Modulatorni učinci prebiotika i probiotika na endokrinološki sustav

Leskovar, Dunja

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:156864

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Dunja Leskovar

Modulatorni učinci prebiotika i probiotika na endokrinološki sustav

Diplomski rad



Zagreb, 2018.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Centru za translacijska i klinička istraživanja Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom doc. dr. sc. Donatelle Verbanac i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2017./2018.

Mentorica diplomskog rada: doc. dr. sc. Donatella Verbanac

POPIS KRATICA

ACE-i - inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima

Anti-TG - protutijela na tireoglobulin

Anti-TPO - protutijela na tiroidnu peroksidazu

Anti-TSI - tireostimulirajući imunoglobulini

CFU- jedinice koje tvore koloniju (eng. *Colony-formit unit*)

EŽS- enterički živčani sustav

FOS - fruktooligosaharidi

GABA- γ-aminomaslačna kiselina

GPCR- G protein-vezani receptor

GOS- galakto-oligosaharidi

GLP-1 - glukagon-nalik peptid (eng. *Glucagon-like peptid*)

GLUT4- glukozni transporter tip 4

HDL - lipoprotein velike gustoće (eng. *High-density lipoprotein*)

IgA- imunoglobulin A

IL-1β - interleukin 1β

IL-6 – interleukin 6

LDL - lipoprotein male gustoće (eng. *Low-density lipoprotein*)

LPS - lipopolisaharid

PTH - paratireoidni hormon

SIBO - sindrom bakterijskog prerastanja tankog crijeva

TNF-α- čimbenik nekroze tumora-α (eng. *Tumor necrosis factor-α*)

1. SAŽETAK

Dunja Leskovar

Modulatorni učinci prebiotika i probiotika na endokrinološki sustav

Ljudski mikrobiota sastavljena je od 10^{14} mikroorganizama koji proizvode trećinu ukupnih metabolita u našem tijelu i čine jedan od najheterogenijih sustava. Mikrobiota se smatra endokrinim/metaboličkim ljudskim organom jer proizvodi brojne tvari koje utječu i reguliraju druge organske sustave. Fermentacijom ugljikohidrata crijevna mikrobiota (*Bacteroides, Lactobacillus, Bifidobacterium*) stvara kratkolančane masne kiseline prisutne u obliku soli (acetat, butirat, propionat), koje predstavljaju vrijedan izvor energije za tjelesne stanice i, kao ishodni spojevi, utječu na metabolizam ugljikohidrata i lipida. Brojne endokrinološke bolesti povezane su s narušenim sastavom crijevne mikrobiote koji poznajemo pod nazivom „disbioza“. U liječenju disbioze značajno mjesto zauzimaju i intervencije prebioticima i probioticima. Prebiotici potiču rast „dobrih“ crijevnih bakterija i potiču sintezu kratkolančanih masnih kiselina. Probiotičke kulture (*Lactobacillus, Bifidobacterium*) održavaju ravnotežu mikrobiote i smanjuju broj patogenih bakterija te pokazuju dobar učinak u smanjenju postprandijalne glikemije u šećernoj bolesti tipa II, smanjenju upalnog odgovora u metaboličkom sindromu i pretilosti. Budući da povoljno djeluju na očuvanje i gustoću koštane mase, njihova se primjena preporučuje u stanjima osteopenije/osteoporoze. Imunomodulirajućim, protu-upalnim i djelovanjem na metabolizam lipida, probiotici nalaze veliku primjenu u liječenju autoimunih bolesti štitnjače, šećerne bolesti tipa II, metaboličkog sindroma, pretilosti i osteoporoze. Probiotici djeluju povoljno i na vaginalnu mikrofloru, a ravnotežno stanje vaginalne mikrobiote nužan je preduvjet za očuvanje plodnosti.

Ključne riječi: mikrobiota; endokrinološke bolesti; probiotici; prebiotici

2. SUMMARY

Dunja Leskovar

Modulatory effects of prebiotics and probiotics on endocrine system

The human microbiota consists of 10^{14} microorganisms and produces one third of the total metabolites in our body and represents one of the most heterogeneous systems. The microbiota is considered an endocrine/metabolic human organ due to the production of many compounds that affect and regulate other organ systems. The intestinal microbiota (*Bacteroides, Lactobacillus, Bifidobacterium*) metabolizes carbohydrates and produces short-chain fatty acids, present as salts (acetate, butyrate, propionate). These metabolites provide an important source of nutrients, and represent the regulatory factors that control the host metabolism. A large number of endocrine diseases are associated with disturbed intestinal microbiota composition and intervention with prebiotics and probiotics is proposed. Prebiotics stimulate the growth of "good intestinal" bacteria, and induce the synthesis of short-chain fatty acids. Probiotic cultures (*Lactobacillus, Bifidobacterium*) maintain microbiota balance and reduce the number of pathogenic bacteria. Studies have shown that probiotics reduce postprandial blood glucose level in type II *diabetes mellitus*, and inflammatory response in obesity and metabolic syndrome. They also increase bone mineral density in conditions like osteopenia and osteoporosis. Probiotics have strong immunomodulatory, anti-inflammatory role, and affect lipid metabolism. Nowadays, probiotics are used in the treatment and/or prevention of diseases like autoimmune thyroid disease, type II diabetes, metabolic syndrome, obesity, and osteoporosis. Probiotics also have a favorable effect on the vaginal flora. A healthy vaginal microbiota is an essential prerequisite for the preservation of fertility and maintenance of reproduction.

Keywords: microbiota; endocrine diseases; prebiotics; probiotics

SADRŽAJ:

1. SAŽETAK .....
2. SUMMARY .....
3. Uvod 1
4. Utjecaj mikrobiote na različite organske sustave 3
   4.1. Središnji živčani sustav 3
   4.2. Kardiovaskularni sustav 4
   4.3. Urogenitalni sustav 4
5. Utjecaj mikrobiote na endokrinološki sustav 5
6. Modulatori mikrobiote 9
   6.1. Prehrana 9
   6.2. Antibiotici 10
   6.3. Fekalna transplatacija 10
   6.4. Prebiotici i probiotici 10
   6.4.1. Prebiotici 11
   6.4.2. Probiotici 12
7. Modulatorni učinak simbiotika na endokrinološki sustav 13
   7.1. Šećerna bolest tip 2 13
   7.2. Pretilost 15
   7.3. Metabolički sindrom 17
   7.4. Bolesti štitnjače 18
   7.5. Plodnost 19
   7.6. Osteopenija/osteoporoza 21
8. Zaključak 23
9. Zahvale 26
10. Literatura 27
11. Životopis 34

3. Uvod

Mikrobiota je skup svih mikroorganizama na ljudskom tijelu ili unutar njega koji ima strukturnu, metaboličku i zaštitnu ulogu. Od ukupnog broja stanica zdravog organizma, 90% stanica čine prokarioti i 10% eukariotske stanice. Takav je odnos prokariotskih i eukariotskih stanica zaslužan za održavanje homeostaze u organizmu. Većina mikroorganizama smještena je u probavnom traktu s ukupnom masom od 2,5-3 kg, ali određeni postotak nalazimo u urogenitalnom traktu (oko 7%) i na koži. Mikrobiota u probavnom traktu sudjeluje u obradi hrane, probavi kompleksnih spojeva, sintezi vitamina i otklanjanju patogena. Zdrava mikrobiota održava normalnu crijevnu peristaltiku, integritet mukoze i optimalni pH, a svaki poremećaj može dovesti do bolesti i translokacije patogenih bakterija (1). Crijevna mikrobiota ima direktan utjecaj na sluznicu crijeva i enterički živčani sustav (EŽS), a proizvodi brojne kemijske glasnike nalik hormonima, koji krvotokom dospjevaju na udaljenijim mjestima djeluju. Pojedine stanice naše mikrobiote, lučenjem antimikrobnih peptida i produkata otklanjaju patogene bakterije, a primjerice sintezom imunoglobulina A (IgA) sudjeluje u razvoju imunološkog sustava. Metabolička uloga očituje se u sintezi vitamina K, folne kiseline (B9) i biotina (B7) te apsorpciji željeza (2). Metabolizmom ugljikohidrata, mikrobiota stvara kratko-lančane masne kiseline (butirat,acetat,propionat) koje su važan izvor za sintezu novih nutrijenata i imaju signalnu i regulatornu ulogu u cjelokupnom organizmu. Usvajanje mikrobiote u čovjeka započinje intrauterino, ali glavnina kolonizacije sluznice probavnog trakta i površine tijela zbiva se tijekom

porođaja. Način porođaja jedan je od modulatora crijevne mikrobiote koji direktno utječe na buduće zdravlje i način razvoja djeteta (3).

Prolaskom kroz vaginalni kanal tijekom klasičnog porođaja djeca usvajaju anaerobnu mikrobiotu čiju glavninu čine bakterije roda *Lactobacillus*, *Prevotella*, *Sneathia*, za razliku od djece rođene carskim rezom čija je prva mikrobiota pretežno aerobna. Tijekom carskog reza usvaja se mikrobiota kože kroz koju se radi rez, a čine ju aerobne bakterije roda *Staphylococcus*, *Propionibacterium*, *Acinetobacter* (4). Djeca rođena carskim rezom sklonija su razvitku ekcema, alergija, intolerancija na pojedine sastojke hrane i ponekad nekrotizirajućeg enterokolitisa koje predstavlja životno ugrožavajuće stanje. Čimbenici koji pozitivno utječu na mikrobiotu u novorođenčadi su terminski i vaginalni porod, dojenje, izlaganje mikroorganizmima, a u negativne ubrajamo prijevremeni porod, dohranu, primjenu antibiotika i porod carskim rezom. Danas postoje intervencije kojima smanjujemo utjecaj negativnih faktora na crijevnu mikrobiotu u koje ubrajamo vaginalne briseve te primjenu probiotika. Vaginalni brisevi izvode se na način da se djeca nakon rođenja odmah stavljaju u kontakt s vaginalnom mikroflorom gazama koje su stajale u rodnici majke (4). Iako se kod nas izvode samo u pojedinim ustanovama, ova metoda pridobiva sve veću važnost.

