Nedavne studije pokazale su da brojni čimbenici okoliša mogu utjecati na kolonizaciju mikrobiote, sastav i metaboličku aktivnost u ranom životu, te modificirati probavu i apsorpciju hranjivih tvari u domaćinu za proizvodnju energije i imunološku modulaciju i zaštitu. (11)

Utjecajni čimbenici u razvoju alergijskih bolesti u dojenačkoj dobi. Čimbenici kao što su izloženost antibioticima, prijevremeni porod, hranjenje formulom i porođaj carskim rezom povećavaju razvoj astme kod dojenčadi, dok žive u velikoj obitelji i poljoprivrednom okruženju smanjiti pojavu astme. Povećana porođajna težina i kombinirana prehrana majčinim mlijekom i formulom povećavaju razvoj alergije na hranu u djetinjstvu. (68)

U studijama na ljudima, u smislu alergijskih bolesti, crijevna mikrobiota pokazala je vitalnu ulogu u uspostavi adaptivne i urođene imunološke zaštite. Na primjer, u usporedbi sa zdravom dojenčadi, bebe s nižim odgovorom IgG na specifične skupine antigena mikrobiote usko su povezane s razvojem alergijskih bolesti uključujući astmu, AD i FA. (67)

Povezanost astme s crijevnom mikrobiotom utvrđena je prije nekoliko godina. Prema prethodnoj studiji, crijevna mikrobiota novorođenčadi usko je povezana s razvojem alergijskih bolesti; najmanja relativna brojnost rodova *Bifidobacteria*, *Akkermansia* i *Faecalibacterium* te veća relativna brojnost gljivica *Candia* i *Rhodotorula* imaju najveći rizik od razvoja atopije i astme. Stoga takvi podaci upućuju na to da složena i dinamična priroda crijevne mikrobiote može biti važan čimbenik u razvoju simptoma astme. (69)

Dojenčad s visokim rizikom od AD povezana s manjim brojem proteobakterija s povećanim urođenim upalnim odgovorima izazvanim receptorima sličnim toll-4 (TLR)-4, dok je smanjenje *Ruminococcaceae* povezano s povećanim urođenim upalnim odgovorima izazvanim TLR-2. Dojenčad koja ima veću stopu razvoja astme ima manju brojnost nekih svojti crijevnih bakterija kao što su *Faecalibacterium* i *Bifidobacterium*. (69)

Ekcem je često povezan s drugim atopijskim bolestima kao što su alergijski rinitis i astma; procjenjuje se da 30% djece s atopijskim dermatitisom kasnije u životu razvije astmu. Meta-analiza 29 studija pokazala je da probiotici smanjuju rizik od razvoja ekcema u dojenčadi

kada ih konzumiraju žene tijekom posljednjeg tromjesečja trudnoće i doilje ili kada se daje dojenčadi. (70)

Ova otkrića rezultirala su sazivanjem odbora Svjetske alergijske organizacije (WAO) za izradu preporuka utemeljenih na dokazima o korištenju probiotika u prevenciji alergija. WAO panel je preporučio korištenje probiotika kod trudnica s visokim rizikom za rađanje alergičnog djeteta, korištenje probiotika kod žena koje doje dojenčad s visokim rizikom od razvoja alergije i korištenje probiotika u dojenčadi s visokim rizikom od razvoja alergije. I WAO i pregled meta-analize priznaju da je potrebno provesti više studija jer postojeći podaci, iako obećavajući i pozitivni, predstavljaju nisku razinu dokaza zbog visokog rizika od pristranosti, nedosljednosti i nepreciznosti rezultata. Međutim, kada se uzme u obzir potencijalna korist i zanemariv rizik, ograničeni podaci bili su dovoljno uvjerljivi da se da preporuka. (71)

Alergije na hranu u ranoj dobi također su usko povezane sa smanjenim crijevnim mikrobiomom. Oralni i crijevni mikrobiom usko su povezani i s alergijama na hranu. Oralna sluznica je prva cjelina koja dolazi u kontakt s antigenima i početak je kontinuiranog gastrointestinalnog ekosustava koji sadrži lokalne stanice koje predstavljaju antigen i limfoidne stanice, a povezana je s organiziranjem limfoidnih struktura. (68)

#### **5.4. Gastrointestinalni poremećaji (IBS, Chronova bolest, Ucelarni kolitis, NEC)**

Postoji visoka učestalost upalnih bolesti crijeva (IBD) Ulcerozni kolitis (UC) i Crohnova bolest u zapadnim zemljama, a čini se da prehrana, genetika i okoliš utječu na prevalenciju. Osim toga, čini se da liječenje antibioticima u prvoj godini života donosi gotovo tri puta veći rizik od razvoja IBD-a. (72)

