

VPLIV ČREVESNE MIKROBIOTE NA METABOLNI SINDROM PRI MOŠKIH

IMPACT OF GUT MICROBIOTA ON METABOLIC SYNDROME IN MEN

AVTORICA / AUTHOR:

asist. dr. Kristina Groti Antić, dr. med.^{1,2}

¹ Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Katedra
za interno medicino, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

² Univerzitetni klinični center Ljubljana, Klinični oddelek
za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove,
Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: kristina.groti@kclj.si

1 UVOD

Metabolni sindrom je skupek povezanih kliničnih, biokemijskih in presnovnih dejavnikov tveganja, ki napovedujejo tveganje za sladkorno bolezen tipa 2 in umrljivost zaradi

POVZETEK

Metabolni sindrom je skupek povezanih kliničnih in presnovnih dejavnikov tveganja, ki napovedujejo tveganje za sladkorno bolezen tipa 2 in srčno-žilne bolezni. Vključuje centralno debelost, moteno presnovo glukoze, aterogeno dislipidemijo in arterijsko hipertenzijo. Nizek prosti ali biorazpoložljivi testosteron pri moških je neodvisni dejavnik tveganja za nastanek metabolnega sindroma in obratno, metabolni sindrom lahko vodi do nastanka hipogonadizma preko neposrednega zaviranja testikularne osi. Črevesna mikrobiota je sestavljena iz mikroorganizmov, ki naseljujejo prebavila, vključno z bakterijami, glivami, enoceličnimi evkarionti in virusi. Črevesna mikrobiota je dejavnik, ki lahko močno vpliva na zdravje ljudi in lahko prispeva k nastanku sladkorne bolezni tipa 2, kronične vnetne bolezni črevesja ter drugih stanj. Rezultati predkliničnih in kliničnih raziskav kažejo na povezavo med pomanjkanjem testosterona in spremenjeno mikrobioto, ki lahko vpliva na razvoj debelosti. Raziskave v povezavi s črevesno mikrobioto so odprle povsem nove možnosti za razumevanje patogeneze različnih bolezni in možnih načinov zdravljenja.

KLJUČNE BESEDE:

debelost, hipogonadizem, metabolni sindrom, mikrobiota, sladkorna bolezen tipa 2, testosteron

ABSTRACT

Metabolic syndrome is a cluster of clinical and metabolic risk factors that predict the risk for type 2 diabetes and cardiovascular diseases. It includes central obesity, impaired glucose metabolism, atherogenic dyslipidemia and arterial hypertension. Low free or bioavailable testosterone in males is an independent risk factor for metabolic syndrome, and conversely, metabolic syndrome can lead to hypogonadism through a direct inhibition of testicular axis. Intestinal microbiota consists of microorganisms inhabiting gastrointestinal tract, including bacteria, fungi, unicellular eukaryotes and viruses. The intestinal microbiota is a factor that can have a major impact on human health and can contribute to the development of type 2 diabetes, chronic inflammatory bowel disease and other conditions. Pre-clinical and clinical trial results suggest a link



between testosterone deficiency and altered microbiota, which may affect the development of obesity. Research related to intestinal microbiota has opened up entirely new possibilities for understanding the pathogenesis of various diseases and potential treatments.

KEY WORDS:

hypogonadism, microbiota, metabolic syndrome, obesity, testosterone, type 2 diabetes

srčno-žilnih bolezni (miokardni infarkt, možganska kap in drugi zapleti). Metabolni sindrom vključuje centralno debelost, moteno presnovo glukoze, aterogeno dislipidemijo in arterijsko hipertenzijo (1). Njegova patogeneza je kompleksna in vključuje različne dejavnike, kot so avtonomna disfunkcija, oksidativni stres, kronično vnetje nizke stopnje ter odpornost na inzulin (2).

V zadnjih letih so ugotovili, da je tudi neravnovesje črevesne mikrobiote dejavnik tveganja za razvoj metabolnega sindroma. Bakterije ali njihove sestavine, kot so endotoksini, vstopijo v krvni obtok in povzročijo nizko stopnjo vnetja, kar povzroči neravnovesje v črevesni mikrobioti in zmanjšanje tesnosti črevesnega epitelijskega (3). Sprememba črevesne mikrobiote je dejavnik, ki lahko močno vpliva na nastanek različnih bolezni.

Črevesna mikrobiota je sestavljena iz mikroorganizmov, ki naseljujejo prebavila, vključno z bakterijami, glivami, enoceličnimi evkarionti in virusi. Sestavlja jo približno 10^{14} mikroorganizmov, kar je desetkrat več kot celokupno število celic pri odraslih (4). Njihovo število, vrsta in funkcija se razlikujejo po celotnem prebavnem traktu, največ pa jih najdemo v debelem črevesu.

V debelem črevesu prevladujejo naslednja debela koristnih bakterij: *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria* in *Verrucomicrobia*, pri čemer *Firmicutes* in *Bacteroidetes* predstavljata 90 % črevesne mikrobiote. *Firmicutes* sestavlja več kot 200 različnih rodov, kot so *Lactobacillus*, *Bacillus*, *Clostridium*, *Enterococcus* in *Ruminococcus*. *Bacteroidetes* sestavljajo rodovi, kot sta *Bacteroides* in *Prevotella*. Deblo *Actinobacteria* v glavnem predstavlja rod *Bifidobacterium* (5).

Pri odraslih ljudeh so najpogostejše bakterije iz družin *Bacteroidaceae*, *Clostridiaceae*, *Prevotellaceae*, *Eubacteriaceae*, *Ruminococcaceae*, *Bifidobacteriaceae*, *Lactobacillaceae* in *Enterobacteriaceae*. Sestava črevesne mikrobiote se razlikuje med posamezniki in je – med dru-

gim – odvisna od indeksa telesne mase, življenjskega sloga, prehranjevalnih navad in stopnje telesne dejavnosti (5).