Crijevna mikrobiota odraslog čovjeka stabilna je i raznolika, a najviše dominiraju bakterijski rodovi *Bacteriodetes* i *Firmicutes*. Uzimajući u obzir sposobnost mikrobiote da utječe na funkciju različitih organskih sustava, mnogi znanstvenici mikrobiotu smatraju endokrinim/metaboličkim ljudskim organom (5).

4. Utjecaj mikrobiote na različite organske sustave

Crijevna mikrobiota proizvodi trećinu ukupnih metabolita koji cirkuliraju našim tijelom, stoga ne čudi da su brojne bolesti i stanja povezani s njenom promjenom. Disbioza označava poremećaj u ravnoteži sastava mikrobiote, a može dovesti do bolesti probavnog trakta kao što su učestali gastroenteritis, upalne crijevne bolesti, sindrom iritabilnog kolona i brojne druge. Disbiozu povezujemo i s cijelim spektrom bolesti kao što su autizam, Parkinsonova bolest, astma, atopijske bolesti, reumatoidni artritis, hipertenzija i ishemijska bolest srca (6). Kroz endokrinološki, imunološki i sustav neurotransmitora, mikrobiota prenosi informacije o zdravstvenom stanju crijeva te putem osi crijevo-mozak može utjecati na zbivanja u središnjem živčanom sustavu.

4.1. Središnji živčani sustav

Mikrobiota kontrolira funkciju i sazrijevanje mikroglije u mozgu. Bakterije vrste *Lactobacillus* proizvode γ-aminomaslačnu kiselinu (GABA) koja predstavlja jednog od najvažnijih inhibitornih neurotransmitera. Ostale crijevne bakterije također sudjeluju u sintezi noradrenalina, dopamina i serotonina (7). Utjecaj na mozak i ponašanje vidljiv je kroz sintezu triptofana u kojoj sudjeluju crijevne bakterije. Triptofan je metabolički preteča serotonina i melatonina, važnih signalnih molekula čiji su receptori eksprimirani na ključnim organskim sustavima.

4.2. Kardiovaskularni sustav

Utjecaj na kardiovaskularni sustav vidljiv je iz jake povezanosti disbioze i patofiziologije hipertenzije. Istraživanja upućuju na veći kardiovaskularni rizik u pojedinaca čija je mikrobiota promijenjena na način da je prisutan veći udio bakterija vrste *Firmicutes*, a manji udio vrste *Bacteroides*. Takav sastav mikrobiote povezan je ,između ostalog, s pojavom hipertenzije, pretilosti i dijabetesa. Mikrobiota proizvodi metabolite kolina, koji djeluju na kardiovaskularni sustav, a disbioza dovodi do sinteze brojnih pro-upalnih citokina koji izazivaju kronično upalno stanje. Takvo stanje može doprinijeti aterosklerozi i posljedično koronarnom sindromu. Sintezom serotonina mikrobiota ima važnu ulogu u regulaciji krvnog tlaka i agregaciji trombocita (8).

4.3. Urogenitalni sustav

Pacijenti s kroničnom bubrežnom bolešću imaju povećane koncentracije uremičnih toksina (spojevi dušika, razgradni produkti metabolizma proteina) koji nastaju pod utjecajem bakterija u tankom crijevu. Primjena probiotika u takvih je bolesnika značajno smanjila količinu toksina i tako potvrdila povezanost mikrobiote s mokraćnim sustavom (9). Mikrobiota nastanjuje i reproduktivni sustav, te je zaslužna za održavanje optimalnog pH i reproduktivnog zdravlja. Korištenje antibiotika povezano je s promjenom mikrobiote i većom incidencijom gljivičnih infekcija u žena svih dobnih skupina, posebno onih u reproduktivnoj fazi. Nepravilno liječenje takvih infekcija može rezultirati smanjenom plodnošću i većim rizikom upale adneksa. Probiotici, održavajući optimalni, kiseli pH i povećavajući obrambenu sposobnost domaćina, nalaze veliku primjenu u prevenciji i liječenju takvih stanja.

Proizvodnjom brojih upalnih i protu-upalnih molekula, mikrobiota i njene promjene poput disbioze, dovode do različitih upalnih stanja koja pogađaju gotovo sve organske sustave (koža, bubreg, srce, zglobovi itd.). Zbog činjenice da je mikrobiota izrazito plastična i podložna promjenama, neki autori crijeva nazivaju „drugim mozgom“. (10) Promjena načina prehrane u vrlo kratkom vremenu dovodi do promjene sastava i brojnosti bakterija u mikrobioti, a posljedično se mijenjaju metabolički putovi u mikrobiomu koji utječu na cijeli organizam, te se postavlja pitanje mogućnosti prevencije i liječenja različitih bolesti modulacijom mikrobiote (4).

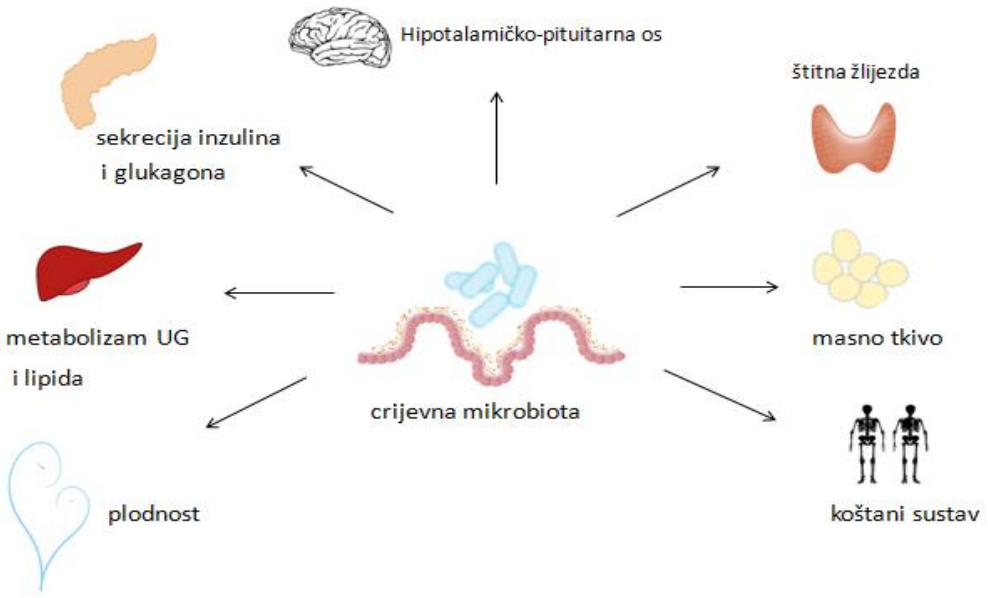
5. Utjecaj mikrobiote na endokrinološki sustav

Crijevna mikrobiota smatra se biokemijski heterogenim endokrinološkim sustavom zbog svoje sposobnosti proizvodnje velikog broja produkata koji ulaskom u krvotok djeluju na različite organske sustave (11). Primjer produkata koji djeluju kao hormoni su kratko-lančane masne kiseline koje nastaju bakterijskom fermentacijom, uglavnom ugljikohidrata, u crijevima. Butirat i propionat su kratko-lančane masne kiseline koje cirkuliraju organizmom, te sposobnošću vezanja na monokarboksilatne transportne proteine prelaze krvno-moždanu barijeru i djeluju na središnji živčani sustav. Bakterije koje ih proizvode su *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Prevotella* itd., a najveći dio produkcije i apsorpcije zbiva se u proksimalnom dijelu debelog crijeva (12). Konzumirajući prebiotike, primjerice vlakna koja metabolizira crijevna mikrobiota, možemo povećati koncentraciju cirkulirajućih kratko-lančanih masnih kiselina. One su vrijedan izvor energije za mišićne stanice, bubrege, mozak, srce, a potiču rast i diferencijaciju epitelnih stanica i transportnih proteina. Između ostalog, butirat predstavlja izvor energije za kolonocite,

acetat je prekursor kolesterola i masnih kiselina, dok propionat sudjeluje u procesu glukoneogeneze u jetri (12). Endokrinološka uloga pripisuje se i utjecaju na metabolizam ugljikohidrata i lipida u hepatocitima (13). Osim što se vežu na različite receptore, propionat i acetat djeluju kao signalne molekule vežući se za G protein-vezane receptore (GPCR), eksprimirane u tankom crijevu, kolonu i adipocitima. Interakcija ovih proteina i kratko-lančanih masnih kiselina rezultira smanjenim upalnim odgovorom, a istraživanja pokazuju i utjecaj na akumulaciju lipida i inhibiciju lipolize preko GPCR43 receptora (14). Butirat djeluje i na staničnoj razini acetiliranjem histona, što rezultira većom dostupnošću DNA enzimima popravka (15). Crijevna mikrobiota uključena je u metabolizam lipida i glukoze sudjelujući u pregradnji primarnih žučnih kiselina u sekundarne, koje ulaze u cirkulaciju i posreduju u održavanju homeostaze glukoze (16). *In vitro* studije dokazale su važnost mikrobiote u razvoju odgovora organizma na stres. Proces kolonizacije bakterija u ranom životu važan je i zbog pravilnog razvoja hipotalamičko-pituitarne osi koja regulira odgovor organizma na stres lučenjem adrenokortikotropnog hormona i kortikosterona. Miševi u odsustvu mikrobiote pokazuju pretjeran odgovor organizma na stres, dok se taj odgovor normalizira nakon kolonizacije bakterijama vrste *Bifidobacterium infantis* (17). Jednako tako veća izloženost socijalnom stresu može utjecati negativno na mikrobiotu i njen sastav, smanjujući omjer dobrih bakterija, a povećavajući broj patogenih bakterija, poput onih iz roda *Clostridium,* u cekumu (18). Takva disbioza dovodi do različitih probavnih smetnji i simptoma, a utječe i na brojne druge organske sustave.