Zbog očite povezanosti prehrane i mikrobioma s IBD-om, postoji značajan interes za intervencije u prehrani i/ili dodatke probioticima kao tretman. Zanimljivo je da se mnogi od istih tradicionalnih lijekova koriste i za Ucelarni kolitis i za Crohnovu bolest, ali ispitivanja koja testiraju probiotike kao lijek za Crohnovu bolest dosljedno su bila neuspješna, što sugerira da su barem probiotici testirani do danas neučinkoviti tretman za Crohnovu bolest. (73)

Bilo je nekoliko pozitivnih studija s različitim proizvodima/sojevima u bolesnika s Ucelarnim kolitisom, prvenstveno s VSL#3 (mješavina 8 različitih živih bakterija izrazito visoke koncentracije) i *E. coli*. VSL#3 je dodan u formular nekih britanskih bolnica i propisuju

ga neki gastroenterolozi kao pomoćno liječenje za Ucelarni kolitis, iako to nije standardna praksa u UK. (74)

Nekrotizirajući enterokolitis (NEC) je ozbiljna neonatalna bolest koja uzrokuje upalu i nekrozu dijelova crijeva, prvenstveno u nedonoščadi i one rođene težine <1500 g. Uzrokuje značajnu smrtnost do 30%. Iako je etiologija nepotpuno shvaćena, smatra se da se odnosi na nenormalnu kolonizaciju crijevne sluznice bakterijama. Istraživački napori usmjereni su na terapiju osmišljenu za vraćanje ove ravnoteže kako bi se spriječio NEC ili smanjila ozbiljnost nakon što se pojavi. (74)

Nedavna mrežna meta-analiza koja uključuje podatke od 11 231 nedonoščadi utvrdila je da su samo tri od 25 formulacija probiotika bile učinkovite u smanjenju smrtnosti od NEC-a, dok je sedam sojeva bilo učinkovito u smanjenju incidencije NEC-a i nije bilo jasnog preklapanja između ovih formulacija. (75)

Ovi podaci naglašavaju važnost izbora probiotičke formulacije i da su potrebne daljnje visokokvalitetne studije za optimalni odabir soja i doze. Odabir probiotika bez razmatranja optimalne doze, soja, kombinacije i formulacije može dovesti do kliničke neučinkovitosti, a to je važno razmatranje u budućnosti. Međutim, kada se optimalna probiotička intervencija primijeni na pravu populaciju pacijenata, rezultati mogu biti obećavajući. Neonatalna sepsa ostaje značajan uzrok smrti, osobito u zemljama u razvoju, a uz rastuću globalnu zabrinutost zbog otpornosti na antibiotike, probiotici mogu ponuditi atraktivnu opciju za prevenciju ili pomoćno liječenje infekcije (74,75)

## **5.5. Metaboličke bolesti (petilost, dijabetes tip 2)**

Metaboličke bolesti postaju sve veći zdravstveni problem zbog sve veće učestalosti. Različiti čimbenici okoliša povezani su s nizom metaboličkih bolesti i često igraju presudnu ulogu u tom procesu. (76)

Metaboličke funkcije crijevnih bakterija, kao što je fermentacija dijetalnih vlakana u kratkolančane masne kiseline (SCFA), igraju ulogu u regulaciji energetske ravnoteže. SCFA mogu utjecati na skladištenje masti i korištenje energije, potencijalno potičući pretilost ako je njihova proizvodnja promijenjena. Proizvodnja SCFA poput acetata, propionata i butirata od strane crijevnih bakterija je ključna. SCFA imaju blagotvorne učinke na energetske



metabolizam domaćina, regulaciju apetita i upalu. Disbioza može dovesti do smanjene proizvodnje SCFA, negativno utječući na metabolizam glukoze i lipida, što doprinosi razvoju pretilosti i povezanih metaboličkih poremećaja. (76)

Postoji međudjelovanje između genetskih varijanti domaćina i mikrobnog sastava koji utječe na osjetljivost na pretilost i dijabetes. Kronična upala niskog stupnja, koja se često opaža kod pretilosti i dijabetesa, može biti potaknuta promjenama u crijevnom mikrobiomu. Određene bakterijske komponente, poput lipopolisaharida, mogu izazvati sustavnu upalu, inzulinsku rezistenciju i metaboličku disfunkciju. (77)

Sastav crijevne mikrobiote ključan je za energetske homeostazu i metabolizam. Studije pokazuju da osobe s pretilošću obično imaju drugačiji sastav crijevne mikrobiote u usporedbi s osobama koje nisu pretile. Točnije, imaju manje raznolik crijevni mikrobiom gdje postoji veći omjer Firmicutes u odnosu na Bacteroidetes kod pretilih osoba. Ova neravnoteža može dovesti do povećanog unosa energije iz prehrane, pridonoseći debljanju i skladištenju masti. (76)