Črevesna mikrobiota ima pomembno vlogo pri presnovi ogljikovih hidratov, lipidov in aminokislin ter prispeva k ohranjanju črevesne prepustnosti. Mikrobiota tudi zagotavlja encime, ki jih človeški genom ne kodira, med drugimi encime za razgradnjo določenih polisaharidov in polifenolov ter za sintezo vitaminov (6).

Raziskave v povezavi s črevesno mikrobioto so odprle povsem nove možnosti za razumevanje patogeneze različnih bolezni in močnih načinov zdravljenja. Porušeno ravnovesje v sestavi črevesne mikrobiote (disbioza), posledica katerega so spremembe v metabolnih produktih mikrobiote, vpliva na zdravje ljudi in lahko prispeva k nastanku sladkorne bolezni tipa 2, kronične vnetne bolezni črevesja, celiakije, karcinoma debelega črevesa, alergij, Alzheimerjeve in Parkinsonove bolezni, jetrne encefalopatije ter drugih bolezenskih stanj (4, 7, 8).

2 ČREVESNA MIKROBIOTA IN METABOLNI SINDROM

Črevesna mikrobiota sodeluje z različnimi signalnimi potmi gostitelja. Disbioza tako lahko vodi do sprememb imunskih odzivov, aktivnosti živčnega sistema in delovanja hormonov in s tem do nagnjenosti k presnovnim boleznim (5). Črevesna mikrobiota lahko vpliva na raven peptidov, kot so leptin, grelin, glukagonu podoben peptid-1 (GLP-1), holecistokinin (CCK), YY (PYY) ter serotonin (5-HT), ki se izločajo iz enteroendokrinih celic. Grelin je hormon, ki ima vlogo spodbujevalca apetita, medtem ko večina črevesnih hormonov, vključno s CCK, PYY in GLP-1, zavira apetit.

Črevesna mikrobiota uravnava črevesni metabolizem preko osi mikrobiota-črevesje-možgani. Rezultati raziskav so pokazali, da je raven grelina v serumu v negativni povezavi s številom bakterij *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* in *Eubacterium* ter v pozitivni povezavi s številom bakterij *Bacteroides* in *Prevotella*. Raven leptina je v negativni povezavi s številom bakterij *Clostridium*, *Bacteroides* in *Prevotella* ter pozitivni povezavi s številom bakterij *Bifidobacterium* in *Lactobacillus*. Preko regulacije izločanja peptidov lahko črevesna mikrobiota vpliva na vagusno aferentno pot in nato preko osi mikrobiota-črevesje-možgani uravnava presnovo v črevesju (7).

Posebne spremembe v črevesni mikrobioti so povezane s sladkorno boleznijo tipa 2, pogosti spremljevalec katere je pri moških bolnikih funkcionalni hipogonadizem. V raziskavi, v kateri so primerjali sestavo mikrobiote črevesja pri 16 bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in 12 zdravih preiskovancih, so opazili, da so bakterije iz rodu *Bacteroides*, ki razgrajujejo večinoma ogljikove hidrate, bolj razširjene pri teh bolnikih, obenem pa so pri njih opazili upad števila bakterij iz rodu *Bifidobacterium*, ki razgrajujejo ogljikove hidrate z nizko molekulsko maso (9). V drugi raziskavi so ugotovili pozitivno korelacijo med ravno glukoze v plazmi in razmerjem med številom bakterij iz debel *Bacterioides* in *Firmicutes*. V isti raziskavi so tudi pokazali, da imajo osebe s sladkorno boleznijo tipa 2 povečano količino po Gramu negativnih bakterij (*Bacteroides*, *Prevotella* in *Betaproteobacteria*) v črevesju (8).

Zdravljenje z antibiotiki je povezano z nenadnimi in korenitimi spremembami črevesne mikrobiote. Opravili so epidemiološke raziskave, ki so poskušale ugotoviti, kakšna je povezava med vplivom antibiotičnega zdravljenja pri dojenčkih in tveganjem za nastanek debelosti. Rezultati so pokazali povezavo med zdravljenjem z antibiotiki v zgodnjem življenjskem obdobju in povečanim indeksom telesne mase kasneje (10). Raziskava iz leta 2014 je poročala o znatno večji pojavnosti prekomerne telesne mase pri otrocih med 9. in 12. letom starosti, ki so bili v prvem letu življenja izpostavljeni antibiotikom, ne glede na odmere zdravljenja in dolžino trajanja zdravljenja (11). Nato so izvedli dve kohortni raziskavi z velikim vzorcem otrok, ki so bili antibiotikom izpostavljeni prenatalno. V prvi raziskavi so otroci, izpostavljeni antibiotikom v drugem ali tretjem trimesečju, imeli za 84 % večje tveganje za nastanek debelosti, pri čemer je bila pozitivna in statistično značilna povezava z indeksom telesne mase, obsegom pasu in deležem telesne maščobe (12). Podobno so pokazali v drugi raziskavi šolskih otrok s prekomerno telesno maso, ki so bili že intrauterino izpostavljeni antibiotikom, zlasti tisti z nižjo telesno maso ob rojstvu (13). Omenjene raziskave nakazujejo možne dolgoročne posledice zgodnje izpostavljenosti antibiotikom in poudarjajo potrebo po ustreznem predpisovanju antibiotikov v otroštvu. Za ugotavljanje dolgoročnih posledic za presnovo in zdravje srca in ožilja ter za razvoj strategij za ublažitev teh učinkov, kadar je uporaba antibiotikov nujna, bi bile potrebne dodatne raziskave, s katerimi bi ugotovili, ali je uporaba antibiotikov v prenatalnem obdobju povezana z debelostjo otrok in ali so spremembe v črevesni mikrobioti novorojenčkov v ozadju omenjenih rezultatov, ter določili mehanizme, na katerih ta povezava temelji.