Ljudski organizam djeluje kao mreža bioloških satova, a sve stanice i organi ovisni su o cirkadijanom ritmu kako bi se održala homeostaza. Centar cirkadijanog ritma nalazi se u suprahijazmatskoj jezgri u mozgu, koja dobiva signale iz okularnih fotoreceptora koji uspostavljanju određeni ritam. Taj učinak najviše je vidljiv u endokrinološkom sustavu gdje se hormoni pulsatilno luče ovisno o periodu dana i količini svjetlosti. Tako je lučenje somatotropnog hormona najveće po noći, kako bi našem organizmu osigurao rast i pravilno iskorištavanje proteina za izgradnju. U ranim jutarnjim satima najviše se luči kortizol koji sudjeluje u razgradnji ugljikohidrata i osigurava našem organizmu energiju tijekom dana. Tako cirkadijani ritam kontrolira i održava normalan metabolizam, energiju i ponašanje, a njegove promjene dovode do narušenja zdravlja. Promjene izražene kod ljudi koji rade noćne smjene, imaju problema sa spavanjem ili se hrane isključivo zapadnjačkom dijetom bogatom masnoćama s velikim udjelom zasićenih masnih kiselina, mogu dovesti do metaboličkih posljedica kao što je pretilost. Crijevna mikrobiota također je podložna utjecaju cirkadijanog ritma, a čak 20% ukupne mikrobiote pokazuje oscilacije u omjeru vrsta bakterija tijekom dana (19). Cirkadijani ritam se smatra ključnom poveznicom između mikrobiote i metabolizma čija regulacija je dvosmjerna i sinkronizirana. Signal iz mozga dobiven preko fotoreceptora mrežnice, obrađuje se i odlazi u periferne cirkadijane mreže različitih organa, uključujući jetru, izazivajući oscilaciju crijevne mikrobiote. Kako je veza dvosmjerna, svaka disbioza uzrokuje promjenu i gubitak diuralne varijacije u metabolizmu. Disbioza može nastati konzumacijom energijom bogate zapadnjačke prehrane, koja ne omogućuje dovoljnu proizvodnju metabolita mikrobiote kao što su kratko-lančane masne kiseline. U odsustvu ključnih metabolita mikrobiote dolazi do poremećaja cirkadijanih mreža, promjene iskorištavanja energije i sklonosti razvitku opasne pretilosti.

Iz svega navedenog zaključujemo da su sve endokrine molekule i signali koje zdrava mikrobiota luči važne za očuvanje ukupnog zdravlja organizma, a svaka promjena može rezultirati endokrinološkom bolešću.



Slika 1. Utjecaj mikrobiote na pojedine organe i funkcije endokrinološkog sustava (*izvor slika : pixabay)*

6. Modulatori mikrobiote

Sustav mikrobiote izrazito je dinamičan na što nam ukazuje sposobnost sinteze brojnih tvari, komunikacija s ostalim sustavima, ali i velika mogućnost promjene u sastavu. Usvajanje mikrobiote tijekom poroda i utjecaj načina poroda na sastav mikrobiote pokazuju kako se modulacija mikrobiote zbiva od samog početka kolonizacije. Na održavanje eubioze mikrobiote najviše utječu pravilna prehrana i zdrav način života, a korištenje antibiotika često je povezano s disbiozom i probavnim smetnjama. Dokazana je velika učinkovitost intervencije prebioticima i probioticima u stanjima disbioze i kao pomoć pri održavanju homeostaze normalne mikrobiote. Novije metode poput fekalne transplatacije i intervencije helminitima također daju obećavajuće rezultate u liječenju teško narušenog stanja mikrobiote (20).

6.1. Prehrana

Suvremeno društvo počelo je pridavati veliku pozornost pravilnoj prehrani, a srećom je dostupnost i raznolikost namirnica velika. Istraživanja pokazuju da konzumacijom prehrane koja je bogata vlaknima, poput inulina i galakto-oligosaharida, potičemo rast dobrih bakterija roda *Bacteroides* i održavamo homeostazu mikrobiote. Nasuprot tome, zapadnjački način prehrane koja je bogata zasićenim masnim kiselinama i ugljikohidratima potiče rast bakterija iz roda *Firmicutes* i povezan je s disbiozom mikrobiote i pretilošću (21,22). Mediteranska prehrana kao zlatni standard zdrave i ujednačene prehrane uključuje biološki aktivne namirnice poput maslinovog ulja, plave ribe, gorkog povrća i vina bogatog polifenolima.

Njene biološki aktivne komponente djeluju na kolesterol, proces ateroskleroze i upalni odgovor, što se očituje u prevenciji i liječenju koronarne bolesti srca, dislipidemije, upalnih bolesti crijeva i nekih vrsta tumora (21). Pacijenti s upalnim crijevnim bolestima su tijekom šesterotjedne mediteranske prehrane pokazali su znantno smanjenje upalnog odgovora, kao i povoljne promjene u mikrobioti. Analiza mikrobiote pokazala je porast korisnih bakterija (*Bacteroidetesa*), a smanjenje *Proteobacteria* i *Bacillaceae* (23).

6.2. Antibiotici

Primjena antibiotika širokog spektra koji djeluju na cjelokupnu mikrobiotu, a ne samo na potencijalnog uzročnika bolesti, često uzrokuje probavne smetnje poput proljevastih stolica, nadutosti i bolova u trbuhu. Kako bi se posljedice takve disbioze spriječile, preporuča se istovremeno uzimanje probiotika koji pomažu održavanju normalne ravnoteže mikrobiote.

6.3. Fekalna transplatacija

Fekalna transplatacija je novi pristup u modulaciji mikrobiote, pri čemu se iskorištava uloga mikrobiote kao biološkog reaktora. Presađivanjem normalne mikrobiote zdravih pojedinaca u pojedince s određenim bolestima i disbiozom, npr. kod pretilih, došlo je do porasta raznolikosti mikrobiote i normalizacije metabolizma, tj. pretile osobe su počele mršavjeti (24).

6.4. Prebiotici i probiotici

Unatoč brojnim modulatorima mikrobiote najveći uspjeh postiže se neinvazivnim intervencijama u obliku prebiotika i probiotika.

6.4.1. Prebiotici

Prebiotici su nerazgradive sastavnice hrane koje probavom dolaze do mikrobiote i potiču njen rast, a posebno djeluju na aktivnost „dobrih“ crijevnih bakterija. Uključuju tvari poput poliola (sorbitol, manitol), disaharida, galakto-oligosaharidi (GOS), frukto-oligosaharidi (FOS), inulina itd. Oligosaharidi inulinskog tipa i GOS su najbolja funkcionalna vlakna koja potiču rast bifidobakterija u crijevnoj mikrobioti održavajući eubiozu. Namirnice bogate prebioticima uključuju korjenasto povrće, poriluk, češnjak, krumpir, pšenicu, soju, žitarice i svježe sokove bobičastog voća. Majčino mlijeko također je vrijedan izvor prebiotika s visokim udjelom brojnih oligosaharida (25). U današnjem industrijaliziranom svijetu konzumacija namirnica bogatih prebioticima je mala, a procjenjuje se da stanovnici zapadne Europe dnevno unose tek 3-11 g prebiotika (26). Mikrobiota razgradnjom prebiotika može povećati raspoloživost biološki aktivnih spojeva i povoljno djelovati na organizam domaćina. Primjer nalazimo u mediteranskoj prehrani koja je bogata polifenolima, ali neki od njih su slabo raspoloživi našem organizmu. Metabolizmom takvih polifenola mikrobiota stvara spojeve koji našem organizmu postaju biološki iskoristivi (27). Prebiotike najčešće metaboliziraju anaerobne bakterije, a konačni produkti razgradnje su kratko-lančane masne kiseline koje povisuju pH kolona i potiču rast „dobrih“ bakterija, poput laktobacila i bifidobakterija (28). Prebiotici ostvaruju najveću učinkovitost kada se uzimaju istovremeno s probioticima što označuje pojam simbiotika. U tom slučaju prebiotici djeluju povoljno na postojeću mikrobiotu, ali i pomažu rast novih povoljnih bakterija koje dolaze u obliku probiotika.

