

Potraviny, nutraceutika a léky
užívané k ovlivnění střevního mikrobiomu



Pavel Kohout

Interní klinika

3. LF UK a Thomayerova nemocnice

PRAHA

Základní pojmy :

- 🐛 **ANTIBIOTIKUM:** látka, která působí proti bakteriím
- 🐛 **PROBIOTIKUM:** živý mikrobiální dodatek stravy, který prospěšně ovlivní hostitele zlepšením jeho střevní mikrobiální bilance
- 🐛 **PREBIOTIKUM:** látka, která slouží jako substrát pro střevní bakterie, které mají prospěšný účinek na hostitele
- 🐛 **SYNBIOTIKUM:** kombinace prebiotika a probiotika

Pasteurův institut Paříž

- ✚ **Založen Pasteurem 1887**

- ✚ **konec 19. a začátek 20. stol.**

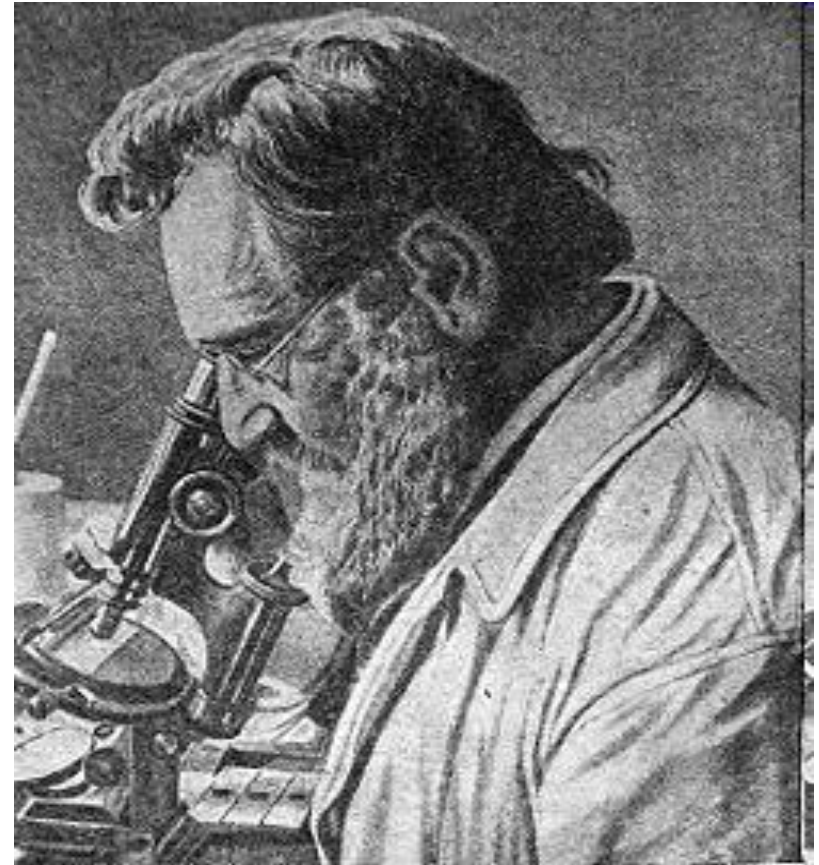
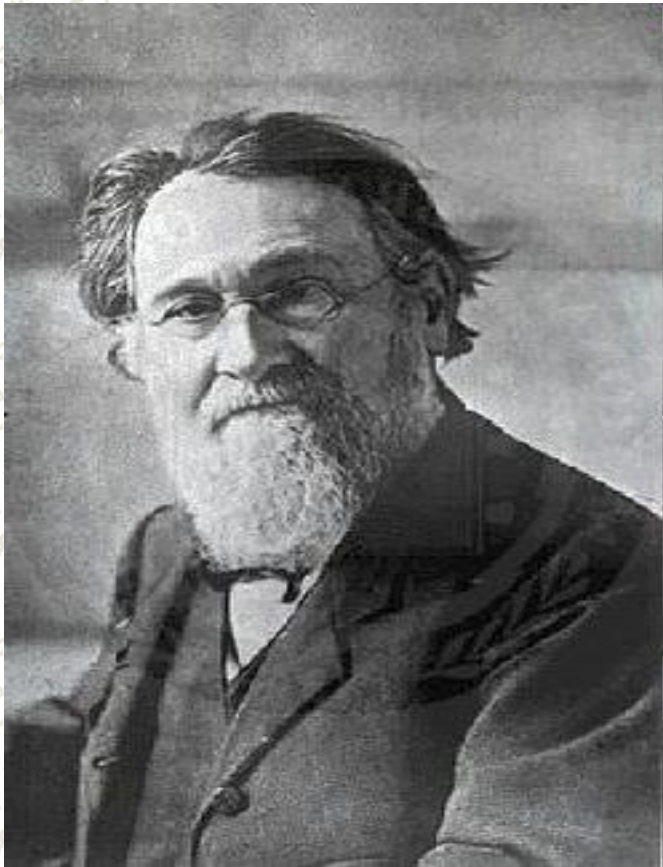
 - Mekka mikrobiologického výzkumu