3 VPLIV DEBELOSTI NA REPRODUKTIVNO ZDRAVJE MOŠKIH

Debelost je najpogostejši etiološki dejavnik, ki je povezan z razvojem funkcionalnega hipogonadizma (14). Funkcionalni hipogonadizem je biokemijski in klinični sindrom, za katerega so značilni znižana raven testosterona v serumu (celokupnega testosterona pod 11 nmol/l in/ali prostega testosterona pod 220 pmol/l) in simptomi motene spolne funkcije (zmanjšan libido, erektilna disfunkcija, odsotnost ali zmanjšana pogostost jutranjih erekcij), ki se pojavijo v odsotnosti strukturne patologije hipotalamo-hipofizno-testikularne osi in posebnih patoloških stanj, ki zavirajo hipotalamo-hipofizno-testikularno os pri moških (15). Gre torej za funkcionalno motnjo hipotalamo-hipofizno-testikularne osi, ki je potencialno reverzibilna.

Patofiziološki mehanizmi, odgovorni za nastanek funkcionalnega hipogonadizma zaradi debelosti, so kompleksni. Med hipogonadizmom in debelostjo obstaja dvosmerna povezava: nizek prosti ali biorazpoložljivi testosteron pri moških je neodvisni dejavnik tveganja za nastanek metaboličnega sindroma in sladkorne bolezni tipa 2 (16). In obratno, metabolični sindrom lahko vodi do nastanka hipogonadizma preko neposrednega zaviranja tvorbe testosterona, znižanja serumske koncentracije vezalne beljakovine za spolne hormone (*sex hormone-binding globulin*, SHBG) in povečane aktivnosti encima aromataze v adipocitih, kar ima za posledico povečano pretvorbo testosterona v estradiol (17). Debelost močno zavira delovanje hipotalamo-hipofizno-testikularne osi. Normalen homeostazni odgovor hipotalamo-hipofizno-testikularne osi na znižan testosteron je povečano izločanje gonadotropinov in stimulacija testisov (18). Pri moških z debelostjo je ta odgovor zavrt zaradi neposrednega zaviranja izločanja luteinizirajočega hormona preko zapletenega ciklusa hipogonadizem-debelost-adipocitokini, delovanja aromataze ter vpliva leptinske rezistence v hipotalamusu (19). Maščobno tkivo je metabolno zelo aktivno in izloča več kot 30 biološko aktivnih peptidov, npr. leptin, ter imunomodulatorne adipocitokine, kot sta TNF- α in IL-6 (20). Normalno leptin povečuje sproščanje luteinizirajočega hormona in folikle stimulirajočega hormona (FSH) z neposrednim stimulativnim učinkom na hipofizo (preko vezave na leptinske receptorje) in hipotalamus (reko vpliva na gonadotropin sproščajoči hormon (GnRH)). Pri debelosti se znatno poveča raven leptina, kar povzroči funkcionalno stanje odpornosti na leptin, z oslabilnim delovanjem leptina in posledičnim upadom funkcije



hipotalamo-hipofizno-testikularne osi (21). Vnetni adipocitokini TNF- α , IL-6 in IL-1 β poslabšajo funkcijo hipotalamo-hipofizno-testikularne osi in posledično povzročijo zmanjšano proizvodnjo testosterona (slika 1) (22).

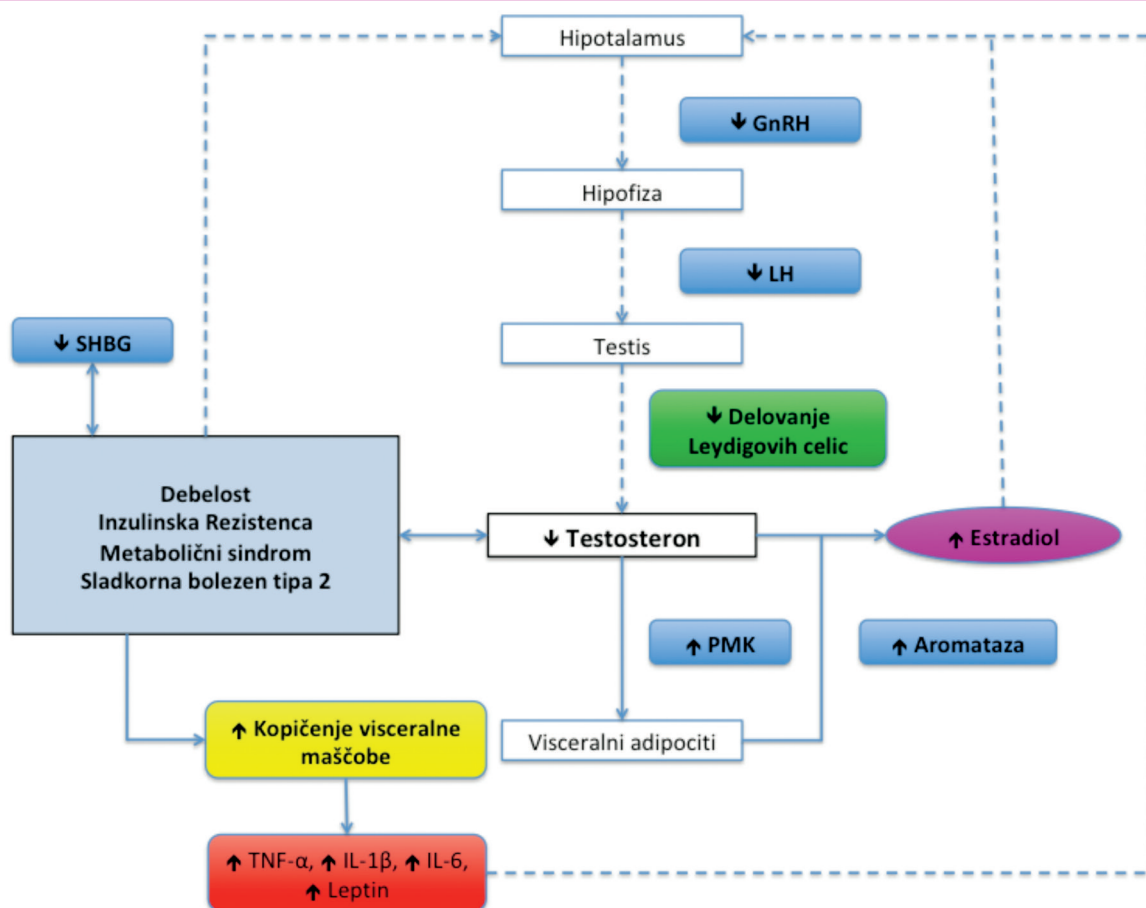
Črevesni hormoni GLP-1, gastrični inhibitorni polipeptid (GIP), peptid YY, polipeptid slinavke (PP), grelin in amilin, prav tako vplivajo na delovanje hipotalamo-hipofizno-testikularne osi (23).