6.4.2. Probiotici

Probiotici su živi mikroorganizmi koji djeluju pozitivno na mikrobiotu te pomažu u održavanju homeostaze. Obuhvaćaju najčešće rodove *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Bacillus*, *Streptococcus* i *Lactococcus*. Imaju sposobnost mijenjanja sastava mikrobiote, stoga svoju veliku primjenu nalaze u slučaju narušene mikrobiote nakon terapije antibioticima ili tijekom bolesti koje zahvaćaju probavni trakt. Djeluju i kao snažni imunomodulatori te smanjuju upalni odgovor lokalno i sistemski. Primijenjuju se kao dodatna terapija u upalnim bolestima crijeva, autoimunim bolestima i stanjima kronične upale kao što je pretilost (29). Modulirajući metabolizam lipida i ugljikohidrata, te regulirajući tjelesnu masu, utječu na endokrinološki sustav i pomažu mu u održavanju homeostaze našeg organizma. Kompetencijom s patogenim bakterijama probiotici suprimiraju njihov rast i održavaju aktivnost intestinalne barijere kako ne bi došlo do translokacije bakterija (30). Probiotici se na tržištu nalaze u obliku jogurta, suspenzija, praškova i kapsula, a pri svakom obliku je važno da sadrži velik broj bakterija (najmanje 10^8 CFU po dozi). Mliječne kulture obogaćene probioticima često sadrže manji broj bakterija, stoga se njihova primjena preporučuje samo u svrhu održavanja uravnotežene mikrobiote.

7. Modulatorni učinak simbiotika na endokrinološki sustav

7.1. Šećerna bolest tip 2

Više od 90% oboljelih od šećerne bolesti pripadaju tipu 2, tj. inzulin neovisnom tipu dijabetesa. Uzroci nastanka bolesti su višestruki, te uključuju nedostatak inzulina, inzulinsku rezistenciju perifernih tkiva i povećanu proizvodnju glukoze u jetri. Šećerna bolest tip 2 je multisistemska bolest koja djeluje na masno tkivo povećavajući lipolizu, u bubregu povećava resorpciju glukoze, smanjuje učinak inkretina na vaskularni sustav i dovodi do poremećaja funkcije neurotransmitora (31). Sve te promjene rezultiraju hiperglikemijom koja dovodi do mikro- i makrovaskularnih kroničnih komplikacija kao što su koronarna bolest, cerebrovaskularna bolest, neuropatija, nefropatija itd. Osnovna terapija, osim lijekova, uključuje dijetnu terapiju uz umjerenu tjelesnu aktivnost. Kako se pravilnijom prehranom uspješno može regulirati koncentracija glukoze u krvi, pretpostavilo se da u tom procesu sudjeluje i mikrobiota. Metagenomska istraživanja pokazala su kako je mikrobiota oboljelih od šećerne bolesti tipa 2 promijenjena neovisno o ostalim čimbenicama rizika (pretilost) koji utječu na sastav mikrobiote (32). Uočeno je smanjenja udjela bakterija roda *Firmicutes* i *Clostridium*, a povećanja broja gram-negativnih *Betaproteobacteria* (33). Studije pokazuju da smanjeni udio anaerobnih bakterija *Bacteroides* ima visoku prediktivnu vrijednost za hiperglikemiju (34). Ključnu ulogu u održavanju homeostaze glukoze imaju kratkolančane masne kiseline koje stvara zdrava mikrobiota. Djelovanjem posredstvom G-protein-vezanog receptora potiču otpuštanje glukagon-nalik peptida 1 (GLP-1) i peptida YY, što rezultira povećanom sekrecijom inzulina, smanjenom sekrecijom glukagona i supresijom apetita (35). Na otpuštanje GLP-1 snažno djeluje indol kojeg sintetizira mikrobiota metabolizmom triptofana.

Sastav mikrobiote mijenja se tijekom terapije oralnim antidijabeticima. Najčešće korišten oralni antidijabetik je metformin. Činjenica da ne djeluje ako je apliciran parenteralno povezala je mehanizam njegovog djelovanja s mikrobiotom. Studija koju su proveli Strikingly i suradnici dokazala je kako terapija metforminom mijenja mikrobiotu i dolazi do značajnog porasta bakterija *Akkermansia spp*. (36). S druge strane, Azijati najčešće koriste akarbozu (inhibitor α-glukozidaze) koja dovodi do povećanja udjela *Bifidobacteria* u mikrobioti pacijenata (37). Intervencija probioticima može djelovati na inzulinsku rezistenciju i spriječiti pojavu dijabetesa tipa 2. Oralna terapija probiotikom koji sadrži kulturu *A. muciniphila* povećava toleranciju na glukozu (36). Probiotici djeluju povoljno na sastav mikrobiote i smanjuju udio patogenih bakterija. Smanjuju lučenje pro-upalnih citokina, permeabilnost sluznice crijeva, a djeluju i kao snažni antioksidansi. Smatra se da probiotici inhibiraju lipolizu u adipocitima te povećavaju inzulinsku osjetljivost u jetri i mišićima preko GLUT4 receptora (38).

Prebiotici također imaju povoljne učinke na metabolizam glukoze. Fruktani inulinskog tipa pokazuju velik utjecaj na redukciju postprandijalne glikemije, a nalazimo ih u žitaricama, voću, sjemenkama i začinima (39). Studija u kojoj su žene oboljele od dijabetesa tipa 2 uzimale tijekom 8 tjedana inulin (10 g/dan) obogaćen kratkolančanim masnim kiselinama potvrdila je terapijski učinak prebiotika. U 8 tjedana terapije smanjila se koncentracija glukoze natašte, glikirani hemoglobin (HbA1c) i markeri upale (IL-6, TNF-α) (40). Unatoč velikoj dostupnosti lijekova, šećerna bolest tipa 2 velik je i ozbiljan javnozdravstveni problem u razvijenom svijetu. Modulacija mikrobiote prebioticima i probioticima djeluje blagotvorno na homeostazu glukoze te bi trebala biti uključena u prevenciju i liječenje ove bolesti.

7.2. Pretilost

Pretilost se definira kao stanje organizma prilikom kojeg je indeks tjelesne mase veći od 30 kg/m^2. U novoj MKB klasifikaciji bolesti, pretilost se smatra bolešću, a ne stanjem (41). Pretilost je postala velik javnozdravstveni izazov, a prema epidemiološkim podacima u Hrvatskoj je pretilo 22,3% odraslih osoba, s tendencijom daljnjeg porasta tog broja (42). Najopasniji oblik pretilosti je abdominalna visceralna pretilost u kojoj se višak masti odlaže oko struka. Takva visceralna mast metabolički je aktivna, luči pro-upalne citokine (IL-6, TNF-α) i potiče stanje kronične upale. U patofiziologiji pretilosti veliku ulogu imaju hormoni koji reguliraju apetit, kao što su grelin i leptin, a dolazi i do periferne inzulinske rezistencije. Stoga je pretilost čimbenik rizika za razvoj šećerne bolesti tipa 2.

Leptin je adipokin kojeg luči masno tkivo, a uloga mu je informirati mozak o statusu uhranjenosti organizma. Regulira homeostazu glukoze i brojne funkcije probavnog sustava, uključujući sekreciju GLP-1 (43). U pretilosti dolazi do leptinske rezistencije te posljedično poremećaja u regulaciji osjećaja gladi i sitosti. Pretilost kao stanje kronične upale dovodi do disbioze i promjene u sastavu mikrobiote. Studije su pokazale povećan omjera *Firmicutes* bakterija naspram *Bacteroidetes* u pretilih pojedinaca, te povezale takav sastav mikrobiote s povećanom apsorpcijom hranjivih tvari i povećanjem mase (44,45). U *in vitro* istraživanjima miševi bez mikrobiote dobivaju manje na masi, a nakon kolonizacije *Bacteroides thetaiotaomicron* sojevima počinju se debljati i razvijaju intoleranciju na glukozu (46). Takvi rezultati ukazuju na povezanost mikrobiote i pojave pretilosti, kao i velik potencijal liječenja pretilosti modulacijom mikrobiote. Mehanizam terapijskog djelovanja probiotika na pretilost očituje se u smanjenju veličine adipocita u masnom tkivu, povećanom izlučivanju sterola i žučnih kiselina putem stolice

i smanjenoj limfatičkoj apsorpciji triacilglicerola, kolesterola i fosfolipida (47). Uzimanje probiotika s kulturom *Lactobacillus rhamnosus* PL60 pokazuje značajnu učinkovitost u smanjenju tjelesne mase i količine masnog tkiva. Smatra se da je terapijski učinak posredovan konjugiranom linolenske kiseline koju proizvodi *L.rhamnosus*, a djeluje na ubrzanje metabolizma (48). Općenito, probiotici koji sadrže bakterije roda *Lactobacillus* i *Bifidobacterim* pokazuju modulirajuće djelovanje na sastav masnih kiselina u adipocitima domaćina, te pokazuju obećavajući terapijski učinak.

Uz probiotičko djelovanje na metabolizam domaćina, modulacijom mikrobiote možemo regulirati apetit i uzimanje hrane. Takav učinak pokazuju prebiotici tipa inulina koji podliježu bakterijskoj fermentaciji u debelom crijevu i stimuliraju rast bakterija roda *Bifidobacterium* (49). Prebiotici djeluju i na produkciju hormona koji reguliraju apetit (grelin, leptin) posredovanjem kratkolančanim masnim kiselinama. Uzimanjem prebiotika povećava se proizvodnja kratkolančanih masnih kiselina, koje su usko povezane s produkcijom leptina iz masnog tkiva. Stoga se prebiotici predlažu kao moguća terapija za leptinsku rezistenciju u pretilih (50). U pretilosti dolazi do metaboličke endotoksemije budući promijenjen sastav mikrobiote dovodi do veće proizvodnje lipopolisaharida (LPS) od strane gram-negativnih bakterija. Povećane koncentracije LPS-a u plazmi povezane su s pojavom inzulinske rezistencije i stanja upale (51). Prebiotici smanjuju crijevnu propusnost, LPS u plazmi i bakterijsku translokaciju u pretilih ljudi.