- ✚ **Od založení** – celkem 8 držitelů Nobelovy ceny
(m.j. Mečnikov)

- ✚ **1897** – disertace Ernest Duchesne – užití *Penicillium glaucum* v léčbě infekce – nebyl na ni brán zřetel

- ✚ Henry Tissier – kultivace *Bacillus bifidus communis* z kojeného dítěte, později přejmenováno na *Bifidobacterium*

Ilja Iljič Mečnikov (1845 – 1916)



17.10.2018

Ilja Iljič Mečnikov (1845 – 1916)

☀ **Koncept užívání probiotik**

- možnost **ovlivnění modifikovat střevní flóru** a nahradit potencionálně patogenní flóru užitečnými mikroby.

- **stárnutí** je způsobeno **otravou střevní flórou**, dochází k její změně při konzumaci živých jogurtů – inspirace bulharskými venkovany

☀ **Prodloužení života**, London 1907

☀ 1908 – Nobelova cena za imunologii

Probiotický koncept

Genesis, 18.8 : Abraham vděčil za svou dlouhověkost kyselému mléku a výrobkům z nich

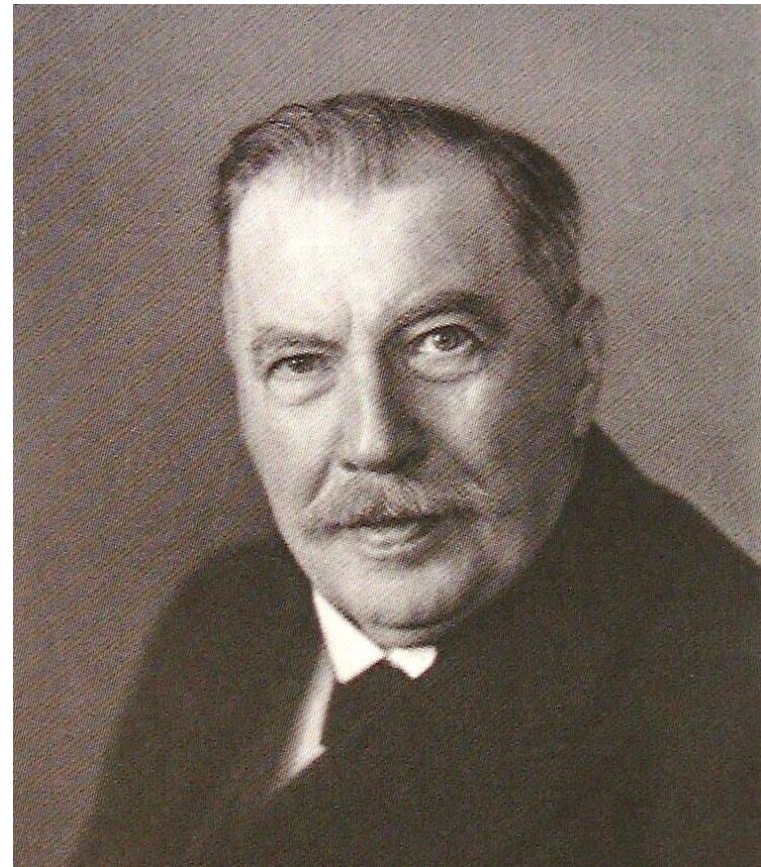
Symbióza s nepatogenními mikroorganismy kůže, střeva, dýchacích cest je pro nás nutná a nevyhnutelná –
PROBIOTICKÝ KONCEPT

