

Hafnia alvei (EnteroSatys) - uspješno oružje protiv debljine

Nije potrebno naglašavati da smo jedna od najdebljih nacija; ali je možda za naglasiti da imamo problem sa sve većim brojem pretile djece. Ukoliko nije riječ o endokrinološkoj bolesti ili posljedici specifičnog liječenja, uzrok debljine je jedan i jedini – prekomjerni unos energije (hranom i pićem) i njena premala potrošnja.

Problem nije uvijek u količini, problem je u izboru. A naglasiti ću odmah da uistinu postoje “brži” i “sporiji” metabolizmi; jedan od mojih učitelja je jednom rekao: “**e, to Vam se zove dijagnoza “poludebel, a polugladan cijeli život”**”.

Dosadašnja me praksa naučila da uistinu jest tako. Do danas smo teoretizirali svašta no, skratila bih na činjenice:

bilo da smo si to vremenski tijekom u životu izabrali ili smo takve gene naslijedili **sama debljina ujedno nužno znači i pojačano lučenje inzulina koji je po sebi: hormone rasta i čuvar masti**. Tada više visu potrebne velike količine hrane za nastavak dobivanja na kilaži, a kreću i posljedice: hipoglikemije (niske glikemije nakon obroka, imunološka oboljenja tipa Hashimotove bolesti, neredoviti ciklusi kod žena, smanjen libido i potencija kod muškaraca.

Uslijed svega javlja se i pojačan umor, ali i raste želja za slatkim. Sve je to rezultat varijacije glikemije unutar normalnog raspona tijekom cijelog dana.

S obzirom da je nužno da kod veće količine masnog tkiva organizam zahtjeva i veće količine inzulina, ovu pojavu bi mogli nazvati jednostavnom **fiziološkim** odgovorom organizma na debljinu. U konačnici će ona prijeći u **patofiziološku** jer će se neminovno u jednom trenu najprije razviti inzulinska rezistencija, a potom i šećerna bolest. No, u trenutku dok imamo “samo” debljinu nije ispravno govoriti o terminu “inzulinske rezistencije” kako se to često danas radi.

Na žalost struka je učinila veliku komercijalizaciju te smo počeli ljude (većinom) neopravdano “tješiti” lijekovima, uglavnom metforminom bez indikacije, a ne razmatrajući pri tome, niti igdje govoreći o tome da to ima svoje posljedice. Ili se s druge strane postavljamo bahato, kriveći same ljude i optužujući ih da previše jedu. Kao što sam rekla, jednom kad dosegneмо previsoke koncentracije inzulina upali smo u začarani krug (lat. “circulus victiosus”)

Riječ dvije o metforminu

Metformin nije “insulin sensitizer” već je stabilizator hiperglikemije, hipoglikemik koji na taj način posljedično smanjuje glikemije i koncentraciju inzulina (**Slika 1.**). Dakle, ako nema povišenih glikemija njegova je primjena u debljini suštinski - gotovo beskorisna.

Nadalje, koliko god se inače radi o izvrsnom lijeku (ali kod hiperglikemije i šećerne bolesti), valja naglasiti njegove dugoročno štetne učinke: Upotreba metformina povezana je sa nedostatkom B12 vitamina koji rezultira povećanjem koncentracije homocisteina.

Povišena koncentracija homocisteina povezuje se s nizom negativnih učinaka unutar organizma: inzulinskom rezistencijom uz ubranu kliničku manifestaciju, disfunkciju centralnog i perifernog živčanog sustava, zatajenjem rada srca i bubrega. Rezultati opservacijskih ispitivanja pokazuju da uredna koncentracija B12 vitamina može biti i „lažno normalna“.

Savjetuje se mjerenje koncentracije B12 vitamina, te eventualna dopuna prehrane folatima i homocisteinom. Moguće je da bi istovremena primjena folata i B12 vitamina sa metforminom mogla spriječiti povišenje koncentracije homocisteina (1).

Druge mogućnosti mršavljenja

Druge mogućnosti mršavljenja također postoje, u posljednje desetljeće fokusirani smo na **crijevni mikrobiom**. Pa tako, osim što je dokazano da je koncentracija glukagonu-1 sličnog peptide (GLP-1) manja kod pretilih u odnosu na populaciju uredne tjelesne mase (2), te na tome baziramo lijekove za mršavljenje koji su dosegli globalnu primjenu i pokazali svoju učinkovitost (ali i neučinkovitost); danas znamo da se i crijevni mikrobiom razlikuje u pretilih osoba u odnosu na one uredne tjelesne mase (3, 4).