7.3. Metabolički sindrom

Metabolički sindrom ozbiljna je bolest koja mnogostruko povećava rizik za srčani i moždani udar, a od nje boluje 20 % odrasle populacije u svijetu (52). Sastoji se od nekoliko komponenata koje ga definiraju: pretilost, dislipidemija, intolerancija glukoze i hipertenzija. Kako je crijevna mikrobiota uključena u različite metaboličke procese u našem organizmu, jaka je povezanost između mikrobioma i svih komponenti metaboličkog sindroma. Modulirajući učinak mikrobiote na lipidni profil otvara mogućnost liječenja dislipidemija i posljedične ateroskleroze probioticima. Istraživanja Cavallinija i suradnika povezala su mikrobiotu koja sadrži bakterije roda *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* i *Enterococcus* s većim koncentracijama HDL-kolesterola,manjim koncentracijama ukupnog i LDL-kolesterola, i manjim aterosklerotskim plakovima (53). Takvi rezultati upućuju na dobar terapijski učinak oralnih probiotika u smanjivanju ukupnog i LDL kolesterola. Hipertenzija ili povišen krvni tlak jedan je od ključnih čimbenika rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti, posebice u bolesnika s metaboličkim sindromom. Mikrobiota pokazuje pozitivan utjecaj na regulaciju krvnog tlaka. Bakterijskom fermentacijom nastaju proteinaze koje otpuštaju ACE inhibirajuće peptide i snižavaju krvni tlak. (54). Mliječni probiotički proizvodi obogaćeni kulturama *Lactobacillus* i *Bifidobacterium* proizvode takve peptide procesom fermentacije i proteolize mliječnih proteina.

Prebiotici, kao snažni modulatori mikrobiote, također pokazuju povoljan učinak u liječenju sastavnica metaboličkog sindroma. Fermentacijom neprobavljivih ugljikohidrata (FOS, GOS, inulin) dolazi do povećanja broja korisnih bakterija u crijevu (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*) koje sintetiziraju kratkolančane masne kiseline. Konzumacijom inulina dolazi do povećane sinteze butirata koji djeluje protu-upalno.

Butirat smanjuje proizvodnju pro-upalnih citokina (IL-6, TNF-α) i LPS-a u crijevnom lumenu, djelujući povoljno na stanje kronične upale i intoleranciju glukoze u metaboličkom sindromu (55). Općenito, stanje upale mijenja β-stanice gušterače i dovodi do povećane koncentracije glukoze natašte i posljedične hiperinzulinemije. GOS povoljno djeluju na metabolizam glukoze preko sinteze GLP-1 koji potiče sekreciju inzulina i povećava broj β-stanica gušterače (56). Studije također pokazuju kako prebiotici tipa inulina ostvaruju terapijski učinak u dislipidemijama, djelujući na metabolizam žučnih kiselina u crijevima i inhibirajući sintezu triacilglicerola i kolesterola (57). Djelovanjem na pojedinačne komponente metaboličkog sindroma, modulacija mikrobiote prebioticima i probioticima pruža nove mogućnosti integralnog terapijskog pristupa takvom kompleksnom poremećaju.

7.4. Bolesti štitnjače

Hipotireoza je jedna od čestih bolesti štitnjače obilježena smanjenom produkcijom hormona štitnjače ili smanjenim djelovanjem hormona na ciljano tkivo. Obilježena je brojnim simptomima poput umora, opstipacije, poremećaja menstrualnog ciklusa u žena, neuroloških problema itd. Opstipacija i smanjen motilitet u probavnom sustavu povezan s hipotireozom dovodi do sindroma bakterijskog prerastanja tankog crijeva (SIBO). SIBO je povezan s povećanim brojem bakterija u tankom crijevu ($>10^6$) koje su podrijetlom iz debelog crijeva, a manifestira se proljevom, steatorejom, nadutosti i kroničnom abdominalnom boli (58). Antibiotska terapija uz probiotike pokazala je dobar uspjeh u liječenju ovog poremećaja. Probiotici s kulturom *Bacillus clausii* u dovoljnim količinama ($>10^9$ CFU) daju obećavajuće rezultate u liječenju SIBO-a (59).

U učestale bolesti štitnjače pripadaju i autoimune bolesti kao što su Hashimotov tiroiditis i Gravesova bolest. Te bolesti obilježene su prisutnošću protutijela na tireoglobulin (anti-Tg), tiroidnu peroksidazu (anti-TPO) ili receptor tiroidnog stimulirajućeg hormona (anti-TSI). Smatra se da bi probiotički mikroorganizmi (*Bifidobacterium, Lactobacillus*) mogli biti uzrokom ili pokretačima autoimunih bolesti mehanizmom molekularne mimikrije (60). U krvnom serumu pronađena su specifična protutijela na antigene probiotičkih mikroorganizma, a dokazana je i njihova snažna imunomodulatorna uloga. Probiotički mikroorganizmi sposobni su mijenjati broj limfocita na periferiji, utječu na aktivnost fagocita i sintezu brojnih imunoglobulina (61). Unatoč brojnim dobrim učincima probiotičkih bakterija u crijevima, prelaskom epitelijalne barijere mogu imati patogeni potencijal i neke njihove komponentne izazvati križnu reakciju s ljudskim protutijelima (anti-TPO, anti-Tg), te tako posredovati u pojavi autoimunih bolesti štitnjače. Najoptimalnije za zdravlje našeg organizma jest očuvati homeostazu crijevne mikrobiote i ostvariti najpovoljnije učinke prebiotika i probiotika.

7.5. Plodnost

Osim velikog utjecaja crijevne mikrobiote na zdravlje organizma, u posljednje vrijeme sve se više pažnje posvećuje mikrobioti urogenitalnog trakta koja čini oko 9 % ukupne mikrobiote (62). Prisutnost različitih bakterijskih vrsta u mikrobioti vaginalne stijenke utječe na reproduktivno zdravlje žena, a pokazuje i utjecaj na ishod poroda. Glavninu vaginalne mikrobiote čine bakterije roda *Lactobacillus* koje, metabolizirajući glikogen, proizvode mliječnu kiselinu koja održava pH sluznice kiselim (63). Fiziološki nizak pH rodnice štiti od prodora patogenih mikroorganizama (bakterije, kandide) i smanjuje rizik pojave infekcija, koje ako su učestale i neadekvatno liječene dovode do neplodnosti.

Na sastav mikrobiote utječe menstrualni ciklus, tj. hormonski status žene, pa pod utjecajem dovoljne količine cirkulirajućih estrogena dolazi do nakupljanja glikogena u epitelu vaginalne stijenke, što pogoduje rastu bakterija *Lactobacillus*. Nasuprot tomu, razdoblja premenopauze i postmenopauze obilježena manjim koncentracijama estrogena, dovode do promjena u mikrobioti i većeg rizika pojave infekcija. Zdravom vaginalnom mikrobiotom smatramo stanje bez simptoma infekcija (iscjedak, svrbež) i prisutnost $>10^8$ CFU bakterija roda *Lactobacillus* po gramu vaginalne tekućine. Zdrava mikrobiota stvara pogodnu okolinu za budući embrio u pre- i peri-koncepcijskom razdoblju, stoga se intervencije probiotičkim kulturama *Lactobacillus* sve više upotrebljavaju u predkoncepcijskom razdoblju (64). Bakterijska vaginoza najučestaliji je poremećaj žena reproduktivne dobi, u kojem je promijenjen sastav mikrobiote i narušena homeostaza. Prevladavaju anaerobne gram-negativne bakterije poput *Gardnerelle vaginalis* i gram-negativnih koka, a problem je što se često javlja bez ikakvih simptoma (65). Studije pokazuju kako je veća učestalost bakterijske vaginoze povezana s tubarnom neplodnošću i većim rizikom gubitka ploda, dok nema utjecaja na proces koncepcije (66). U liječenju bakterijske vaginoze koriste se antibiotici, poslije kojih se preporuča primjena probiotika u obliku vaginaleta (kultura *Lactobacillus*), kako bi se lokalno djelujući dovelo do obnove narušene mikrobiote. Dokazano je i da način kontracepcije utječe na ravnotežu mikrobiote pri čemu korištenje cervikalne kape, dijafragme ili spermicida narušava prirodnu mikrobiotu i uzrokuje porast broja patogenih bakterija (*Escherichia coli*, gram-negativni anaerobi). S druge strane, kombinirana oralna kontracepcija smanjuje kolonizaciju *E. coli* i *Candide* (67). Terapija probioticima u održavanju reproduktivnog zdravlja prepoznata je od strane kliničara, ali i pacijentica, stoga njihova primjena raste. Oralna terapija probioticima koji sadrže bakterije *Lactobacillus rhamnosus* i *Lactobacillus fermentum* pokazala je veliku sposobnost obnove vaginalne

mikrobiote u čak 82 % žena koje su prethodno bolovale od bakterijske vaginoze (68). Dokazi upućuju da vaginalna mikrobiota majke utječe na proces kolonizacije novorođenčadi, što ima važnu ulogu u razvitku imunološkog i neurološkog sustava djeteta (69). Mikrobiota urogenitalnog sustava i održavanje stanja eubioze nužno je za održavanje plodnosti i planiranje zdrave trudnoće.

