

EnteroSatys: Pomoć kod Mršavljenja i Tip 1 Dijabetesa

U posljednjem desetljeću, u skupini svih kroničnih nezaraznih bolesti streloviti rast bilježi „pop up” dijagnosticiranje tzv. „inzulinske rezistencije” (IR). Bilo bi dobro kada bi uistinu mogli negirati njeno postojanje; no, ono što nije dobro je da je dijagnoza vrlo često krivo postavljena obuhvaćajući velik broj osoba koje to nemaju pa se tako i liječe bez uspjeha. Istovremeno zaobilazi veliku skupinu osoba kod kojih je IR prisutna, ali zanemarena. Stoga, za početak valja razjasniti da se dijagnoza IR ne postavlja mjerenjem koncentracija inzulina, osobito ne mjereći koncentraciju inzulina nakon obroka.

Sam pojam IR ukazuje na nemogućnost da održano ili čak prekomjerno lučenje inzulina uspostavi homeostazu glukoze u cirkulaciji. Kod kompenziranog poremećaja hiperglikemija zbog nedovoljne inzulinske aktivnosti potiče pojačano lučenje inzulina, što omogućuje ponovno postizanje normoglikemije te predisponira razvoju tipa 2 šećerne bolesti (ŠB) (1).

Stoga, možemo zaključiti kako govoriti o pojmu IR u osoba bez povišenih vrijednosti glukoze nije potpuno ispravno.

Također, inzulinska rezistencija nije izolirani poremećaj, već skup poremećaja ili sindrom.

Da bi zadovoljili kriterije za sindrom IR moraju biti zadovoljena 3 od 5 kriterija (2):

1. koncentracija glukoze natašte $>5,6$ mmol/L
2. indeks tjelesne mase (ITM) >25 kg/m² (ili opseg struka $>94/102$ cm za muškarce odnosno >80 cm za žene)
3. koncentracija triglicerida $> 1,7$ mmol/L
4. koncentracija HDL kolesterola $< 1,04$ mmol/L kod muškaraca odnosno $< 1,29$ mmol/L kod žena
5. vrijednost krvnog tlaka $>130/85$ mmHg

Dakle, pojam IR u kliničkom kontekstu obuhvaća hiperglikemiju, dislipidemiju i arterijsku hipertenziju te čini okosnicu metaboličkog sindroma (MS) koji je prisutan i u do 40% osoba sa tipom 1 ŠB) (3). Stoga i ne čudi da je Međunarodno dijabetičko udruženje (International Diabetes Federation, IDF) 2005. dao vlastitu definiciju MS čije su se smjernice mogle lako primijeniti i u kliničkoj praksi. IDF zahtjeva postojanje abdominalne pretilosti kao jednog od pet čimbenika rizika za dijagnozu (kako je ranije navedeno). Prisutnost metaboličkog sindroma u osoba sa tipom 1 ŠB predstavlja neovisni rizični čimbenik razvoja i progresije mikrovaskularnih komplikacija (4, 5).

Prekomjerni kalorijski unos, praćen smanjenom tjelesnom aktivnošću, potpomognut genetskim čimbenicima, neophodno dovodi do nakupljanja masnog tkiva u organizmu. Za razliku od potkožnog masnog tkiva, masno tkivo koje obavija organe u truhu je metabolički aktivni organ koji luči različite molekule nazvane adipo(cito)kini (6, 7). Zbog te svoje endokrine funkcije masno tkivo utječe na energetske homeostazu, inzulinsku osjetljivost, metabolizam lipida, upalu i imunološki sustav.

Visceralna pretilost / pretilost u području trbuha se smatra stanjem trajne upalne aktivnosti niskog stupnja te vodi do oštećenja unutrašnjeg sloja krvnih žila i napredovanja mikroangiopatskih oboljenja u ŠB (6, 7).

Unatoč poznavanju svega navedenog, dok smo skloni hiperdijagnosticiranju metaboličkog poremećaja u općoj populaciji, i u teoriji ne umanjujemo njegov značaj u osoba sa tipom 1 ŠB, rijetko kada njemu pristupamo „per primam” kako to činimo u osoba sa tipom 2 ŠB. Naravno, logika nalaže da pokušamo ući u koštac sa primarnim poremećajem koji se možda još može donekle korigirati.

Međutim, istovremeno u tipu 1 ŠB ne znamo liječiti uzrok, već cijelo stoljeće uspješno nadoknađujemo deficit inzulina < i saniramo posljedice dok MS pri tome pada u drugi plan. I osobe s tipom 1 ŠB dakako mogu imati i simptomatologiju kompulzivnog / emocionalnog jedenja, a sklonost ka debljanju pospješuje primanje inzulina supkutano: naime – stanice u organizmu kontinuirano su izložene povećanim koncentracijama inzulina s obzirom da supkutana aplikacija zaobilazi „prvi” – metabolizam jetre u kojem se inače fiziološki jedan dio inicijalno ukloni.