Obstajajo številni dokazi, da debelost povzroči neposredno okvaro mod in spermatogenezo. Ugotovili so, da je raven inzulina podobnega peptida 3 (INSL3), ki je označevalec diferenciacije in funkcije Leydigovih celic, znižana pri debelih moških, kar je verjetno posledica primarne disfunkcije Leydigovih celic (24). Podobno velja tudi za koncentraciji inhibina B in anti-Müllerjevega hormona (AMH), produktov Sertolijevih celic

mod, ki sta pomembna za regulacijo spermatogeneze; tudi ti upadata z naraščanjem indeksa telesne mase (25, 26). Metaanalize so povezale debelost s pomembno povečanim tveganjem za znižanje števila in gibljivosti semenčic ter s povečanjem fragmentacije DNK znotraj semenčic, kar povzroča zmanjšanje plodnosti (27).

4 ČREVESNA MIKROBIOTA IN HIPOGONADIZEM

Raziskave kažejo na povezavo med pomanjkanjem testosterona pri moških in spremenjeno mikrobioto, te spre-



Slika 1: Shematski prikaz patofiziologije povezave hipogonadizma in metaboličnega sindroma; SHBG – vezalna beljakovina za spolne hormone (sex hormone binding globulin), GnRH – gonadotropin-sproščajoči hormon (gonadotropin-releasing hormone), LH – luteinizirajoči hormon, PMK – proste maščobne kisline, TNF- α – faktor tumorske nekroze α (tumor necrosis factor α), IL – interleukin.

Figure 1: Schematic representation of hypogonadism-metabolic syndrome connection; SHBG – sex hormone binding globulin, GnRH – gonadotropin-releasing hormone, LH – luteinising hormone, PMK – free fatty acids, TNF- α – tumor necrosis factor α , IL – interleukin.

membe pa lahko prispevajo k nastanku debelosti. Razi-skave na miših so pokazale, da je hipogonadizem, ki je nastal po kastraciji, povzročil trebušno debelost pri tistih miših, ki so se prehranjevale s hrano z visoko vsebnostjo maščob, ne pa tudi pri miših, ki so se hranile z zanje običajno prehrano. Prehrana z visoko vsebnostjo maščob spremeni presnovo lipidov in vpliva na črevesno mikrobioto, ki sodeluje pri razvoju trebušne debelosti (28). Rezultati raziskave, v kateri so raziskovali interakcijo med hrano z visoko vsebnostjo maščob in znižanim testosteronom na modelu kastriranih miši, so pokazali, da je hipogonadizem povzročil debelost, povečanje trebušne maščobe, zvišanje ravni trigliceridov, zvišanje ravni glukoze v krvi na tešče ter spremembo črevesne mikrobiote (29).

Sestava črevesne mikrobiote pri zdravih posameznikih se bistveno razlikuje od sestave pri debelih posameznikih, kar kaže na to, da ima lahko črevesna mikrobiota pomembno vlogo pri debelosti. Pri debelih ljudeh je povišano razmerje bakterij debel *Firmicutes* in *Bacteroidetes* v primerjavi z vitkimi ljudmi (30).

Rezultati več raziskav kažejo, da je upadanje funkcije gonad pri moških s prekomerno telesno maso oz. pri diabetikih posledica kronično povišanih ravni endotoksina. Po teoriji GELDING (*Gut Endotoxin Leading to a Decline In Gonadal function*) o z debelostjo povzročenem hipogonadizmu namreč debelost in z njo povezana slaba prehrana (z visoko vsebnostjo maščob ali kalorij) povzroča razgradnjo črevesne sluznice, kar olajša prehod črevesnih bakterij iz lumna črevesja v sistemski obtok. Močni imunski stimulant, prisotni v bakterijah, kot je npr. bakterijski lipopolisaharid (endotoksin), povzročajo kronično vnetje nizke stopnje v telesu (presnovna endotoksemija), citokini IL-1 β , TNF- α in IL-6 pa poslabšajo steroidogenezo testisov v intervencijskih študijah na živalih in na ljudeh (31).

Vpliv endotoksina na testosteron pri zdravih vitkih moških so raziskovali v raziskavi, v kateri so dajali endotoksin vitkim moškim, starim 18 do 40 let. Endotoksin je povzročil vnetje pri teh moških v približno šestih urah, ravni celokupnega testosterona in luteinizirajočega hormona sta se znižali, kar nakazuje, da lahko povečana prepustnost črevesja spodbuja znižanje ravni testosterona celo pri zdravih moških, ki so v reproduktivni dobi (32).