Počátek 20.století – beze znalosti antibiotik, jediný proces známý z vytlačení patogenní flóry

Alfred Nissle, 1874 – 1965

Prof. Alfred Nissle, Freiburg ,
1916 – kultivace speciálního
poddruhu E.coli od vojáka,
který neměl jako jediný
průjmy - shigellosu

Úspěšná léčba E.coli : střevní
nemoci (dráždivý tračník,
idiopatické střevní záněty –
Crohnova choroba, ulcerózní
kolitida)



Alexander Fleming, 1881 - 1995

- ✦ 1928 – Nobelova cena
- ✦ Objev *Penicillium notatum*

✦ **Antibiotická éra**
od 40.let do 80.let 20. stol.

- ✦ Záchrana desetitisíců lidí



Louis Pasteur, 1822 - 1895

- ✦ „**Role nekonečně malého je v přírodě nekonečně velká**“
- ✦ Zakladatel mikrobiologie, imunologie, objevitel vakcinace proti antraxu a vzteklině, pasteurizace
- ✦ Nemoci, hniloba a zánět způsobeny živými mikroorganismy
- ✦ 1887 – Pasteurův ústav v Paříži



Mikrobi kolonizují epiteliální povrchy lidského těla („microbial organ“)

KŮŽE 10^{12}

Staph. aureus
Staph. epidermidis
Ps. aeruginosa
Propionibacterium acnes
Anaerobes

HRTAN

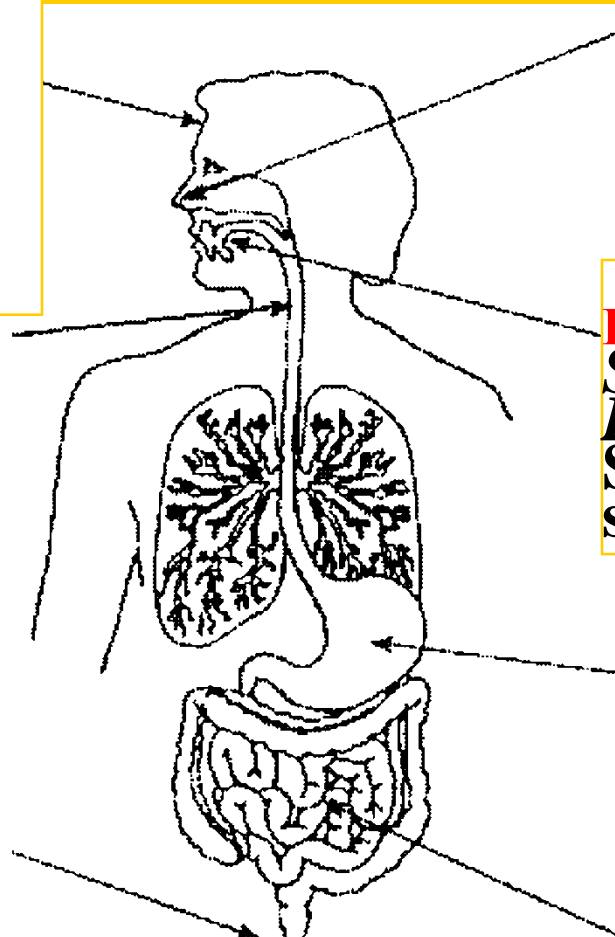
Staph. epidermidis
Haem. influenzae
Neisseria spp.
Strep. Pneumoniae
Strep. pyogenes

URETHRA A VAGINA

10^8

Staph. epidermidis
Streptococci
Lactobacilli
Veillonella
etc.