Disbioza crijevne mikrobiote također je povezana s razvojem inzulinske rezistencije i dijabetesa tipa 2. Slično kao kod pretilosti, pacijenti s dijabetesom tipa 2 često pokazuju smanjenu mikrobnu raznolikost i imaju značajne razlike u sastavu crijevnog mikrobioma u usporedbi sa zdravim pojedincima. Određene crijevne bakterije mogu utjecati na upalu i cjelovitost crijevne barijere, što zauzvrat utječe na osjetljivost na inzulin. Povećana propusnost crijeva ili "propusna crijeva" dopušta endotoksinima da uđu u krvotok, izazivajući upalne reakcije koje mogu oslabiti inzulinsku signalizaciju. (77)

Probiotičke i prebiotičke intervencije pokazale su potencijal u modulaciji crijevne mikrobiote i poboljšanju metaboličkog zdravlja. Na primjer, specifične vrste probiotika mogu poboljšati funkciju crijevne barijere i smanjiti upalu, čime se poboljšava osjetljivost na inzulin i kontrola glikemije. (77)

## **5.6. Neurološke bolesti (depresija, autizam)**

Složena biokemijska signalizacija između crijevnog mikrobioma i mozga, poznata kao osovina crijevo-mozak (GBA), posredovana je mikrobiotom središnjeg živčanog sustava (CNS), enteričkog živčanog sustava (ENS) i gastrointestinalnog sustava (GI). Nedavne

studije o GBA pokazale su važnost uključenosti crijevne mikrobiote u ove dvosmjerne interakcije, naime, unutar mozga do GI mikrobiote i obrnuto, putem neuralnih, imunoloških, humoralnih i endokrinih veza. (78)

Dva su neuroanatomska puta kojima crijeva komuniciraju s mozgom. Prvo, mozak i crijeva komuniciraju izravno preko živca vagusa (VN) i autonomnog živčanog sustava (ANS) u leđnoj moždini. Drugo, bikomunikacijski ENS GIT-a, koji, uz ANS i VN, dovodi do bilateralne interakcije unutar crijeva i mozga. Bakterije grade izravnu neuronsku vezu između mozga i GI mikroflore kroz VN i stimulaciju aferentnih neurona ENS-a. Štoviše, vagalna aktivacija predstavlja protuupalne učinke i mnoge pozitivne učinke na crijevnu mikrobiotu, kao i probiotičko stablo, iz vagalne aktivnosti. (79)

Nekoliko prekliničkih istraživanja otkrilo je da patofiziologija i patogeneza crijevnih poremećaja, uključujući upalnu bolest crijeva (IBD) i sindrom iritabilnog crijeva (IBS), uz neurološke bolesti i psihijatrijska stanja, uključujući anksioznost, depresiju, ASD, AD, MS i PD, imaju implikacije s neravnotežom crijevnih mikrobni zajednica ili "disbiozom" u crijevnoj mikrobioti. (79)

Crijevna mikrobiota ima utjecaj na regulaciju lučenja neurotransmitera, poput serotonina, acetilkolin, dopamin, noradrenalin. Na primjer, *Bifidobacterium infantis* utječe na središnji prijenos serotonina povećanjem triptofana u plazmi, prekursora razina serotonina. (80)

Metaboliti dobiveni iz mikrobiote, uključujući vitamine, neuroaktivne metabolite (npr. SCFA) i neurotransmitere, posreduju u dvosmjernim interakcijama MGBA za modulaciju neurofiziologije i imuniteta domaćina. (78)

Posljednjih desetljeća otkriveno je da interakcije crijevne mikrobiote i mozga igraju ključnu ulogu u neuropsihijatrijskim bolestima poput autizma. Oko 40% osoba s ASD-om doživi veću gastrointestinalnu (GI) disfunkciju, uključujući promjenu funkcije crijeva, trbušne grčeve, proljev, refluks i povraćanje. Korelacija GI simptoma i ozbiljnosti ASD-a pokazuje važnost veze između crijevne mikrobiote i mozga. Poremećaj iz spektra autizma (ASD) obuhvaća složen niz neurorazvojnih simptoma, uključujući oštećenje društvenih interakcija i komunikacije, zajedno s restriktivnim i ponavljajućim obrascima ponašanja. (80)