Trenutno prevladujoča teorija z debelostjo povezanega hipogonadizma je, da je znižanje ravni testosterona posledica kombinacije zmanjšane izločanja luteinizirajočega hormona iz hipofize in neposredne okvare funkcije gonad (14). Maščobno tkivo namreč vsebuje aromatazo, ki je odgovorna za pretvorbo testosterona v estrogen, kar zniža raven testosterona. Poleg tega estrogen vpliva na hipotalamo-

hipofizno-testikularno os, kar ima za posledico zmanjšanje frekvence in amplitude izločanja luteinizirajočega hormona. Ker je ta glavni dražljaj za povečanje proizvodnje testosterona iz Leydigovih celic v modih, njegovo zmanjšano izločanje povzroči dodatno zmanjšanje izločanja testosterona (33).

5 PROBIOTIKI IN PREBIOTIKI

Z uporabo probiotičnih ali prebiotičnih pripravkov lahko spreminjamo črevesno mikrobioto, kar lahko izboljša zdravje ljudi (34). Glavna rodova po Gramu pozitivnih bakterij, *Lactobacillus* in *Bifidobacterium*, sta v najširši uporabi kot probiotiki. Tudi druge vrste bakterij, kot so *Bacillus cereus*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* Nissle, *Streptococcus thermophilus* in *Saccharomyces boulardii*, uporabljamo kot probiotike. Probiotične bakterije lahko pomagajo preprečiti presnovno endotoksemijo z zaviranjem rasti potencialno škodljivih po Gramu negativnih bakterij preko znižanja pH debelega črevesa in povečanja izločanja antibakterijskih imunoglobulinov in baktericidnih spojin v črevesni sluznici (35). Probiotične bakterije so sposobne proizvajati kratkoverižne maščobne kisline, ki povečujejo proizvodnjo sluznice v celicah znotraj stene debelega črevesa, s čimer zagotavljajo fizično pregrado, ki zmanjšuje neposredni stik stene debelega črevesa z bakterijami v črevesnem lumnu, kar zmanjšuje možnost za prehod teh bakterij v krvni obtok. Iz koristnih bakterij pridobljene kratkoverižne maščobne kisline krepijo proizvodnjo epitelijskih beljakovin, ki preprečujejo prehod makromolekul, kakršna je endotoksin, med črevesne epitelijske celice (36). Delujejo tudi kot signali, ki vplivajo na presnovo ogljikovih hidratov in črevesno fiziologijo s spodbujanjem izločanja hormonov, kot je grelin, in sproščanja črevesnih peptidov PYY in GLP-1, ki regulirajo sitost (37).

Prebiotiki so prehranski substrati, ki selektivno spodbujajo razmnoževanje in aktivnost koristnih bakterij v črevesju. Prebiotiki so najpogostejše kompleksni oligosaharidi, ki jih encimi gostitelja ne prebavijo, in zato končajo v debelem črevesu, kjer spodbujajo rast in razmnoževanje črevesne mikrobiote. Prebiotiki so inulin, galaktooligosaharidi, fruktooligosaharidi, ksilooligosaharidi, pektin, beta glukani in škrob (38). Pogosto je najučinkovitejši način za izboljšanje črevesnega mikrobioma kombinirana uporaba probiotikov s prebiotiki – t. i. simbiotska terapija (34).



Raziskave na živalih potrjujejo tezo o potencialni učinkovitosti probiotikov za povečanje funkcije mod pri debelih moških. Uživanje probiotične zmesi, ki je vsebovala *Lactobacillus* in druge probiotične bakterije pri podganah, ki so jih hranili s hrano z visoko vsebnostjo maščob, je preprečilo oksidativni stres v modih in s tem povezano zmanjšano spermatogenezo (39).

V drugi raziskavi so imele miši, ki so se prehranjevale s hrano, ki je vsebovala probiotične bakterije *Lactobacillus reuteri*, v primerjavi s kontrolno skupino večjo gostoto Leydigovih celic, višji serumski testosteron ter povečano spermatogenezo (40). Ta blagodejni učinek probiotikov na reproduktivno funkcijo moških osebkov najverjetneje posreduje imunski sistem, saj je zaviranje vnetja povzročilo tudi izboljšanje proizvodnje testosterona in spermatogeneze.

6 ZDRAVLJENJE METABOLNEGA SINDROMA IN FUNKCIONALNEGA HIPOGONADIZMA

Pri zdravljenju metabolnega sindroma se poslužujemo nefarmakoloških in farmakoloških ukrepov ter v indiciranih primerih tudi bariatrične kirurgije. Nefarmakološki ukrepi zajemajo spremembo življenjskega sloga, dieto (15- do 30-odstotno zmanjšanje vnosa kalorij) ter zmerno intenzivno vadbo 120 do 150 minut na teden (41).

Farmakoterapija lahko pomaga bolnikom pri preprečevanju razvoja sočasnih bolezni zaradi debelosti. Zdravljenje z zdravili je priporočljivo za bolnike z indeksom telesne mase $ITM \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ali $ITM \geq 27 \text{ kg/m}^2$ in z boleznimi, povezanimi z debelostjo (hipertenzija, sladkorna bolezen tipa 2, sindrom apneje v spanju). Zdravila je potrebno predpisovati v skladu z njihovimi indikacijami in omejitvami. Zdravilne učinkovine za zdravljenje debelosti, ki so trenutno registrirane pri nas, so:

- orlistat (zaviralec absorpcije maščob iz prebavil, ki je reverzibilni zaviralec гастриčne in pankreatične lipaze),
- kombinacija bupropiona in naltreksona (bupropion je analog amfetamina – antidepressiv ter selektivni zaviralec ponovnega privzema noradrenalina in dopamina; naltrekson je opiatni antagonist, zaviralec apetita s centralnim delovanjem na proopiomelanokortinske nevrone) in
- liraglutid (agonist GLP-1, ki se izloča postprandialno, stimulira izločanje inzulina, deluje centralno in zavira apetit; v Sloveniji je odobren le za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2) (42).