17.10.2018



NOS 10^8

Staph. aureus
Staph. epidermidis
Diphtheroids
Streptococci

DUTINA ÚSTNÍ 10^{10}

Strep. mutans
Por. Gingivalis plus
Some 700 other species

ŽALUDEK 10^4

Hel. pylori

STŘEVO 10^{14} ~220g

Bacteroides spp.
Bifidobacter spp.
Bacillus spp.
Eubacteria
Ruminococcus albus
etc.

(Wilson et al, 2002)

Střevní mikrobiota 1

✚ V tračníku člověka

– 10^{12} bakterií na 1 ml střevního obsahu

✚ Druhová rozmanitost (více než 1000 druhů)

✚ 98% anaeroby, obtížně kultivovatelné

✚ 60-80% druhů **nelze kultivovat** vůbec

detekce pomocí metod **molekulární biologie** (PCR)

✚ 100x více genů než genů lidských

✚ **Složitější průkaz účinnosti**, změna mikrobioty probiotiky – dlouhodobá, ATB – okamžitě, diverzita !!!

Střevní mikrobiota 2

- ☛ Za den **70 – 100 g** dietních reziduí do tlustého střeva, kde jsou využity bakteriemi
- ☛ **Rezidua** – nerozložené cukry (oligo- a polysacharidy = vláknina, rezistentní škrob, laktulóza, laktóza (!)...)
- ☛ Metabolická aktivita bakterií odpovídá metabolické aktivitě jater
- ☛ **Produkce** – SCFA (acetát, propionát, butyrát ...), AAs, polyfenoly, metan, vitaminy K a řady B, CO₂

Vláknina - definice

Vláknina :

- složky potravy rostlinného původu, které nejsou štěpitelné trávicími enzymy člověka v trávicím traktu, proto jsou nestravitelné a nevyužitelné jako přímý zdroj energie (vyjma produktů střevních bakterií)
- je fermentována střevními bakteriemi, kterým slouží jako substrát (... prebiotikum)