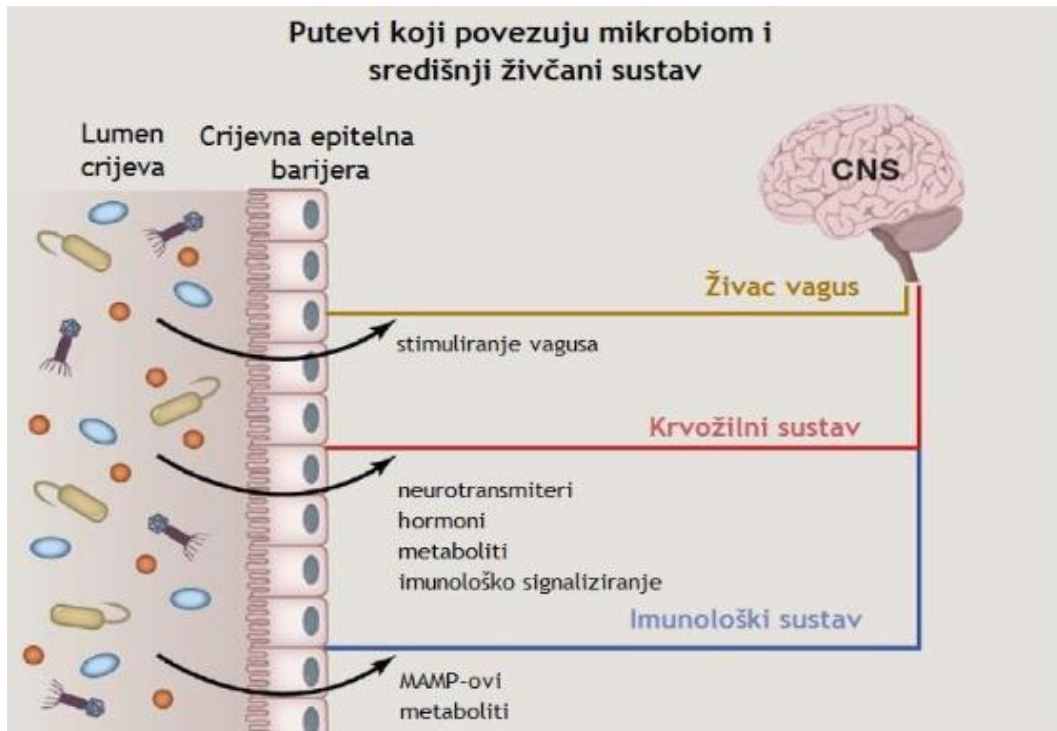
Sukladno tome, korelacija GI simptoma i ozbiljnosti ASD-a pokazuje važnost veze između crijevne mikrobiote i mozga. Nedavna istraživanja pokazuju da GI poremećaji i simptomi CNS-a u autističnih pacijenata mogu biti povezani s upalnim stanjima izazvanim

crijevnom disbiozom. Autistična djeca pokazuju značajne promjene u sastavu crijevne mikrobiote, a GI simptomi mogu predstavljati upalne procese. Upala je povezana s povećanom propusnošću barijere crijevne sluznice za bakterijske neurotoksične peptide poput lipopolisaharida (LPS) i stvaranjem upalnih citokina. (81)

Autistična djeca zbog propusnosti crijeva imaju visoke stope propionske i octene kiseline, ali niske stope maslačne kiseline. Fekalni uzorci autistične djece pokazuju smanjenje omjera Bacteroidetes/Firmicutes zbog smanjenja broja Bacteroides te povećanu razinu bakterija poput *Lactobacillus*, *Clostridium*, *Desulfovibrio*, *Caloramator*, *Alistipes*, *Sarcina*, *Akkermansia*, *Sutterellaceae* i *Enterobacteriaceae*. Usporedba fekalnih i plazmatskih metaboloma između ASD-a i djece s tipičnim razvojem pokazala je disfunkciju mitohondrija te različite razine fenolnih mikrobnih metabolita, lipida i aminokiselina, što se može koristiti kao molekularni biomarkeri za ASD. (82)

Probiotici mogu imati protuupalnu ulogu i smanjiti gastrointestinalne simptome osoba s upalnom bolesti crijeva (IBD), a mikrobne intervencije, poput probiotika, mogu smanjiti simptome socijalnog ponašanja i razine upale kod osoba s ASD-om. Tjedni tretman vankomicinom autistične djece rezultirao je značajnim poboljšanjem neurobihevioralnih i gastrointestinalnih simptoma. Probiotici i terapija prijenosa mikrobiote pokazuju potencijal u ublažavanju simptoma autizma, no potrebna su daljnja istraživanja kako bi se sa sigurnošću potvrdila njihova učinkovitost u svim tipovima autizma. (83)

Posljednjih godina povećana je pažnja na dvosmjerni komunikacijski put između mozga i crijevne mikrobiote, poznat kao os mikrobiota-crijeva-mozak. Disfunkcija ove osi igra ključnu ulogu u patogenezi depresije. Studije pokazuju razlike u mikrobioti između zdravih pojedinaca i pacijenata s neurološkim poremećajima. Zdravi ljudi imaju veću zastupljenost bakterija iz sojeva Firmicutes i Bacteroidetes, dok pacijenti s depresijom pokazuju smanjenu raznolikost mikrobiote i specifične promjene u sastavu bakterija. Kod depresivnih pacijenata smanjene su količine obitelji Lachnospiraceae i Ruminococcaceae, te roda *Faecalibacterium* i *Ruminococcus*. Također je zabilježena veća prisutnost Bacteroidales i niže razine Lachnospiraceae. Studije na životinjskim modelima depresije također pokazuju promjene u mikrobioti. Promjene u crijevnoj mikrobioti povezane su s upalom jetre i mozga, što može utjecati na raspoloženje i ponašanje te poremetiti serotonergičke signale, uzrokujući depresivne simptome. (84,85)