Učinkovitost farmakoterapije je treba oceniti po prvih treh mesecih zdravljenja. Če je dosežena izguba telesne mase zadovoljiva ($> 5 \%$ izgube mase pri bolnikih brez sladkorne bolezni tipa 2 in $> 3 \%$ pri bolnikih s to boleznijo), z zdravljenjem nadaljujemo. Pri bolnikih, ki se niso odzvali na zdravljenje, pa zdravljenje prekinemo.

Bariatrični kirurški posegi so najučinkovitejša metoda za zdravljenje debelosti. Indikacije za poseg so $ITM > 40 \text{ kg/m}^2$ brez sladkorne bolezni tipa 2 in $ITM > 35 \text{ kg/m}^2$ za bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2. Po opravljenem kirurškem posegu se spremeni anatomska struktura prebavil, s čimer se spremeni vnos hranil, praznjenje želodca in izločanje želodčne kisline, vpliva pa tudi na črevesno mikrobioto in zgradbo žolčne kisline. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 se po posegu znižata telesna masa in raven glikilirane hemoglobina (HbA_{1c}). Vloga črevesne mikrobiote pri prognozi po opravljeni bariatrični operaciji je še vedno predmet raziskav (3).

V skladu s teorijo GELDING je ključ do učinkovitega zdravljenja z debelostjo povzročenega hipogonadizma izboljšanje pregradne funkcije črevesja, s čimer preprečimo prehod endotoksina iz črevesnega lumna v krvni obtok in zmanjšamo vnetje, ki slabša delovanje mod. Potencialno zdravljenje, ki je usmerjeno v ta proces, je zaužitje probiotičnih bakterij, ki izboljšujejo celovitost črevesne stene s sproščanjem kratkoveržnih maščobnih kislin, ki hranijo sluznico črevesja in izboljšajo njeno celovitost (31). Zmanjša se tudi presnovna endotoksemija, kar lahko posledično privede do izboljšane delovanja mod (43).

Presaditev fekalne mikrobiote (*fecal microbiota transplant*, FMT) je široko raziskovana metoda zdravljenja ponavljajočih se okužb z bakterijo *Clostridium difficile*, ki ima za cilj obnovo črevesne mikrobiote. Na podlagi ugotovitev o potencialni vzročni povezavi med črevesno mikrobioto in debelostjo v raziskavah na živalih so v raziskavah na ljudeh poskušali presaditi črevesno mikrobioto iz zdravih in vitkih darovalcev v debele prejemnike z metabolnim sindromom. V raziskavi, ki je ocenjevala presnovne parametre pri bolnikih z debelostjo in metabolnim sindromom, je presaditev fekalne mikrobiote po 18 tednih privedla do prehodno izboljšane občutljivosti na inzulin, vendar ni prinesla koristi glede na druge klinične parametre (HbA_{1c} , glukoza na tešče, lipidogram, indeks telesne mase) (45). Dejavniki, ki omejujejo širšo uporabo presaditve fekalne mikrobiote, med drugim vključujejo težave z izbiro darovalcev, stroške presejanja darovalcev, pomanjkanje optimiziranih metod za pripravo in aplikacijo fekalne mikrobiote. Dejavniki okolja in genetika prejemnikov lahko preprečijo uspešnost, ključno pa je tudi upoštevanje prehranskih dejavnikov za doseganje

optimalnih učinkov te terapije. Poleg tega je potrebno podrobneje raziskati varnost in neželene učinke presaditve fekalne mikrobiote, predvsem dolgoročne. Zaključujemo, da se presaditev fekalne mikrobiote zaenkrat kaže kot obetavna, a zahteva nadaljnje vrednotenje, saj so bile obstoječe raziskave pri bolnikih z debelostjo in metabolnim sindromom opravljene na majhnem številu in predvsem pri bolnikih z debelostjo nižje stopnje (44).

Po veljavnih smernicah Evropskega endokrinološkega združenja sta uspešna izguba telesne mase in zdrav življenjski slog prvi izbor zdravljenja in uspešen ukrep za zdravljenje bolnikov s funkcionalnim hipogonadizmom. Posledično se zaradi teh sprememb lahko zviša raven celokupnega testosterona. Pri bolnikih, ki imajo znižano raven testosterona in klinične znake hipogonadizma, lahko po izključitvi kontraindikacij predpišemo nadomestno zdravljenje s testosteronom, ki lahko učinkovito odpravi psihološke in fizične simptome pomanjkanja testosterona (15, 46). Nadomestno zdravljenje s testosteronom zavira spermatogenezo in pogosto povzroča azoospermijo (47), zato ga je potrebno v času načrtovanja družine in zdravljenja neplodnosti ukiniti. Sprememba prehrane, ki privede tudi do izboljšanja črevesne mikrobiote, je torej priporočljiva v sklopu ukrepov za zdravljenje funkcionalnega hipogonadizma. Pri bolnikih, kjer zaradi kontraindikacij (karcinom dojke, karcinom prostate, neopredeljen tumor prostate, srčno popuščanje hude stopnje, večžilna koronarna bolezen, zdravljenje z glukokortikoidi, spalna apneja hude stopnje, primarna eritrocitoza) nadomestno zdravljenje s testosteronom ni možno, pa je njena vloga še toliko pomembnejša.