Vláknina - rozdělení

Vláknina

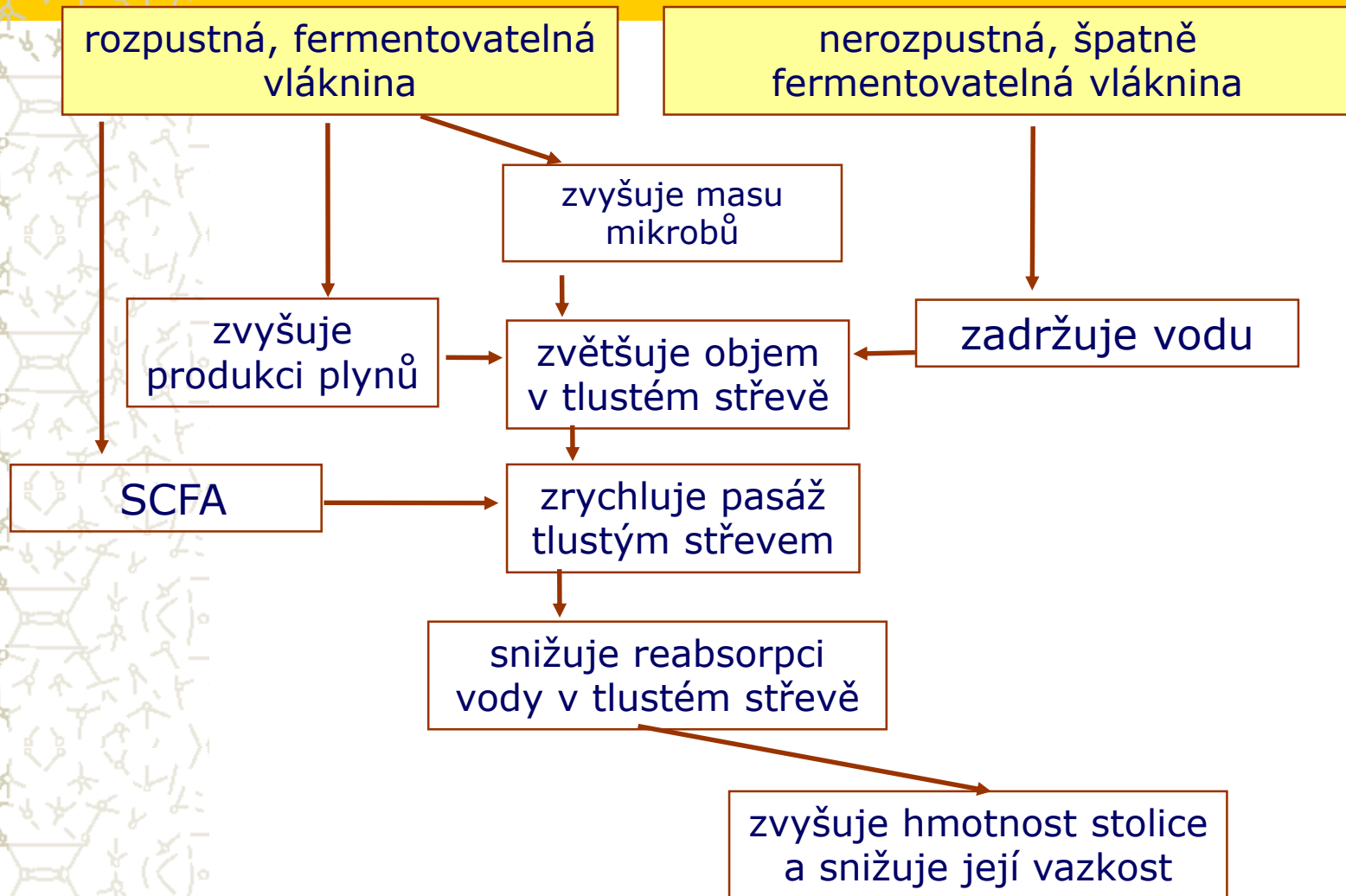
- rozpustná - rozpouští se ve vodě, váže vodu, je schopná bobtnat
(pektiny, gummy a slizy, guarová guma !!)
- nerozpustná - nerozpouští se ve vodě
(celulóza, β hemicelulóza, lignin)

Vláknina – význam

Vláknina

- rozpustná – váže vodu
 - snižuje absorpci tuků a cukrů
 - váže žlučové kyseliny ve střevě
 - má prebiotické působení
- nerozpustná - zvětšení střevního obsahu
 - zrychlení transit time
 - vazba žluč.kyselin

Působení vlákniny na trávení



Probiotický koncept – renesance ?

- ✚ **Renezance** – 80.léta 20.století
- ✚ **Medline** – databáze – 9457 odkazů na téma probiotika 6.6.2013
- ✚ Úspěšné vědecké práce – léčba a prevence různých chorob a chorobných stavů
- ✚ Boom vědeckých prací, boom komerčních přípravků
- ✚ **Výzkum** – účinnost jednotlivých kmenů
- ✚ Snaha **definovat mikrobiální kmeny** – mapování DNA, účinku léčby

Probiotický koncept vs. plnohodnotná léčba 1.

✚ PROBIOTICKÝ KONCEPT

- ✚ Hygienická teorie vzniku alergií, autoimunních nemocí (včetně idiopatických střevních zánětů) - nedostatek stimulů při vyžívání imunitního systému, navození orální tolerance v dětském věku
- ✚ Modulace střevního mikrobiomu jako orgánu – pestrá strava s dostatkem vlákniny + přísun probiotických bakterií v potravě
- ✚ Podávání probiotik v potravních doplňcích

Probiotické preparáty – základní kritéria :

- ✚ **(Původ v trávicím traktu hostitele (člověka))**
- ✚ **Živé zárodky**
- ✚ **Nesmí být patogenní ani toxická**
- ✚ **Musí přežít potravinářskou výrobu**
- ✚ **Musí přežít průchod trávicím traktem (Kyselina solná v žaludku, žlučové kyseliny, enzymy slinivky břišní ...)**
- ✚ **Musí prokazatelně prospěšně ovlivnit zdravotní stav hostitele (člověka)**

Probiotický koncept vs. plnohodnotná léčba 2.