7.6. Osteopenija/osteoporoza

Osteopenija označava stanje smanjenja koštane mase koje je posljedica metaboličkih bolesti, starenja organizma i povećanih potreba za vitaminima i mineralnim tvarima (vitamin D, kalcij). Osteoporoza je progresivna metabolička bolest u kojoj dolazi do proporcionalnog smanjenja debljine kortikalne kosti kao i gubitka trabekula. Osteoblasti su stanice zaslužne za stvaranje kosti, a osteoklasti za resorpciju, te su fiziološki ta dva procesa u ravnoteži. Endokrinološki sustav regulira proces sinteze i razgradnje kostiju preko paratireoidnog hormona (PTH), kalcitonina, estrogena i vitamina D. Najčešće je osteoporoza primarna i zahvaća žene u postmenopauzi, u kojih dolazi do prekomjerne aktivnosti osteoklasta zbog gubitka estrogena. Osteoporoza se klinički manifestira patološkim prijelomima, najčešće u području kralježnice, koji izazivaju kronične bolove i neurološke smetnje. Rizik za nastanak osteoporotske frakture u žena je 50 %, a u muškaraca 20 %. U starijih osoba frakture su iznimno opasne i povezane s visokim mortalitetom i morbiditetom (70). Zbog velikog utjecaja crijevne mikrobiote na imunološki sustav i metabolizam, pretpostavljen je i utjecaj na koštanu masu. *In vitro* istraživanja pokazala su kako pozitivan utjecaj mikrobiote na koštanu masu uključuje smanjeno lučenje upalnih citokina i posljedičnu inhibiciju osteoklastogeneze (71).

Predloženi su i drugi mehanizmi djelovanja koji uključuju serotonin kao produkt metabolizma mikrobiote. Studije su pokazale kako cirkulirajući serotonin smanjuje koštanu masu i inhibira formiranje kosti (72). Modulacijom mikrobiote antibioticima, prebioticima i probioticima možemo utjecati na metabolizam kosti i povećati koštanu masu. Anabolički učinak antiobiotika koristi se već desetljećima u uzgoju domaćih životinja za prehrambenu industriju, a studije upućuju da i subterapijske doze antibiotika mogu povećati koštanu masu nakon nekoliko tjedana terapije (73). Probiotici bogati bakterijama roda *Lactobacillus reuteri* i *Lactobacillus paracasei* povećavaju koštanu masu i u miševa bez spolnih žlijezda (ovariektomija) čija je osteoporoza izazvana manjkom hormona. Probiotici smanjuju proizvodnju pro-upalnih citokina (IL-1β, TNF-α) i povećavaju ekspresiju osteoprotegerina, koji inhibira osteoklastogenezu odgovornu za razgradnju kostiju (74). Intervencije prebioticima poput galakto-oligosaharida povećavaju apsorpciju kalcija i omjer dobrih bakterija (*Bifidobacterium*) u crijevnoj mikrobioti (75). Metabolizmom prebiotika sintetiziraju se kratkolančane masne kiseline, što dovodi do snižavanja pH u crijevnom lumenu. Kiseliji pH spriječava vezanje kalcijevih iona za negativno nabijene spojeve poput oksalata i fitata što pogoduje njegovoj apsorpciji (76). Abrams i suradnici pokazali su kako prebiotici pospješuju mineralizaciju kostiju tijekom zamaha rasta u pubertetu. Kratko- i dugolančani fruktani inulinskog tipa povećali su gustoću koštane mase za 47 % (77). Terapijski učinak prebiotika, posebice neprobavljivih oligosaharida, na povećanu apsorpciju kalcija, najbolji je u razdobljima ubrzanog koštanog metabolizma kao što su pubertet i postmenopauza, zbog povećanih potreba za mineralnim tvarima (78). Kombinacija FOS-a i bakterijske vrste *Bifidobacterium longum* u obliku simbiotika može povećati koštani sadržaj kalcija, fosfora imagnezija, kao i otpornost kosti na lomove (79).

Utjecaj mikrobiote na koštanu masu posredovan je imunološkim sustavom koji regulira proces osteoklastogeneze, a njena modulacija antibioticima, prebioticima i probioticima otvara novu mogućnost terapije i prevencije osteoporoze.

8. Zaključak

Mikrobiota našeg organizma pokazuje veliku metaboličku aktivnost i svojim djelovanjem na druge organske sustave predstavlja značajan endokrinološki organ. Brojne endokrinološke bolesti (pretilost, šećerna bolest tip 2, metabolički sindrom, neplodnost) povezane su s narušenim sastavom mikrobiote (tzv. disbiozom), a modulacija mikrobiote jedna je od predloženih intervencija. Brojna istraživanja pokazuju da modulacija mikrobiote prebioticima i probioticima povoljno utječe na endokrinološke bolesti, djelujući pritom na razinu upalnih parametara, pH sluznice, lipidni i glikemijski profil, koncentraciju mineralnih tvari i smanjujući prodor patogena. Tablice 1. i 2. prikazuju sažeti prikaz intervencija različitim vrstama prebiotika i probiotika i dokazani mehanizam djelovanja na endokrinološke bolesti. Prebiotici i probiotici pokazuju značajnu ulogu i u prevenciji brojnih bolesti te ovaj rad ukazuje na iznimnu važnost mikrobiote u očuvanju zdravlja organizma.

Tablica 1. Terapijski učinak probiotika u liječenju endokrinoloških bolesti

PROBIOTIK S KULTUROM	BOLEST	MEHANIZAM DJELOVANJA
Akkermansia municiphila	Dijabetes tip 2	Inhibicija lipolize u adipocitima ↑ periferna inzulinska osjetljivost
Bifidobacterium ***Lactobacillus rhamnosus***	Pretilost	Ubrzavanje metabolizma ↓ količina masnog tkiva ↓ tjelesna masa
Bifidobacterium ***Lactobacillus***	Metabolički sindrom	Sinteza ACE-i peptida ↓ LDL i ukupni kolesterol ↑ HDL kolesterol
Bacillus clausii	SIBO u hipotireozi	↓ bakterijska translokacija ↓ broj patogenih bakterija
Bifidobacterium ***Lactobacillus***	Autoimune bolesti štitnjače	Regulacija aktivnosti fagocita i broja limfocita Sinteza imunoglobulina
Lactobacillus fermentum ***Lactobacillus rhamnosus***	Bakterijska vaginoza Infekcije urogenitalnog trakta Infekcije tijekom IVF postupka	↓ pH vaginalne stijenke ↓ broj patogenih bakterija
Lactobacillus paracasei ***Lactobacillus reuteri***	Osteopenija Osteoporoza	↓ osteoklastogeneza ↓ sinteza pro-upalnih citokina

ACE-i- inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima, HDL- lipoprotein velike gustoće, IVF- *in vitro* oplodnja, LDL- lipoprotein male gustoće, SIBO- sindrom bakterijskog prerastanja tankog crijeva

Tablica 2. Terapijski učinak prebiotika u liječenju endokrinoloških bolesti

PREBIOTIK	BOLEST	MEHANIZAM DJELOVANJA
Frukto-oligosaharidi	Dijabetes tip 2	↓ postprandijalna glikemija
Inulin	Pretilost	↑ rast *Bifidobacterium spp.* ↓ leptinska rezistencija ↓ LPS u plazmi
Galakto-oligosaharidi **Inulin**	Metabolički sindrom	↓ sinteza medijatora upale ↑ proizvodnja GLP-1 Inhibicija sinteze triglicerida i kolesterola
Frukto-oligosaharidi **Galakto-oligosaharidi**	Osteopenija Osteoporoza	↑ gustoća koštane mase ↑ apsorpcija kalcija

GLP-1- glukagon-nalik peptid 1, LPS- lipopolisaharid

9. Zahvale

Zahvaljujem svojoj mentorici dr. sc. Donatelli Verbanac na velikodušnoj pomoći, podršci i stručnom vođenju kroz izradu diplomskog rada. Također, veliko joj hvala što me tijekom studija podupirala u svim idejama, pomagala mi u pisanju stručnih radova, uključivala me u velike projekte i pružila mi ogromno znanje u području kliničke biokemije i personalizirane medicine čime se iznimno ponosim. Docentica Verbanac ne predstavlja samo mog mentora, već je i moj uzor i nadam se da ću jednog dana biti toliko iznimna poput nje. Tijekom godina suradnje pokazala mi je kako medicina može biti lijepa i jedinstvena te da uvijek postoje dobri ljudi koji su spremni pomoći. Rezultat naše zajedničke suradnje je studentska sekcija "Sekcija za promociju pravilne prehrane i zdravlja", koja je otvorila novi pristup pacijentima i proširila znanje studenata iz područja medicinske dijetetike koje dosada na fakultetu nisu imali prilike čuti. Zbog takvih iznimnih osoba kao što je docentica Verbanac vjerujem da naša medicina ide u dobrom smjeru i uvijek ću se truditi slijediti njen primjer.

Zahvaljujem i svojoj obitelji koja mi je uvijek pružala podršku tijekom studiranja. Posebno zahvaljujem svojim roditeljima koji su mi pružili ugodno studiranje, podržavali svaku moju odluku, savjetovali me i pomogli mi ostvariti svoje snove. Zahvaljujem i svojoj sestri Ines na podršci i ohrabrivanju te svojim dragim prijateljicama koje su mi uvijek pružile potporu. Posebno zahvaljujem svome dragom Borni uz kojeg mi je studiranje bilo jedno od ljepših razdoblja u životu. Hvala na ljubavi, pomoći, podršci i svim lijepim trenucima ispunjenim srećom

10. Literatura

1. Meštrović T. Leveling the Human Microbiota Playing Field: A Rederivation of Gut Bacteria to Human Cells Ratio in Physiological Conditions and in Inflammatory Bowel Disease. Inflamm Bowel Dis. 2016 Aug;22(8):E27.