U posljednje vrijeme stručnu i znanstvenu scenu zauzima ***Hafnia alvei***, crijevna bakterija iz porodice enterokoka koja se fiziološki nalazi u organizmu svakog čovjeka, ali u pretilih osoba je ipak u nižoj koncentraciji doli osoba uredne tjelesne mase (5). Naime u pretilih je osoba zabilježena snižena ekspresija gena u odnosu na one uredne tjelesne mase. Stoga krajem prošlog desetljeća mehanizam djelovanja *H.alvei* postaje središtem znanstvenog i stručnog interesa pa je do danas njena uloga u debljini i mršavljenju poprilično dobro razrađena.

Ova korisna crijevna bakterija kao dodatak prehrani dolazi pod komercijalnim imenom **EnteroSatys**.

Dakle, danas je poznato da *H.alvei* sintetizira enzim kazeinska proteaza B (ClpB) koji fiziološki **stimulira proizvodnju GLP-1 hormona**, usporavajući tako pražnjenje želudca (ili kolokvijalno rečeno djeluje kao “prirodni” i dobro podnošljiv lijek koji bismo inače unosili izvana). Dodatno, iz L stanica tankog crijeva pojačava i **lučenje YY peptida** koji se, kao i GLP-1 izlučuje na unos hrane te regulira apetit (5).

Dodatno ClpB oponaša strukturalno i funkcionalno glavni pokretač metabolizma u sisavaca: α proopiomelanokortin (α MSH) (6-8). Taj se hormon inače luči iz mozga, tj. konkretno žlijezde hipofize na razne podražaje. ClpB ne samo da povoljno utječe na smanjenje apetita, već ga smatramo anoreksigenom. Dakle, α MSH u cirkulaciji pretvara hormone štitnjače u njima aktivni i iskoristiv oblik – odnosno uistinu ubrzava metabolizam.

Uzevši sve u obzir, **EnteroSatys** uistinu može i doprinosi gubitku te održavanju tjelesne mase, **snižavanju koncentracije inzulina** i smanjenoj mogućnosti nastanka šećerne bolesti tipa 2.

Ovu tvrdnju potvrđuje i randomizirana dvostruko slijepa studija izvedena na 236 pretilih žena i muškaraca (9). **Nakon 12 tjedana redovite upotrebe *H. alvei* zabilježen je gubitak od 4% početne tjelesne mase.** Tada je i koncentracija inzulina već značajno niža, a s njom smanjena i sva neugodna simptomatologija.

Sličan učinak sam doživjela i u svojoj praksi. Ipak, važno je naglasiti da je uvijek potrebno inzistirati na izmjeni prehrambenih navika i poticanje fizičke aktivnosti individualiziranim pristupom prema oboljelom. Trenutno važeće preporuke **ne ograničavaju strogo unose kalorija koje je moguće generalizirati** (naravno da je potrebno pristupati restriktivno ukoliko je prisutan višak <5% tjelesne mase).

Dvadeset godina nije moguće generalizirati postotak masti, proteina i ugljikohidrata unutar određenog broja kalorija koji će biti od koristi svakom oboljelom. Poznato je i da ona sa nižim udjelom ugljikohidrata najviše doprinosi gubitku viška tjelesne mase.

Popularna visoko-proteinska, a glukozom osiromašena dijeta rapidno olakšava mršavljenje, ali učinak se gubi već tokom prve godine i izjednačava onome sa standardnim omjerima namirnica u hipokalorijskoj količini. Vegetarijanske dijetе pak učinkovito održavaju apetit danju, ali ne sprečavaju glukoneogenezu noći što doprinosi hiperinzulinemiji, te se uobičajeno ne preporuča.

Zaključak

Temeljno i najvažnije: ponovno se pokušava podići svijest o nefarmakološkim mjerama liječenja: intenzifikaciji fizičke aktivnosti i promjena prehrambenih navika, uz učinkovite dodatke prehrani.

Debljina dakle zahtjeva interdisciplinarnu intervenciju: hipokalorijsku dijetu, pojačanu fizičku aktivnost uz kognitivno bihevioralni pristup sa očekivanim dnevnim kalorijskim deficitom od 500-700/kCal / 6 mjeseci ili više. Ukoliko se postigne inicijalni uspjeh, tada je potrebno nastaviti s istim, no u nižem intenzitetu (očekujući deficit 200-300 kCal dnevno). **Upravo to je ono što je moguće postići sa EnteroSatys-om na olakšan i dugo održiv način.**

Ipak, savjestan liječnik trebao bi kritički sagledati preporuke, analizirati literaturu te donijeti vlastite farmakoterapijske odluke koje će zadovoljiti potrebe njegovog bolesnika sa problemom debljine te pravodobno intervenirati na individualan način.