✚ PLNOHODNOTNÁ LÉČBA

- ✚ Nutnost podrobně rozpoznat účinky jednotlivých kmenů probiotik, jejich genom v souvislost s jejich účinkem
- ✚ Nutnost studií s dostatečným počtem pacientů dle kritérií EBM – ideálně dvojitě slepé randomizované studie

Současné oblasti užívání probiotik

- ☛ Prevence a léčba **dysmikrobií po léčbě antibiotiky (POSTUP LEGE ARTIS)**
- ☛ Průjem, zácpa, dyspepsie, IBS – syndrom dráždivého tračníku
- ☛ Cestovatelský průjem
- ☛ Eradikace *Helicobacter pylori*
- ☛ Udržovací léčba idiopatických střevních zánětů, prevence pouchitidy
- ☛ **Gynekologie** – kandidózy, vaginální mykózy
- ☛ Prevence **vzniku alergií** u predisponovaných (PODÁNÍ U DĚTÍ – *E.coli* COLINFANT) , prevence a léčba alergických projevů
- ☛ Prevence vzniku nekrotizující enterokolitidy u nedonošených dětí

Současné oblasti užívání probiotik 2

- ☛ Zlepšení **imunologické odpovědi** organismu (chronické respirační infekty, infekce urogenitální oblasti)
- ☛ Snížení hladiny **cholesterolu**, prevence ICHS a dalších komplikací aterosklerózy
- ☛ Prevence dalších **civilizačních chorob** (cholecystolithiasa...)
- ☛ Prevence spontánní bakteriální peritonitidy u **Ci hepatis**
- ☛ **Kriticky nemocní** – udržení střevní bariéry, prevence infikovaných nekrot u akutní pankreatitidy, polytraumat, stavů po rozsáhlých operacích, komplikací parenterální výživy (zácpa, průjem, bakteriální přerůstání, cholecystolithiasa...)

Potraviny vs. nutraceutika vs.léky

- ☛ **Potraviny** – dieta – bohatá na vlákninu (ovoce, zelenina, luštěniny, celozrnné cereálie)
- ☛ **Potraviny** – obsahující bakterie – mléčné kvašení (zakysané mléčné výrobky – jogurt ...), kysané zelí, sušené potraviny, čerstvé potraviny
- ☛ **Funkční potraviny** - potraviny obohacené o nějakou složku ke zlepšení zdraví – například vlákninu, probiotické bakterie
- ☛ **Potravinové doplňky (nutraceutika)** – výživové látky s významným biologickým účinkem, které se přidávají do stravy jedince (například vláknina, probiotické bakterie) – schvaluje SZÚ (EFSA), FDA
- ☛ **Léky** – obsahují léčivou látku, která příznivě ovlivňuje nebo obnovuje zdraví pacienta. Schvaluje SÚKL, EMEA, FDA,

Potraviny vs. nutraceutika vs.léky

- ✱ **PREBIOTIKA** – obsažena v potravinách, funkčních potravinách, potravinových doplncích i lécích (Laktulóza)
- ✱ **PROBIOTIKA** – obsažena v potravinách, funkčních potravinách, potravinových doplncích i lécích (Mutaflor, Enterol)
- ✱ **SYNBIOTIKA** – obsažena ve funkčních potravinách či potravinových doplncích
- ✱ **ANTIBIOTIKA** – vždy ve formě léků
- ✱ **Fekální mikrobiální terapie** – MZd – je to i není léčivý přípravek

Jsou všechna probiotika stejná ?