2. Mowat AM, Agace WW. Regional specialization within the intestinal immune system. Nat Rev Immunol. 2014 Oct;14(10):667–85.

3. Tun HM, Bridgman SL, Chari R, Field CJ, Guttman DS, Becker AB, et al. Roles of Birth Mode and Infant Gut Microbiota in Intergenerational Transmission of Overweight and Obesity From Mother to Offspring. JAMA Pediatr. 2018 Feb 19;

4. 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. Nat Med. 2016 Mar;22(3):250–3.

5. Evans JM, Morris LS, Marchesi JR. The gut microbiome: the role of a virtual organ in the endocrinology of the host. J Endocrinol. 2013 Sep;218(3):R37-47.

6. Sanders ME. Impact of probiotics on colonizing microbiota of the gut. J Clin Gastroenterol. 2011 Nov;45 Suppl:S115-119.

7. Barrett E, Ross RP, O'Toole PW, Fitzgerald GF, Stanton C. γ-Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine. J Appl Microbiol. 2012 Aug;113(2):411–7.

8. Ruddick JP, Evans AK, Nutt DJ, Lightman SL, Rook GAW, Lowry CA. Tryptophan metabolism in the central nervous system: medical implications. Expert Rev Mol Med. 2006 Aug 31;8(20):1–27.

9. Tang WHW, Kitai T, Hazen SL. Gut Microbiota in Cardiovascular Health and Disease. Circ Res. 2017 Mar 31;120(7):1183–96.

10. Ridaura V, Belkaid Y. Gut microbiota: the link to your second brain. Cell. 2015 Apr 9;161(2):193–4.

11. Russell WR, Duncan SH, Flint HJ. The gut microbial metabolome: modulation of cancer risk in obese individuals. Proc Nutr Soc. 2013 Feb;72(1):178–88.

12. Macfarlane GT, Macfarlane S. Bacteria, colonic fermentation, and gastrointestinal health. J AOAC Int. 2012 Feb;95(1):50–60.

13. Cummings JH, Englyst HN. Gastrointestinal effects of food carbohydrate. Am J Clin Nutr. 1995 Apr;61(4 Suppl):938S-945S.

14. Hong Y-H, Nishimura Y, Hishikawa D, Tsuzuki H, Miyahara H, Gotoh C, et al. Acetate and propionate short chain fatty acids stimulate adipogenesis via GPCR43. Endocrinology. 2005 Dec;146(12):5092–9.

15. Kruh J. Effects of sodium butyrate, a new pharmacological agent, on cells in culture. Mol Cell Biochem. 1982 Feb 5;42(2):65–82.

16. Evans JM, Morris LS, Marchesi JR. The gut microbiome: the role of a virtual organ in the endocrinology of the host. J Endocrinol. 2013 Sep;218(3):R37-47.

17. Sudo N, Chida Y, Aiba Y, Sonoda J, Oyama N, Yu X-N, et al. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. J Physiol. 2004 Jul 1;558(Pt 1):263–75.

18. Bailey MT, Dowd SE, Galley JD, Hufnagle AR, Allen RG, Lyte M. Exposure to a social stressor alters the structure of the intestinal microbiota: implications for stressor-induced immunomodulation. Brain Behav Immun. 2011 Mar;25(3):397–407.

19. Rao MC, Chang EB. Dancing to circadian rhythms: Microbes and metabolism. Biochemist. 2017;39(2):30–3.

20. Matijašić M, Meštrović T, Perić M, Čipčić Paljetak H, Panek M, Vranešić Bender D, et al. Modulating Composition and Metabolic Activity of the Gut Microbiota in IBD Patients. Int J Mol Sci. 2016 Apr 19;17(4).

21. Willett WC, Sacks F, Trichopoulou A, Drescher G, Ferro-Luzzi A, Helsing E, et al. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. Am J Clin Nutr. 1995 Jun;61(6 Suppl):1402S-1406S.

22. Riccio P, Rossano R. Diet, Gut Microbiota, and Vitamins D + A in Multiple Sclerosis. Neurother J Am Soc Exp Neurother. 2018 Jan;15(1):75–91.

23. Marlow G, Ellett S, Ferguson IR, Zhu S, Karunasinghe N, Jesuthasan AC, et al. Transcriptomics to study the effect of a Mediterranean-inspired diet on inflammation in Crohn's disease patients. Hum Genomics. 2013 Nov 27;7:24.

24. Kang Y, Cai Y. Gut microbiota and obesity: implications for fecal microbiota transplantation therapy. Horm Athens Greece. 2017 Jul;16(3):223–34.

25. de Vrese M. Health benefits of probiotics and prebiotics in women. Menopause Int. 2009 Mar;15(1):35–40.

26. van Loo J, Coussement P, de Leenheer L, Hoebregs H, Smits G. On the presence of inulin and oligofructose as natural ingredients in the western diet. Crit Rev Food Sci Nutr. 1995 Nov;35(6):525–52.

27. Cardona F, Andrés-Lacueva C, Tulipani S, Tinahones FJ, Queipo-Ortuño MI. Benefits of polyphenols on gut microbiota and implications in human health. J Nutr Biochem. 2013 Aug 1;24(8):1415–22.

28. Damaskos D, Kolios G. Probiotics and prebiotics in inflammatory bowel disease: microflora "on the scope." Br J Clin Pharmacol. 2008 Apr;65(4):453–67.

29. Hungin APS, Mitchell CR, Whorwell P, Mulligan C, Cole O, Agréus L, et al. Systematic review: probiotics in the management of lower gastrointestinal symptoms - an updated evidence-based international consensus. Aliment Pharmacol Ther. 2018 Feb 20;

30. Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007 Aug 21;104(34):13780–5.

31. Defronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Diabetes. 2009 Apr;58(4):773–95.

32. Qin J, Li Y, Cai Z, Li S, Zhu J, Zhang F, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. Nature. 2012 Oct 4;490(7418):55–60.

33. Allin KH, Nielsen T, Pedersen O. Mechanisms in endocrinology: Gut microbiota in patients with type 2 diabetes mellitus. Eur J Endocrinol. 2015 Apr;172(4):R167-177.

34. Sepp E, Kolk H, Lõivukene K, Mikelsaar M. Higher blood glucose level associated with body mass index and gut microbiota in elderly people. Microb Ecol Health Dis. 2014;25.

35. Everard A, Cani PD. Gut microbiota and GLP-1. Rev Endocr Metab Disord. 2014 Sep;15(3):189–96.

36. Shin N-R, Lee J-C, Lee H-Y, Kim M-S, Whon TW, Lee M-S, et al. An increase in the Akkermansia spp. population induced by metformin treatment improves glucose homeostasis in diet-induced obese mice. Gut. 2014 May;63(5):727–35.

37. Su B, Liu H, Li J, Sunli Y, Liu B, Liu D, et al. Acarbose treatment affects the serum levels of inflammatory cytokines and the gut content of bifidobacteria in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. J Diabetes. 2015 Sep;7(5):729–39.

38. Kim YA, Keogh JB, Clifton PM. Probiotics, prebiotics, synbiotics and insulin sensitivity. Nutr Res Rev. 2017 Oct 17;1–17.

39. Thondre PS. Food-based ingredients to modulate blood glucose. Adv Food Nutr Res. 2013;70:181–227.

40. Dehghan P, Pourghassem Gargari B, Asghari Jafar-abadi M. Oligofructose-enriched inulin improves some inflammatory markers and metabolic endotoxemia in women with type 2

diabetes mellitus: a randomized controlled clinical trial. Nutr Burbank Los Angel Cty Calif. 2014 Apr;30(4):418–23.

41. revizija D. MEĐUNARODNA KLASIFIKACIJA BOLESTI I SRODNIH ZDRAVSTVENIH PROBLEMA. :1058.

42. Gallus S, Lugo A, Murisic B, Bosetti C, Boffetta P, La Vecchia C. Overweight and obesity in 16 European countries. Eur J Nutr. 2015 Aug;54(5):679–89.

43. Anini Y, Brubaker PL. Role of leptin in the regulation of glucagon-like peptide-1 secretion. Diabetes. 2003 Feb;52(2):252–9.

44. Kallus SJ, Brandt LJ. The intestinal microbiota and obesity. J Clin Gastroenterol. 2012 Jan;46(1):16–24.

45. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. Nature. 2006 Dec 21;444(7122):1022–3.

46. Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004 Nov 2;101(44):15718–23.

47. Hamad EM, Sato M, Uzu K, Yoshida T, Higashi S, Kawakami H, et al. Milk fermented by Lactobacillus gasseri SBT2055 influences adipocyte size via inhibition of dietary fat absorption in Zucker rats. Br J Nutr. 2009 Mar;101(5):716–24.

48. West DB, Delany JP, Camet PM, Blohm F, Truett AA, Scimeca J. Effects of conjugated linoleic acid on body fat and energy metabolism in the mouse. Am J Physiol. 1998 Sep;275(3 Pt 2):R667-672.

49. Kelly G. Inulin-type prebiotics--a review: part 1. Altern Med Rev J Clin Ther. 2008 Dec;13(4):315–29.

50. Xiong Y, Miyamoto N, Shibata K, Valasek MA, Motoike T, Kedzierski RM, et al. Short-chain fatty acids stimulate leptin production in adipocytes through the G protein-coupled receptor GPR41. Proc Natl Acad Sci. 2004 Jan 27;101(4):1045–50.

51. Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, Waget A, Neyrinck AM, Delzenne NM, et al. Changes in Gut Microbiota Control Metabolic Endotoxemia-Induced Inflammation in High-Fat Diet–Induced Obesity and Diabetes in Mice. Diabetes. 2008 Jun 1;57(6):1470–81.

52. Stern MP, Williams K, González-Villalpando C, Hunt KJ, Haffner SM. Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? Diabetes Care. 2004 Nov;27(11):2676–81.

53. Cavallini DCU, Suzuki JY, Abdalla DSP, Vendramini RC, Pauly-Silveira ND, Roselino MN, et al. Influence of a probiotic soy product on fecal microbiota and its association with cardiovascular risk factors in an animal model. Lipids Health Dis. 2011 Jul 29;10:126.

54. Gonzalez-Gonzalez C, Gibson T, Jauregi P. Novel probiotic-fermented milk with angiotensin I-converting enzyme inhibitory peptides produced by Bifidobacterium bifidum MF 20/5. Int J Food Microbiol. 2013 Oct 15;167(2):131–7.

55. Cani PD, Delzenne NM. The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease. Curr Pharm Des. 2009;15(13):1546–58.

56. Roberfroid M, Gibson GR, Hoyles L, McCartney AL, Rastall R, Rowland I, et al. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. Br J Nutr. 2010 Aug;104 Suppl 2:S1-63.

57. Beserra BTS, Fernandes R, do Rosario VA, Mocellin MC, Kuntz MGF, Trindade EBSM. A systematic review and meta-analysis of the prebiotics and synbiotics effects on glycaemia, insulin concentrations and lipid parameters in adult patients with overweight or obesity. Clin Nutr Edinb Scotl. 2015 Oct;34(5):845–58.

58. Gasbarrini A, Lauritano EC, Gabrielli M, Scarpellini E, Lupascu A, Ojetti V, et al. Small intestinal bacterial overgrowth: diagnosis and treatment. Dig Dis Basel Switz. 2007;25(3):237–40.

59. Gabrielli M, Lauritano EC, Scarpellini E, Lupascu A, Ojetti V, Gasbarrini G, et al. Bacillus clausii as a treatment of small intestinal bacterial overgrowth. Am J Gastroenterol. 2009 May;104(5):1327–8.

60. Kiseleva EP, Mikhailopulo KI, Sviridov OV, Novik GI, Knirel YA, Szwajcer Dey E. The role of components of Bifidobacterium and Lactobacillus in pathogenesis and serologic diagnosis of autoimmune thyroid diseases. Benef Microbes. 2011 Jun;2(2):139–54.

61. Gill HS, Rutherfurd KJ, Prasad J, Gopal PK. Enhancement of natural and acquired immunity by Lactobacillus rhamnosus (HN001), Lactobacillus acidophilus (HN017) and Bifidobacterium lactis (HN019). Br J Nutr. 2000 Feb;83(2):167–76.

62. NIH HMP Working Group, Peterson J, Garges S, Giovanni M, McInnes P, Wang L, et al. The NIH Human Microbiome Project. Genome Res. 2009 Dec;19(12):2317–23.

63. Yamamoto T, Zhou X, Williams CJ, Hochwalt A, Forney LJ. Bacterial populations in the vaginas of healthy adolescent women. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2009 Feb;22(1):11–8.

64. Sirota I, Zarek SM, Segars JH. Potential influence of the microbiome on infertility and assisted reproductive technology. Semin Reprod Med. 2014 Jan;32(1):35–42.

65. Eschenbach DA, Patton DL, Meier A, Thwin SS, Aura J, Stapleton A, et al. Effects of oral contraceptive pill use on vaginal flora and vaginal epithelium. Contraception. 2000 Sep;62(3):107–12.

66. van Oostrum N, De Sutter P, Meys J, Verstraelen H. Risks associated with bacterial vaginosis in infertility patients: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Oxf Engl. 2013 Jul;28(7):1809–15.

67. Gupta K, Hillier SL, Hooton TM, Roberts PL, Stamm WE. Effects of Contraceptive Method on the Vaginal Microbial Flora: A Prospective Evaluation. J Infect Dis. 2000 Feb 1;181(2):595–601.

68. Reid G, Beuerman D, Heinemann C, Bruce AW. Probiotic Lactobacillus dose required to restore and maintain a normal vaginal flora. FEMS Immunol Med Microbiol. 2001 Dec 1;32(1):37–41.

69. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. Proc Natl Acad Sci. 2010 Jun 29;107(26):11971–5.

70. Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis. Lancet Lond Engl. 2006 Jun 17;367(9527):2010–8.

71. Sjögren K, Engdahl C, Henning P, Lerner UH, Tremaroli V, Lagerquist MK, et al. The gut microbiota regulates bone mass in mice. J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res. 2012 Jun;27(6):1357–67.

72. Yadav VK, Ryu J-H, Suda N, Tanaka KF, Gingrich JA, Schütz G, et al. Lrp5 Controls Bone Formation by Inhibiting Serotonin Synthesis in the Duodenum. Cell. 2008 Nov 28;135(5):825–37.

73. Cho I, Yamanishi S, Cox L, Methé BA, Zavadil J, Li K, et al. Antibiotics in early life alter the murine colonic microbiome and adiposity. Nature. 2012 Aug 30;488(7413):621–6.

74. Britton RA, Irwin R, Quach D, Schaefer L, Zhang J, Lee T, et al. Probiotic L. reuteri treatment prevents bone loss in a menopausal ovariectomized mouse model. J Cell Physiol. 2014 Nov;229(11):1822–30.

75. Weaver CM, Martin BR, Nakatsu CH, Armstrong AP, Clavijo A, McCabe LD, et al. Galactooligosaccharides improve mineral absorption and bone properties in growing rats through gut fermentation. J Agric Food Chem. 2011 Jun 22;59(12):6501–10.

76. Scholz-Ahrens KE, Schrezenmeir J. Inulin, oligofructose and mineral metabolism - experimental data and mechanism. Br J Nutr. 2002 May;87 Suppl 2:S179-186.

77. Abrams SA, Griffin IJ, Hawthorne KM, Liang L, Gunn SK, Darlington G, et al. A combination of prebiotic short- and long-chain inulin-type fructans enhances calcium absorption and bone mineralization in young adolescents. Am J Clin Nutr. 2005 Aug;82(2):471–6.

78. Whisner CM, Castillo LF. Prebiotics, Bone and Mineral Metabolism. Calcif Tissue Int. 2018 Apr;102(4):443–79.

79. Rodrigues FC, Castro ASB, Rodrigues VC, Fernandes SA, Fontes EAF, de Oliveira TT, et al. Yacon flour and Bifidobacterium longum modulate bone health in rats. J Med Food. 2012 Jul;15(7):664–70.

11. Životopis

Rođena sam 9. rujna 1993. u Varaždinu, gdje sam završila osnovnu i srednju školu. U osnovnoj školi sudjelovala sam na županijskim natjecanjima iz hrvatskog jezika, biologije i tehničke kulture. Maturirala sam u Prvoj gimnaziji Varaždin u kojoj sam sudjelovala na županijskim natjecanjima iz biologije, volontirala u međunarodnim udrugama (AIESEC), lokalnoj samoupravi i vodila radionice iz biologije. Aktivno se služim engleskim (položen FCE Cambridgeov certifikat) i njemačkim,a pasivno francuskim jezikom.. Medicinski fakultet upisala sam 2012. godine i jedna sam od osnivača studentske "Sekcije za promociju pravilne prehrane i zdravlja" koja djeluje od 2017. godine s ciljem educiranja budućih liječnika o tome što savjetovati svojim pacijentima vezano uz pravilnu prehranu i očuvanje zdravlja. Tijekom studija položila sam tečajeve hitne medicine "European resuscitation council": ILS (Immediate life support) i BLS (Basic life support). Također, pohađala sam StePP trauma edukaciju "Zbrinjavanje teško ozlijeđene osobe". Organizirala sam i vodila brojne radionice i predavanja :

- Studentska sekcija za promociju pravilne prehrane i zdravlja (Masti- naši saveznici ili suparnici, Istine i zablude o pravilnoj prehrani, Prehrana kod sportaša, Kava i čaj, Hrana kao lijek)
- Međunarodni studentski kongres iz područja biomedicine: CROSS (2017.) Mediterranean Diet as a Golden Standard, CROSS (2018.) DIY: Healthy breakfast
- Studentski kongres "Mozak voli zdravo" u organizaciji eStudent na razini Sveučilišta u Zagrebu (predstavnik Medicinskog fakulteta u panel raspravi)
- "Nutricionizam i dijetetika" 2018. (predstavljanje kliničkih slučajeva i vođenje radionice)

Sudjelovala sam u hvalevrijednim akcijama "Medicinari velikog srca" i "Bolnica za medvjediće". Uključena sam u projekt Europske unije "Živjeti zdravo" i sudjelujem u projektu "Minute for IBD" financiranog od strane Hrvatske zaklade za znanost (2014-2018). Uz veliki afinitet prema području endokrinologije i kliničke prehrane sudjelujem u sakupljanju antropometrijskih podataka pacijenata, analizi nutritivnog statusa, dnevnika prehrane i endokrinološkoj obradi.

POPIS RADOVA:

- Uloga i promjene mikrobiote u postmenopauzi (Medix 2017.)

-The role of vitamin D in inflammatory bowel disease- assessing therapeutic and preventive potential of supplementation and food fortification (Food Technology and Biotechnology, 2018.)

-Vitamin D u bolesnika sa sindromom iritabilnog crijeva (Medix 2018.)