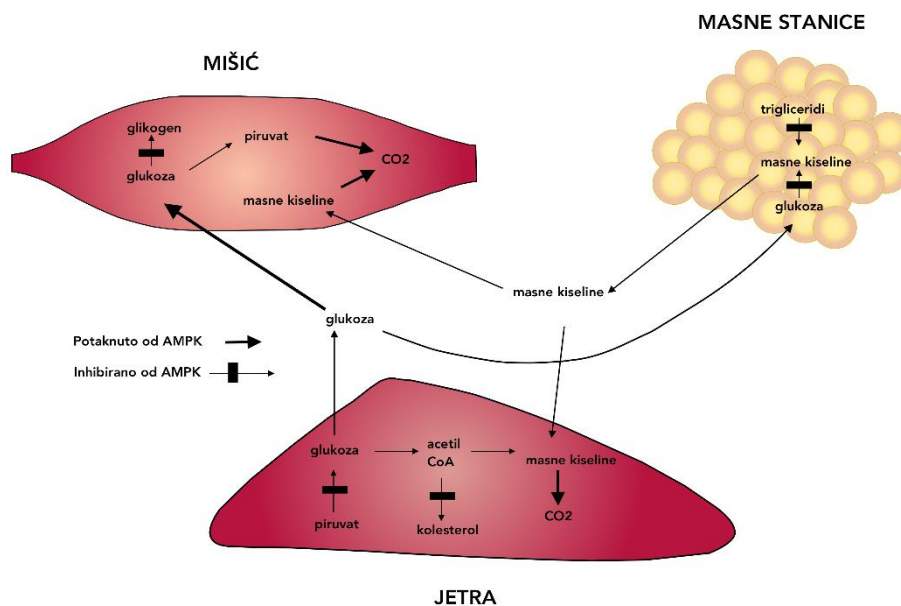
Dr. sc. Kristina Blaslov dr. med.

specijalist endokrinologije i dijabetologije

Dom Zdravlja Zagreb - Centar

1. Garber A.J., Abrahamson M.J., Barzilay J.I., et al. American association of clinical endocrinologists' comprehensive diabetes management algorithm 2013 consensus statement. *Endocr. Pract.* 2013;19:536–557.
2. Drucker DJ. GLP-1 physiology informs the pharmacotherapy of obesity. *Mol Metab.* 2022 Mar;57:101351.
3. Bäckhed F., Ding H., Wang T., Hooper L.V., Koh G.Y., Nagy A., Semenkovich C.F., Gordon J.I. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004;101:15718–15723
4. Ley R.E., Turnbaugh P.J., Klein S., Gordon J.I. Microbial ecology: Human gut microbes associated with obesity. *Nature.* 2006;444:1022–1023
5. Arnoriaga-Rodríguez M, Mayneris-Perxachs J, Burokas A, Pérez-Brocal V, Moya A, Portero-Otin M, et al. Gut bacterial ClpB-like gene function is associated with decreased body weight and a characteristic microbiota profile. *Microbiome.* 2020;8(1):1–10.
6. Legrand R et al. Commensal *Hafnia alvei* strain reduces food intake and fat mass in obese mice-a new potential probiotic for appetite and body weight management. *Int J Obes (Lond).* 2020 May;44(5):1041-1051. doi: 10.1038/s41366-019-0515-9.
7. Lucas N, et.al. *Hafnia alvei* HA4597 Strain Reduces Food Intake and Body Weight Gain and Improves Body Composition, Glucose, and Lipid Metabolism in a Mouse Model of Hyperphagic Obesity. *Microorganisms.* 2019 Dec 23;8(1):35. doi: 10.3390/microorganisms8010035. PMID: 31878078; PMCID: PMC7023249.
8. Zolotarev VA et. al. Protein Extract of a Probiotic Strain of *Hafnia alvei* and Bacterial ClpB Protein Improve Glucose Tolerance in Mice. *Int J Mol Sci.* 2023 Jun 24;24(13):10590. doi: 10.3390/ijms241310590
9. Déchelotte P, Breton J, Trotin-Piccolo C, Grube B, Erlenbeck C, Bothe G, et al. The Probiotic Strain *H. alvei* HA4597 ® Improves Weight Loss in Overweight Subjects under Moderate Hypocaloric Diet: A Proof-of-Concept, Multicenter Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Nutrients.* 2021;1902(13):1–14.

Slika 1. Temeljni mehanizam hipoglikemijskog učinka metformina



Legenda: AMPK: adenosin monofosfat protein kinaza. Primarno mjesto djelovanja metformina je jetra, a mehanizam supresija glukoneogeneze i glikogenolize. Sekundarno potiče potrošnju razgradnju masnih kiselina glukoze u skeletnim mišićima. U adipocitima smanjuje razgradnju triglicerida na masne kiseline i tako slično kao u jetrima suprimira glukoneogenezu. Zbirno: smanjuje hiperglikemiju koja posljedično smanjuje i inzulinsku rezistenciju sukladno čemu je olakšan i utok glukoze iz krvotoka u periferina tkiva.