- ✚ **Probiotické preparáty** – jednodruhové vs. kombinace
- ✚ **Forma** – kapsle, prášek, gel, mléčné výrobky – jogurt, zakysaný nápoj ...
- ✚ **Zásadní kritéria :**
 - ✚ **1. Druh probiotické bakterie** (případně kombinace)
 - ✚ **2. Validní studie účinku konkrétního preparátu** (studie)
 - ✚ **3. Množství bakterií ve výrobku** (minimálně 10^8 CFU)

Probiotický koncept vs. plnohodnotná léčba 3.

☛ **PROČ PROBIOTIKA VŽDY NEFUNGUJÍ ?**

- ☛ Otázka množství bakterií (TURBO PROBIOTIKA 10^{11}) a diverzity (CAVE maximálně 8 kmenů v 1 přípravku)
- ☛ Monokultury x směsná probiotika ?

☛ **MOŽNOST ?**

- ☛ **Fekální transplantace (transplantace stolice, transplantace fekálních bakterií)**

Postantibiotické dysmikrobie

- ✚ 5 - 30% případů, 30% z nich: klostridiové střevní infekce
- ✚ narušení ochranné bariéry (mikroflóra tlustého střeva)
- ✚ alterace sacharidového metabolismu a metabolismu žlučových kyselin
- ✚ alergický a toxický mechanismus poškození střevní sliznice
- ✚ farmakologické ovlivnění střevní motility

Endoskopický obraz těžké pablánové kolitidy

ID. No :
Sex : Age :
D. O. Birth :

Name :