Slika 4 Putevi koji povezuju crijevni mikrobiom i središnji živčani sustav (85)

## 5. ZAKLJUČAK

U ovom diplomskom radu dotaknuli smo se teme uloge ljudskog mikrobioma u održavanju cjelokupnog zdravlja. Kroz pregled raznih provedenih studija i literature jasno je da crijevni mikrobiom nije samo pasivan sudionik u probavnim procesima, već vrlo aktivan regulator brojnih fizioloških funkcija u tijelu, uključujući imunološki sustav, metabolizam i neurološke procese.

Kroz razne studije dokazano je da disbioza, odnosno neuravnoteženi mikrobiom, može dovesti do raznih bolesti, poput upalnih bolesti crijeva, pretilosti, dijabetesa tipa 2, te neuroloških oboljenja. Također, istraživanja su pokazala da se mikrobiom može modulirati putem prehrane, probiotika i prebiotika. Ta saznanja su od velike pomoći jer pružaju terapijske mogućnosti za liječenje takvih stanja, ali i za prevenciju.

Unatoč mnogobrojnim istraživanjima i značajnim napredcima u razumijevanju mikrobioma, ovo područje je još uvijek novo i zahtjeva daljnja istraživanja kako bi se u potpunosti shvatila interakcija između mikrobioma i ljudskog organizma. Buduća istraživanja trebala bi se usmjeriti na longitudinalna istraživanja, kako bi se pratile promjene mikrobioma dužeg perioda izlaganja raznim čimbenicima.

U zaključku, smatram da ljudski mikrobiom, a osobito crijevni mikrobiom, igra ključnu ulogu u očuvanju zdravlja. Buduća istraživanja ovog područja mogla bi otvoriti vrata novim i učinkovitijim pristupima u liječenju i prevenciji brojnih bolesti, čime bi se značajno unaprijedila kvaliteta ljudskog života.

## 6. LITERATURA

1. Forgie AJ, Foughse JM, Willing BP. Diet-microbe-host interactions that affect gut mucosal integrity and infection resistance. *Front Immunol.* 2019;10:1804. doi:10.3389/fimmu.2019.01804.
2. Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature.* 2010;464(7285):59-65.
3. Lawley TD, Walker AW. Intestinal colonization resistance. *Immunology.* 2013;138(1):1-11. doi: 10.1111/j.1365-2567.2012.03616.x.
4. Mazmanian SK, Round JL, Kasper DL. A microbial symbiosis factor prevents intestinal inflammatory disease. *Nature.* 2008;453(7195):620-5.
5. Flint HJ, Scott KP, Duncan SH, Louis P, Forano E. Microbial degradation of complex carbohydrates in the gut. *Gut Microbes.* 2012;3(4):289-306.
6. LeBlanc JG, Milani C, de Giori GS, et al. Bacteria as vitamin suppliers to their host: a gut microbiota perspective. *Curr Opin Biotechnol.* 2013;24(2):160-8.
7. Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2009;9(5):313-23.
8. Buffie CG, Pamer EG. Microbiota-mediated colonization resistance against intestinal pathogens. *Nat Rev Immunol.* 2013;13(11):790-801.
9. Honda K, Littman DR. The microbiome in infectious disease and inflammation. *Annu Rev Immunol.* 2016;34:309-34.
10. Cresci GA. The gut microbiome: what we do and don't know. *Nutr Clin Pract.* 2015;30(6):734-746. doi:10.1177/0884533615609899.
11. Söderholm JD, Perdue MH. Stress and gastrointestinal tract II. Stress and intestinal barrier function. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2001;280(1)
12. Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2009;9(5):313-23.