7 SKLEP

Izguba telesne mase in povišanje deleža mišične mase v primerjavi z maščobo vodi v zmanjšanje pojavnosti bolezni srca in ožilja in drugih zdravstvenih stanj, povezanih z debelostjo, kot je funkcionalni hipogonadizem. Sprememba življenjskega sloga (sprememba prehrane in povečanje telesne dejavnosti) vodi k zmanjšanju telesne mase, vendar je zelo malo bolnikov sposobnih dolgoročno upoštevati spremembe v načinu življenja. Dejavniki, ki prispevajo k metabolnemu sindromu, so posledica zapletenih notranjih dejavnikov gostitelja, kot sta genetika in črevesna mikrobiota, ter zunanjih dejavnikov, kot sta prehrana in življenjski slog. Medtem ko je genetika določena, lahko s spremembo

črevesne mikrobiote potencialno ublažimo tveganje za nastanek metabolnega sindroma. Terapevtski pristopi, ki neposredno spreminjajo črevesno mikrobioto (probiotiki, prebiotiki, antibiotiki in drugi terapevtski posegi) in vplivajo na os mikrobiota-črevesje-možgani, so lahko koristni pri zdravljenju metabolnega sindroma in z njim povezanih stanj, zato je v prihodnosti na to področje smiselno usmeriti še več raziskav.

8 LITERATURA

1. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009 Oct 20;120(16):1640–5.
2. Devaraj S, Rosenson RS, Jialal I. Metabolic syndrome: an appraisal of the pro-inflammatory and procoagulant status. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2004 Jun;33(2):431–53.
3. Wang P-X, Deng X-R, Zhang C-H, Yuan H-J. Gut microbiota and metabolic syndrome. *Chin Med J (Engl)*. 2020 Apr 5;133(7):808–16.
4. Torres-Fuentes C, Schellekens H, Dinan TG, Cryan JF. The microbiota-gut-brain axis in obesity. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017 Oct;2(10):747–56.
5. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miggiano GAD, Gasbarrini A, et al. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms*. 2019 Jan 10;7(1):14.
6. Delzenne NM, Cani PD. Interaction Between Obesity and the Gut Microbiota: Relevance in Nutrition. *Annu Rev Nutr*. 2011 Jul 14;31(1):15–31.
7. Wang S-Z, Yu Y-J, Adeli K. Role of Gut Microbiota in Neuroendocrine Regulation of Carbohydrate and Lipid Metabolism via the Microbiota-Gut-Brain-Liver Axis. *Microorganisms*. 2020 Apr 7;8(4):527.
8. Larsen N, Vogensen FK, van den Berg FWJ, Nielsen DS, Andreassen AS, Pedersen BK, et al. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PloS One*. 2010 Feb 5;5(2):e9085.
9. Wu X, Ma C, Han L, Nawaz M, Gao F, Zhang X, et al. Molecular characterisation of the faecal microbiota in patients with type II diabetes. *Curr Microbiol*. 2010 Jul;61(1):69–78.
10. Block JP, Bailey LC, Gillman MW, Lunsford D, Daley MF, Eneli I, et al. Early Antibiotic Exposure and Weight Outcomes in Young Children. *Pediatrics*. 2018 Dec;142(6).
11. Azad MB, Bridgman SL, Becker AB, Kozyrskyj AL. Infant antibiotic exposure and the development of childhood overweight and central adiposity. *Int J Obes*. 2014 Oct;38(10):1290–8.
12. Mueller NT, Whyatt R, Hoepner L, Oberfield S, Dominguez-Bello MG, Widen EM, et al. Prenatal exposure to antibiotics, cesarean section and risk of childhood obesity. *Int J Obes*. 2015 Apr;39(4):665–70.