Samim time protekom vremena manji je broj receptora za inzulin na površini stanica te je u liječenju načelno sa trajanjem bolesti potrebno i više jedinica inzulina. Inzulin je pak čuvar masti, ali i faktor/hormon rasta. Zapravo **paradoksalno „life saving hormone” u naličju postaje „life threthening hormone”**. I dok se za sada ni jedan peroralni antidijabetik ne preporučuje jasno u smjernicama za liječenje tipa 1 ŠB. Tek se poneki od njih djelomično „off the label” / „Izvan smjernica” povremeno uključuju u protokol inzulinskog liječenja. Najveći razlog tome uvijek se navodi kao „nedovoljno istraživanja”, „nedovoljan uzorak u istraživanju” ili „Kratko trajanje istraživanja”. S obzirom na složenost patofiziologije razvoja tipa 1 ŠB koje ni dan danas ne razumijemo u potpunosti, mjere opreza su razumljive.

No, što je sa dodatcima prehrani za koje je višekratno pokazan djelotvoran učinak u osoba sa prekomjernom tjelesnom masom i/ili tipom 2 ŠB?

U posljednjem desetljeću povezanost crijevnog mikrobioma postaje središte znanstvenog i stručnog interesa , a i današnje terapije za mršavljenje odnosno regulaciju glukoze u osoba sa tipom 2 ŠB počiva na hormonima podrijetla iz tankog crijeva: glukagonu -1 sličnog peptida (GLP-1) koji usporavaju pražnjenje želuca te potenciraju osjećaj sitosti. No danas već idemo korak dalje: identifikacija vrsti u crijevnom mikrobiomu i funkcionalna prehrana odnosno čak i zamjena vlastitog crijevnog mikrobioma tuđim u eksperimentalnim uvjetima kod životinja mijenja njihov obrazac ponašanja, raspoloženje, a potom se i odražava na biokemijske pokazatelje metaboličkog i endokrinološkog stanja.

No, što je sa liječenjem probioticima? Iskreno, držeći primarno stav „zapadnjačkog medicinarara”; zagovaratelj konvencionalne medicine kao što sam sama inicijalno je teško povjerovati u tu tezu. No, osobno imam taj stav da volim poslušati što pacijenti uzimaju te kakva su im iskustva s pojedinim preparatom, ne samo iz znatiželje već održavajući na taj način dobar partnerski odnos u liječenju. Pri tom nastojim voditi računa da svakako proučim sastav preparata i uvjerim se da nema štetnih učinaka. I točno tim slijedom unatrag 2 godine kreće moje kliničko iskustvo sa **Hafnia -om alvei** uz dva od ranije poznata preparata: selen i krom pod jednim komercijalnim imenom **EnteroSatys**.

Naime, kad govorimo o apetitu, mršavljenju i usredotočenosti na odnos crijeva – mozak; onda ponajprije posežemo za lijekovima iz skupine glukagonu sličnih peptida, komercijalno poznatih pod raznim imenima koja vrište s naslovnica.

Ono o čemu se ne piše jest da sa tom skupinom lijekova baratamo više od 12 tak godina i da svakako nije riječ o nečem „novom”. Iako im se pripisuju različiti učinci koji se u osnovi svode na usporeno pražnjenje želuca i time pojačan osjećaj sitosti odnosno kalorijsku depleciju očigledno još nismo postali „zdravo mršava populacija“.

H.alvei se s druge strane prirodno se nalazi u staništu kako sviju tako i u osoba sa šećernom bolesti T1.

Pripada obitelji Enterococcusa kako i većina crijevnih bakterija, jedan od poznatijih predstavnika je i Eschericia coli. Međutim, ono što čini stvar zanimljivijom je da u pretilih osoba njena koncentracija je snižena u odnosu na vitke subjekte. I to nije samo pretpostavka „alternativne medicine“; od 2019.

do danas raste količina znanstvenih radova, tzv. evidence based medicine koja snažno podupire primjenu su skloni debljanju, kompulzivnom prejedanju i posljedičnom razvoju MS (*ob/ob* miševi) (8, 9). Prema svemu H.alvei se na razini tankog crijeva cijepa u dva dijela, jedan ostaje onaj probiotički, dok je drugi enzim kazeinska proteaza B (ClpB) koji oponaša funkcionalno glavni pokretač metabolizma u sisavaca: α proopiomelanokortin (α MSH) (8-10). Taj hormon luči se iz mozga, tj. žlijezde hipofize u odnosu na razne podražaje, a ne utječe samo povoljno na smanjenje apetita, već ga smatramo i anoreksigenom. α MSH u cirkulaciji pretvara hormone štitnjače u njima aktivni i iskoristiv oblik – odnosno uistinu ubrzava metabolizam.