13. Santos J, Yang PC, Söderholm JD, Benjamin M, Perdue MH. Role of mast cells in chronic stress induced colonic epithelial barrier dysfunction in the rat. *Gut*. 2001;48(5):630-6.
14. Francino MP. Antibiotics and the human gut microbiome: Dysbioses and accumulation of resistances. *Front Microbiol*. 2016;6:1543.
15. Wallace JL, Bowers L. NSAID-induced gastrointestinal damage and the design of GI-sparing NSAIDs. *Curr Opin Investig Drugs*. 2014;5(11):1159-66.
16. Imhann F, Bonder MJ, Vich Vila A, et al. Proton pump inhibitors affect the gut microbiome. *Gut*. 2016;65(5):740-8.
17. Jalanka J, Major G, Murray K, et al. The effect of psyllium husk on intestinal microbiota in constipated patients and healthy controls. *Int J Mol Sci*. 2019;20(2):433.
18. Ananthakrishnan AN, Luo C, Yajnik V, et al. Gut microbiome function predicts response to anti-integrin biologic therapy in inflammatory bowel diseases. *Cell Host Microbe*. 2017;21(5):603-10.
19. Montassier E, Gastinne T, Vangay P, et al. Chemotherapy-driven dysbiosis in the intestinal microbiome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(5):515-28.
20. Mailing LJ, Allen JM, Buford TW, Fields CJ, Woods JA. Exercise and the gut microbiome: a review of the evidence, potential mechanisms, and implications for human health. *Exerc Sport Sci Rev*. 2019;47(2):75-85.
21. Smith RP, Easson C, Lyle SM, Kapoor R, Foster JA. Gut microbiome diversity is associated with sleep physiology in humans. *PLoS One*. 2019;14(10)
22. Benedict C, Cedernaes J. Could a good night's sleep improve your microbial health? Implications of sleep and circadian rhythm on the gut microbiome. *J Intern Med*. 2018;283(2):146-53.
23. Smith RP, Easson C, Lyle SM, Kapoor R, Foster JA. Gut microbiome diversity is associated with sleep physiology in humans. *PLoS One*. 2019;14(10)
24. David LA, Maurice CF, Carmody RN, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*. 2014;505(7484):559-63.

25. Negi S, Das DK, Pahari S, Nadeem S, Agrewala JN. Potential role of gut microbiota in induction and regulation of innate immune memory. *Front Immunol.* 2019;10:2441. doi: 10.3389/fimmu.2019.02441.
26. Conlon MA, Bird AR. The impact of diet and lifestyle on gut microbiota and human health. *Nutrients.* 2015;7(1):17-44.
27. Wang B, Wu G, Zhou Z, et al. Glutamine and intestinal barrier function. *Amino Acids.* 2015;47(10):2143-54.
28. Leone V, Gibbons SM, Martinez K, et al. Effects of diurnal variation of gut microbes and high-fat feeding on host circadian clock function and metabolism. *Cell Host Microbe.* 2015;17(5):681-9. doi: 10.1016/j.chom.2015.03.006.
29. Sree N, Navaneetha M, Bagus S. The potential of nutrigenomics in relation to gut microbiota modulation and health. *Sci Rep.* 2022;12(1):8249. doi: 10.1038/s41598-022-08249-2.
30. de Wit N, Derrien M, Bosch-Vermeulen H, et al. Saturated fat stimulates obesity and hepatic steatosis and affects gut microbiota composition by an enhanced overflow of dietary fat to the distal intestine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2012;303(5) doi: 10.1152/ajpgi.00488.2011.
31. Goodman BE. Insights into digestion and absorption of major nutrients in humans. *Adv Physiol Educ.* 2010;34(2):44-53. doi: 10.1152/advan.00094.2009.
32. Mergenthaler P, Lindauer U, Dienel GA, Meisel A. Sugar for the brain: the role of glucose in physiological and pathological brain function. *Trends Neurosci.* 2013;36(10):587-97. doi: 10.1016/j.tins.2013.07.001.
33. Desai MS, Seekatz AM, Koropatkin NM, et al. A dietary fiber-deprived gut microbiota degrades the colonic mucus barrier and enhances pathogen susceptibility. *Cell.* 2016;167(5):1339-53.e21. doi: 10.1016/j.cell.2016.10.043.
34. Shenkin A. Micronutrients in health and disease. *Postgrad Med J.* 2006;82(971):559-67. doi: 10.1136/pgmj.2006.047670.
35. Skrypnik K, Suliburska J. Association between the gut microbiota and mineral metabolism. *J Sci Food Agric.* 2018;98(7):2449-60. doi: 10.1002/jsfa.8724.



36. Bora SA, Kennett MJ, Smith PB, Patterson AD, Cantorna MT. The gut microbiota regulates endocrine vitamin D metabolism through fibroblast growth factor 23. *Front Immunol.* 2018;9:408. doi: 10.3389/fimmu.2018.00408.
37. Tolkien Z, Stecher L, Mander AP, Pereira DIA, Powell JJ. Ferrous sulfate supplementation causes significant gastrointestinal side-effects in adults: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(2) doi: 10.1371/journal.pone.0117383.
38. Degan PH, Barry NA, Mok KC, Taga ME, Goodman AL. Human gut microbes use multiple transporters to distinguish vitamin B12 analogs and compete in the gut. *Cell Host Microbe.* 2014;15(1):47-57. doi: 10.1016/j.chom.2013.12.007.
39. Ayseli MT, Ayseli YI. Flavors of the future: health benefits of flavor precursors and volatile compounds in plant foods. *Trends Food Sci Technol.* 2016;57:71-82. doi: 10.1016/j.tifs.2016.04.002.
40. Gilani GS, Xiao CW, Cockell KA. Impact of antinutritional factors in food proteins on the digestibility of protein and the bioavailability of amino acids and on protein quality. *Br J Nutr.* 2012;108(S2) doi: 10.1017/S0007114512002371.
41. Dueñas M, Muñoz-González I, Cueva C, et al. A survey of modulation of gut microbiota by dietary polyphenols. *BioMed Res Int.* 2015;2015:850902. doi: 10.1155/2015/850902.
42. Lee SH, Lillehoj HS, Jang SI, Lillehoj EP, Min W, Bravo DM. Dietary supplementation of young broiler chickens with Capsicum and turmeric oleoresins increases resistance to necrotic enteritis. *Br J Nutr.* 2013.
43. Kaleeswaran B, Ilavenil S, Ravikumar S. Dietary supplementation with *Cynodon dactylon* (L.) enhances innate immunity and disease resistance of Indian major carp, *Catla catla* (Ham.). *Fish Shellfish Immunol.* 2011.
44. Wang HK, Yeh CH, Iwamoto T, Satsu H, Shimizu M, Totsuka M. Dietary flavonoid naringenin induces regulatory T cells via an aryl hydrocarbon receptor mediated pathway. *J Agric Food Chem.* 2012.
45. Julliard W, De Wolfe TJ, Fechner JH, Safdar N, Agni R, Mezrich JD. Amelioration of *Clostridium difficile* infection in mice by dietary supplementation with indole-3-carbinol. *Ann Surg.* 2017.