13. Mor A, Antonsen S, Kahlert J, Holsteen V, Jørgensen S, Holm-Pedersen J, et al. Prenatal exposure to systemic antibacterials and overweight and obesity in Danish schoolchildren: a prevalence study. *Int J Obes* 2005. 2015 Oct;39(10):1450–5.
14. Corona G, Vignozzi L, Sforza A, Mannucci E, Maggi M. Obesity and late-onset hypogonadism. *Mol Cell Endocrinol*. 2015 Dec 15;418 Pt 2:120–33.
15. Corona G, Goulis DG, Huhtaniemi I, Zitzmann M, Toppari J, Forti G, et al. European Academy of Andrology (EAA) guidelines on investigation, treatment and monitoring of functional hypogonadism in males. *Andrology*. 2020 Feb 5;00:1–18.
16. Corona G, Rastrelli G, Vignozzi L, Mannucci E, Maggi M. Testosterone, cardiovascular disease and the metabolic syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011 Apr;25(2):337–53.
17. Gautier A, Bonnet F, Dubois S, Massart C, Grosheny C, Bachelot A, et al. Associations between visceral adipose tissue, inflammation and sex steroid concentrations in men. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013 Mar 1;78(3):373–8.
18. Jones TH. Testosterone associations with erectile dysfunction, diabetes, and the metabolic syndrome. *Eur Urol Suppl*. 2007;6(16)(16):847–57.
19. Mantzoros CS. The role of leptin in human obesity and disease: a review of current evidence. *Ann Intern Med*. 1999 Apr 20;130(8)(8):671–80.
20. Krogh-Madsen R, Plomgaard P, Møller K, Mittendorfer B, Pedersen BK. Influence of TNF- α and IL-6 infusions on insulin sensitivity and expression of IL-18 in humans. *Am J Physiol-Endocrinol Metab*. 2006 Jul 1;291(1):108–14.
21. Osuna C. JA, Gómez-Pérez R, Arata-Bellabarba G, Villaroel V. Relationship between BMI, total testosterone, sex hormone-binding-globulin, leptin, insulin and insulin resistance in obese men. *Arch Androl*. 2006 Jan 1;52(5):355–61.
22. Carrageta DF, Oliveira PF, Alves MG, Monteiro MP. Obesity and male hypogonadism: Tales of a vicious cycle. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes*. 2019 Aug;20(8):1148–58.
23. Ng Tang Fui M, Hoermann R, Grossmann M. Effect of Testosterone Treatment on Adipokines and Gut Hormones in Obese Men on a Hypocaloric Diet. *J Endocr Soc*. 2017 Apr 1;1(4):302–12.
24. Foresta C, Di Mambro A, Pagano C, Garolla A, Vettor R, Ferlin A. Insulin-like factor 3 as a marker of testicular function in obese men. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009 Nov;71(5):722–6.
25. Winters SJ, Wang C, Abdelrahman E, Hadeed V, Dyky MA, Brufsky A. Inhibin-B levels in healthy young adult men and prepubertal boys: is obesity the cause for the contemporary decline in sperm count because of fewer Sertoli cells? *J Androl*. 2006 Aug;27(4):560–4.
26. Andersen JM, Herning H, Aschim EL, Hjelmæsæth J, Mala T, Hanevik H, et al. Body Mass Index Is Associated with Impaired Semen Characteristics and Reduced Levels of Anti-Müllerian Hormone across a Wide Weight Range. *PloS One*. 2015;10(6):e0130210.
27. Sermondade N, Faure C, Fezeu L, Shayeb AG, Bonde JP, Jensen TK, et al. BMI in relation to sperm count: an updated systematic review and collaborative meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2013 Jun;19(3):221–31.
28. Winzell MS, Ahrén B. The high-fat diet-fed mouse: a model for studying mechanisms and treatment of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. *Diabetes*. 2004 Dec;53 Suppl 3:S215–219.
29. Harada N, Hanaoka R, Horiuchi H, Kitakaze T, Mitani T, Inui H, et al. Castration influences intestinal microflora and induces abdominal obesity in high-fat diet-fed mice. *Sci Rep*. 2016 Mar 10;6(1):23001.
30. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JL. Human gut microbes associated with obesity. *Nature*. 2006 Dec 1;444(7122):1022–3.
31. Tremellen K, McPhee N, Pearce K. Metabolic endotoxaemia related inflammation is associated with hypogonadism in overweight men. *Basic Clin Androl*. 2017 Mar 8;27(1):5.
32. Tremellen K, McPhee N, Pearce K, Benson S, Schedlowski M, Engler H. Endotoxin-initiated inflammation reduces testosterone production in men of reproductive age. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2018 Mar 1;314(3):E206–13.
33. Sartorius G, Spasevska S, Idan A, Turner L, Forbes E, Zamojska A, et al. Serum testosterone, dihydrotestosterone and estradiol concentrations in older men self-reporting very good health: the healthy man study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012 Nov 1;77(5):755–63.
34. Kolida S, Gibson GR. Synbiotics in health and disease. *Annu Rev Food Sci Technol*. 2011;2:373–93.
35. Marchiando AM, Graham WV, Turner JR. Epithelial barriers in homeostasis and disease. *Annu Rev Pathol*. 2010;5:119–44.
36. Burger-van Paassen N, Vincent A, Puiman PJ, van der Sluis M, Bouma J, Boehm G, et al. The regulation of intestinal mucin MUC2 expression by short-chain fatty acids: implications for epithelial protection. *Biochem J*. 2009 May 13;420(2):211–9.
37. Rivera-Piza A, Lee S-J. Effects of dietary fibers and prebiotics in adiposity regulation via modulation of gut microbiota. *Appl Biol Chem*. 2020 Jan 7;63(1):2.
38. Sánchez B, Delgado S, Blanco-Míguez A, Lourenço A, Gueimonde M, Margolles A. Probiotics, gut microbiota, and their influence on host health and disease. *Mol Nutr Food Res*. 2017 Jan;61(1).
39. Chen XL, Gong LZ, Xu JX. Antioxidative activity and protective effect of probiotics against high-fat diet-induced sperm damage in rats. *Anim Int J Anim Biosci*. 2013 Feb;7(2):287–92.
40. Poutahidis T, Springer A, Levkovich T, Qi P, Varian BJ, Lakritz JR, et al. Probiotic microbes sustain youthful serum testosterone levels and testicular size in aging mice. *PloS One*. 2014;9(1):e84877.
41. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, Schindler K, Busetto L, Micic D, et al. European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obes Facts*. 2015;8(6):402–24.
42. Narayanaswami V, Dvoskin LP. Obesity: Current and potential pharmacotherapeutics and targets. *Pharmacol Ther*. 2017 Feb;170:116–47.
43. Tremellen K. Gut Endotoxin Leading to a Decline IN Gonadal function (GELDING) - a novel theory for the development of late onset hypogonadism in obese men. *Basic Clin Androl*. 2016;26:7.
44. Zhang Z, Mocanu V, Cai C, Dang J, Slater L, Deehan EC, et al. Impact of Fecal Microbiota Transplantation on Obesity and Metabolic Syndrome-A Systematic Review. *Nutrients*. 2019 Sep 25;11(10):2291.
45. Kootte RS, Levin E, Salojärvi J, Smits LP, Hartstra AV, Udayappan SD, et al. Improvement of Insulin Sensitivity after Lean Donor Feces in Metabolic Syndrome Is Driven by Baseline Intestinal Microbiota Composition. *Cell Metab*. 2017 Oct 3;26(4):611–619.e6.
46. Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, Hayes FJ, Hodis HN, Matsumoto AM, et al. Testosterone therapy in men with hypogonadism: an Endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 May 1;103(5):1715–44.
47. Grimes DA, Lopez LM, Gallo MF, Halpern V, Nanda K, Schulz KF. Steroid hormones for contraception in men. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Mar 14;(3):CD004316.