Zaključak

H. Avlei zaobilazi nama do sada poznate mehanizme koji vode redukciji apetita, smanjenju abdominalne, hormonski aktivne masti, a posljednja istraživanja kažu i da mijenja preferenciju prema slatkom okusu (8-10).

Na kraju, mislim da je iznimno važno dodati da **EnteroSatys** zasigurno nije slučajno kombiniran sa selenom i cinkom. Selen je nakon desetljeća rasprava „biodijabetologije“ ipak prepoznat kao element koji u malim količinama pospješuje unutar staničnu inzulinsku komunikaciju/učinak, a selenoproteini imaju antioksidativni učinak (smiruju mikroupalne procese koji neminovno nastaju u organizmu, osobito u kontekstu hiperinzulinemije).

Dodatna činjenica je da selen utječe i na lipolicu, najvećim dijelom sprečavajući porast koncentracije mliječnih kiselina, a time i porasta glikemije nakon intenzivnog vježbanja pa i laktacidozu (11). Krom, s druge strane do 2005. dolazi čak u fokus „Food And Drug Administration“ u razmatranje kao dobar pojačivač inzulinske osjetljivosti, no postojalo je premalo dokaza za „priznavanje“. Ipak, od 1950-1970. je čak zabilježeno slučajeva u kojima se potpuno ili drastično smanjila potreba za inzulinom (12). Od 2016. je poznato ipak da može umjereno smanjiti potrebu za inzulinom primijenjen u malim količinama, pa se tako i danas popularno preporučuje kod dijetalnih režima.

Jasno je da za sada ni jedna metoda alternativne medicine neće izliječiti šećernu bolest (primarno ne ŠB tip 1 gdje je manjak unutarne proizvodnje inzulina gotovo ili potpuno uništen), ali dodatci prehrani poput **EnteroSatys**-a mogu pospješiti djelovanje inzulina koji uzimamo putem injekcija.

To da u nekom postotku smanjuje potrebu za egzogenim inzulinom ubrzavajući metabolizam; te da redukcijom kalorijskog unosa može smanjiti prevalenciju debljine i metabolički sindrom više je nego očito. **Time djelujemo na sve ono protiv čega se u toj konkretnoj bolesti i borimo.**

Kristina Blaslov, diabetolog, Dom zdravlja Zagreb Centar

1. Olatunbosun S and Dagogo - Jack S. Insulin Resistance. In; 2010.
2. <https://emedicine.medscape.com/article/122501-guidelines?form=fpf>
3. Ghosh S, Collier A, Hair M, Malik I, Elhaad T. Metabolic syndrome in type 1 diabetes. Int J Diab Mell 2010; 2:38-42.
4. Orchard TJ, Chang YF, Ferrell RE, Petro N, Ellis DE. Nephropathy in type 1 diabetes: a manifestation of insulin resistance and multiple genetic susceptibilities? Kidney Int 2002; 62 : 963–970.
5. Orchard TJ, Olson JC, Erbey JR, Williams K, Forrest KYZ, Kinder LS, et al. Insulin resistance-related factors, but not glycemia, predict coronary artery disease in type 1 diabetes: 10-year follow-up data from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications study Diab Care, 26 (2003), pp. 1374–1379
6. Smith U, Yang X. Adipocytokines and the Pathogenesis of the Metabolic Syndrome. In: Byrne CD, Wild SH, editors. The Metabolic Syndrome. West Sussex: John Wiley & Sons Ltd.; 2005; 239–262.

7. Dyck DJ, Heigenhauser GJ, Bruce CR. The role of adipokines as regulators of skeletal muscle fatty acid metabolism and insulin sensitivity. *Acta Physiol.* 2006; 186(1): 5–16.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Jablonska E. et al. The Effect of Selenium Supplementation on Glucose Homeostasis and the Expression of Genes Related to Glucose Metabolism. *Nutrients.* 2016 Dec 13;8(12):772. doi: 10.3390/nu8120772.
12. Zhao F, et. al. Effect of Chromium Supplementation on Blood Glucose and Lipid Levels in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: a Systematic Review and Meta-analysis. *Biol Trace Elem Res.* 2022 Feb;200(2):516-525. doi: 10.1007/s12011-021-02693-3.