46. Peron G, Sut S, Pellizzaro A, Brun P, Voinovich D, Castagliuolo I, Dall'Acqua S. The antiadhesive activity of cranberry phytocomplex studied by metabolomics: intestinal PAC-A metabolites but not intact PAC-A are identified as markers in active urines against uropathogenic *Escherichia coli*. *Fitoterapia*. 2017.
47. Wlodarska M, Willing BP, Bravo DM, Finlay BB. Phytonutrient diet supplementation promotes beneficial *Clostridia* species and intestinal mucus secretion resulting in protection against enteric infection. *Sci Rep*. 2015.
48. Anhê FF, Varin TV, Le Barz M, Desjardins Y, Levy E, Roy D, et al. Gut microbiota dysbiosis in obesity-linked metabolic diseases and prebiotic potential of polyphenol-rich extracts. *Curr Obes Rep*. 2015;4(4):389-400. doi: 10.1007/s13679-015-0172-9.
49. Forgie AJ, Fohse JM, Willing BP. Diet-microbe-host interactions that affect gut mucosal integrity and infection resistance. *Front Immunol*. 2019;10:1804. doi:10.3389/fimmu.2019.01804.
50. Sanders ME, Merenstein DJ, Merrifield CA, Hutkins R. Probiotics for human use. *Nutr Bull*. 2018;43(3):212-25. doi: 10.1111/nbu.12334.
51. O'Toole PW, Cooney JC. Probiotic bacteria influence the composition and function of the intestinal microbiota. *Interdiscip Perspect Infect Dis*. 2008;2008:175285.
52. Marco ML, Heeney D, Binda S, et al. Health benefits of fermented foods: microbiota and beyond. *Curr Opin Biotechnol*. 2017;44:94-102.
53. Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, Dans LF. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010.
54. Weichert S, Schrotten H, Adam R. The role of prebiotics and probiotics in prevention and treatment of childhood infectious diseases. *Pediatr Infect Dis J*. 2012.
55. Hao Q, Dong BR, Wu T. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015.
56. Sanders ME, Merenstein DJ, Merrifield CA, Hutkins R. Probiotics for human use. *Nutr Bull*. 2018;43(3):212-25.
57. Lombardi VR, Carrera I, Corzo L, Cacabelos R. Role of bioactive lipofishins in prevention of inflammation and colon cancer. *Semin Cancer Biol*. 2019.

58. Panigrahi P, Parida S, Sailajanandan P, Satpathy R, Pradhan L, Chandel DS, et al. A randomized synbiotic trial to prevent sepsis among infants in rural India. *Nature*. 2017.
59. Thaïss CA, Zmora N, Levy M, Elinav E. The microbiome and innate immunity. *Nature*. 2016;535:65-74. doi: 10.1038/nature18847.
60. Zhang X, Zhivaki D, Lo-Man D. Unique aspects of the perinatal immune system. *Nat Rev Immunol*. 2017;17(8):495-507. doi: 10.1038/nri.2017.54.
61. Tamburini S, Shen N, Wu HC, Clemente JC. The microbiome in early life: Implications for health outcomes. *Nat Med*. 2016;22(7):713-22. doi: 10.1038/nm.4142.
62. Shao Y, Forster SC, Tsaliki E, Vervier K, Strang A, Simpson N, et al. Stunted microbiota and opportunistic pathogen colonization in caesarean-section birth. *Nature*. 2019;574(7776):117-21. doi: 10.1038/s41586-019-1560-1.
63. Wilson BC, Butler M, Grigg CP, Derraik JG, Chiavaroli V, Walker N, et al. Oral administration of maternal vaginal microbes at birth to restore gut microbiome development in infants born by caesarean section: A pilot randomised placebo-controlled trial. *EBioMedicine*. 2021;69:103443. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103443.
64. Kubinak JL, Petersen C, Stephens WZ, Soto R, Bake E, O'Connell RM, et al. MyD88 signaling in T cells directs IgA-mediated control of the microbiota to promote health. *Cell Host Microbe*. 2015;17(2):153-63. doi: 10.1016/j.chom.2014.12.009.
65. Russell SL, Gold MJ, Hartmann M, Willing BP, Thorson L, Wlodarska M, et al. Early life antibiotic-driven changes in microbiota enhance susceptibility to allergic asthma. *EMBO Rep*. 2012;13(5):440-7. doi: 10.1038/embor.2012.32.
66. King S, Glanville J, Sanders ME, Fitzgerald A, Varley D. Effectiveness of probiotics on the duration of illness in healthy children and adults who develop common acute respiratory infectious conditions: A systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr*. 2014;112(1):41-54. doi: 10.1017/S0007114514000075.
67. Bach JF. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med*. 2002;347(12):911-20. doi: 10.1056/NEJMra020100.
68. Sbihi H, Boutin RC, Cutler C, Suen M, Finlay BB, Turvey SE. Thinking bigger: How early-life environmental exposures shape the gut microbiome and influence the

- development of asthma and allergic disease. *Allergy*. 2019;74(11):2103-15. doi: 10.1111/all.13812.
69. Christmann BS, Abrahamsson TR, Bernstein CN, Duck LW, Mannon PJ, Berg G, et al. Human seroreactivity to gut microbiota antigens. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(5):1378-86.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2015.03.036.
70. Stokholm J, Blaser MJ, Thorsen J, Rasmussen MA, Waage J, Vinding RK, et al. Maturation of the gut microbiome and risk of asthma in childhood. *Nat Commun*. 2018;9(1):141. doi: 10.1038/s41467-017-02573-2.
71. Cuello-Garcia CA, Brozek JL, Fiocchi A, et al. Probiotics for the prevention of allergy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(4):952-61.
72. World Allergy Organization. Dostupno na: <https://www.worldallergy.org/index.php/education-programs#education>  
Pristupljeno: 10.06.2024
73. Friedman S, Blumberg RS. Inflammatory bowel disease. In: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York: McGraw-Hill; 2014. p. 2258-75.
74. Bourreille A, Cadiot G, Le Dreau G, et al. *Saccharomyces boulardii* does not prevent relapse of Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(8):982-7.
75. Cordina C, Shaikh I, Shrestha S, et al. Probiotics in the management of gastrointestinal disease: analysis of the attitudes and prescribing practices of gastroenterologists and surgeons. *J Dig Dis*. 2011;12(6):489-96.
- 76.
77. The gut-brain axis, the human gut microbiota and their integration in the development of obesity. *Front Physiol*. 2020;11:567831. Dostupno na: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2020.567831/full> Pristupljeno: 11.06.2024
78. Georgiades P, Daskalakis K, Koutsoumpas K, Papadopoulou A, Tsoukalas D, Mastrogiannis D, et al. The gut-brain axis: a review of the physiological and psychological implications. *Front Genet*. 2019;10:1329.

79. Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol.* 2015;28(2):203-9.
80. Wang HX, Wang YP. Gut microbiota-brain axis. *Chin Med J (Engl).* 2016;129(19):2373-80.
81. Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, Kiely B, Cryan JF, Dinan TG. Effects of the probiotic *Bifidobacterium infantis* in the maternal separation model of depression. *Neuroscience.* 2010;170(4):1179-88.
82. Fattorusso A, Di Genova L, Dell'Isola GB, Mencaroni E, Esposito S. Autism spectrum disorders and the gut microbiota. *Nutrients.* 2019;11(3):521.
83. De Angelis M, Francavilla R, Piccolo M, De Giacomo A, Gobbetti M. Autism spectrum disorders and intestinal microbiota. *Gut Microbes.* 2015;6(3):207-13.
84. Kang DW, Adams JB, Vargason T, Santiago M, Hahn J, Krajmalnik-Brown R. Distinct fecal and plasma metabolites in children with autism spectrum disorders and their modulation after microbiota transfer therapy. *mSphere.* 2020;5(2)
85. Sampson TR, Mazmanian SK. Control of brain development, function, and behavior by the microbiome. *Cell Host Microbe.* 2015;17(5):565-576. doi:10.1016/j.chom.2015.04.011.
86. Du Y, Gao X-R, Peng L, Ge JF. Crosstalk between the microbiota-gut-brain axis and depression. 2020. Dostupno na: [https://www.cell.com/heliyon/pdf/S2405-8440\(20\)30941-5.pdf](https://www.cell.com/heliyon/pdf/S2405-8440(20)30941-5.pdf). Pristupljeno: 14.06.2024