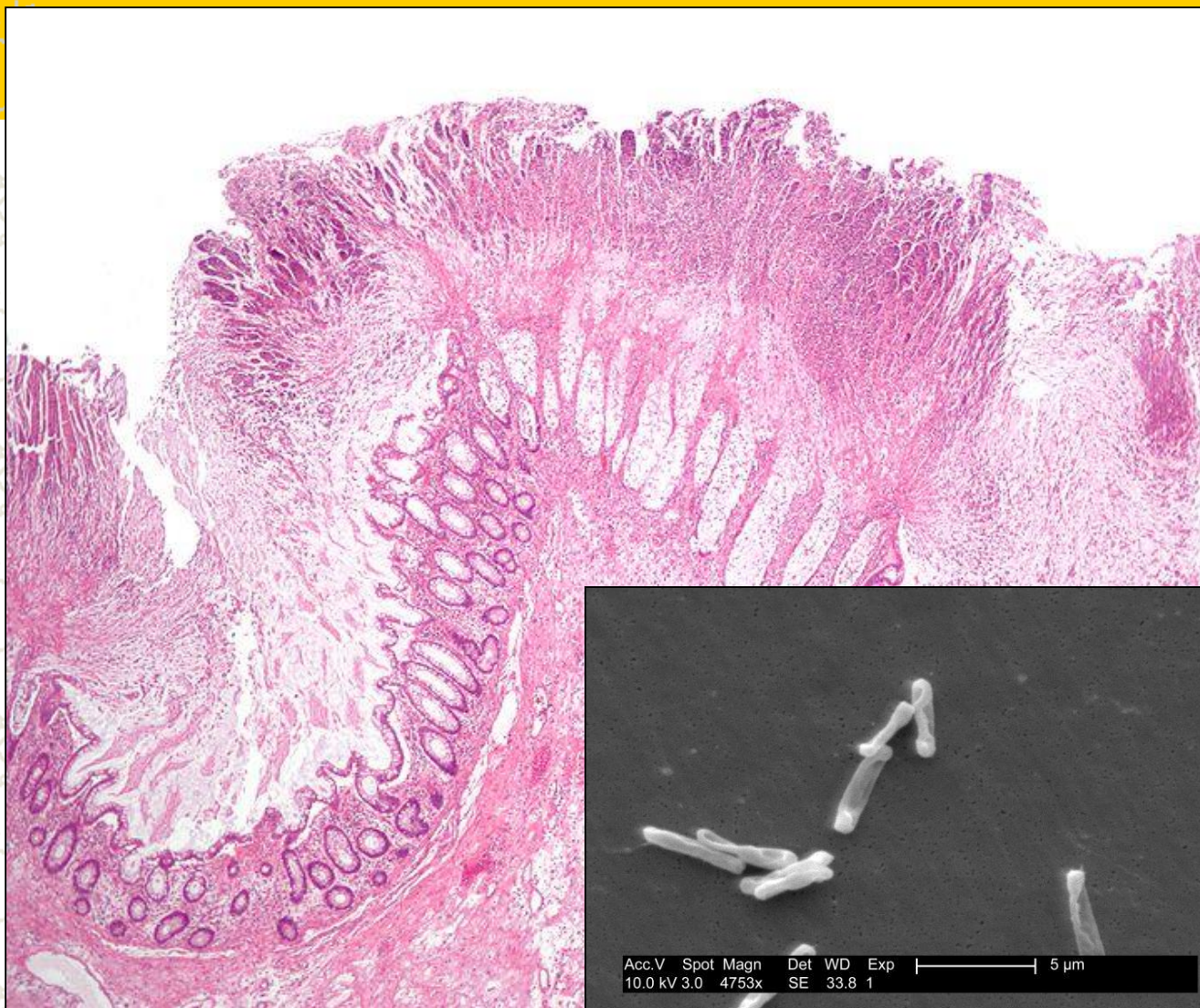
26-05-86
12:47:11



Comment :

17.10.2018

Pseudomembrána, obraz C.diff v el. mikroskopu



17.10.2018

Probiotika versus transplantát - počty CFU

✚ 1 g stolice 1×10^{11} CFU

✚ 50 g stolice $0,5 \times 10^{13}$ CFU

✚ 1 tbl. probiotika obsahuje průměrně 5×10^9 CFU

✚ RBX2660 - **Microbiota Restoration Therapy** ????

- *Acidaminococcus intestinalis*
- *Bacteroides ovatus*
- *Bifidobacterium adolescentis*
- *Bifidobacterium longum*
- *Blautia producta*
- *Clostridium cocleatum*
- *Collinsella aerofaciens*
- *Dorea longicatena*
- *Escherichia coli*
- *Eubacterium desmolans*
- *Eubacterium eligens*
- *Eubacterium limosum*
- *Eubacterium rectale*
- *Eubacterium ventriosum*
- *Faecalibacterium prausnitzii*
- *Lachnospira pectinoshiza*
- *Lactobacillus casei/paracasei*
- *Lactobacillus case*
- *Parabacteroides distasonis*
- *Raoultella sp.*
- *Roseburia faecalis*
- *Roseburia intestinalis*
- *Ruminococcus torques*
- *Ruminococcus obeum*
- *Streptococcus mitis*

„umělá stolice“

PUNCH CD 2



Transplantace stolice

Human Probiotic Infusion(HPI)



- ❖ Aas J, Gessert CE, Bakken JS. Recurrent clostridium difficile colitis: Case series involving 18 patients treated with donor stool administered via a nasogastric tube. Clin Infect Dis. 2003; 36(5):580-585.

Závěr

- ✚ **Probiotický koncept** – správný, vzájemné působení bakterií a jejich přidání v prevenci, případně léčbě chorob
- ✚ Vzhledem ke komplexitě systému – složitý proces
- ✚ Klinické studie potvrzující léčebný účinek probiotik – nutné, prozatím málo početné, nutné nastavit řádná kritéria
- ✚ Preparáty s probiotiky – dostatečné množství mikrobů ?
Dostatečná diverzita ?

Možnosti aplikace stolice

- do duodena/jejuna sondou či gastroskopem
- „self-administered“ klyzmata
- Koloskopem do colon ascendens
- klyzma (pouze splenická flexura)



400 Tx: 75 % kolonoskopicky, 25 % NGS nebo NJS, GSK

Homogenizace transplantátu



50 g

4x vyšší riziko
pokud méně
než 50 g

FR, voda,
mléko, jogurt

+ 300 ml FR 1/1

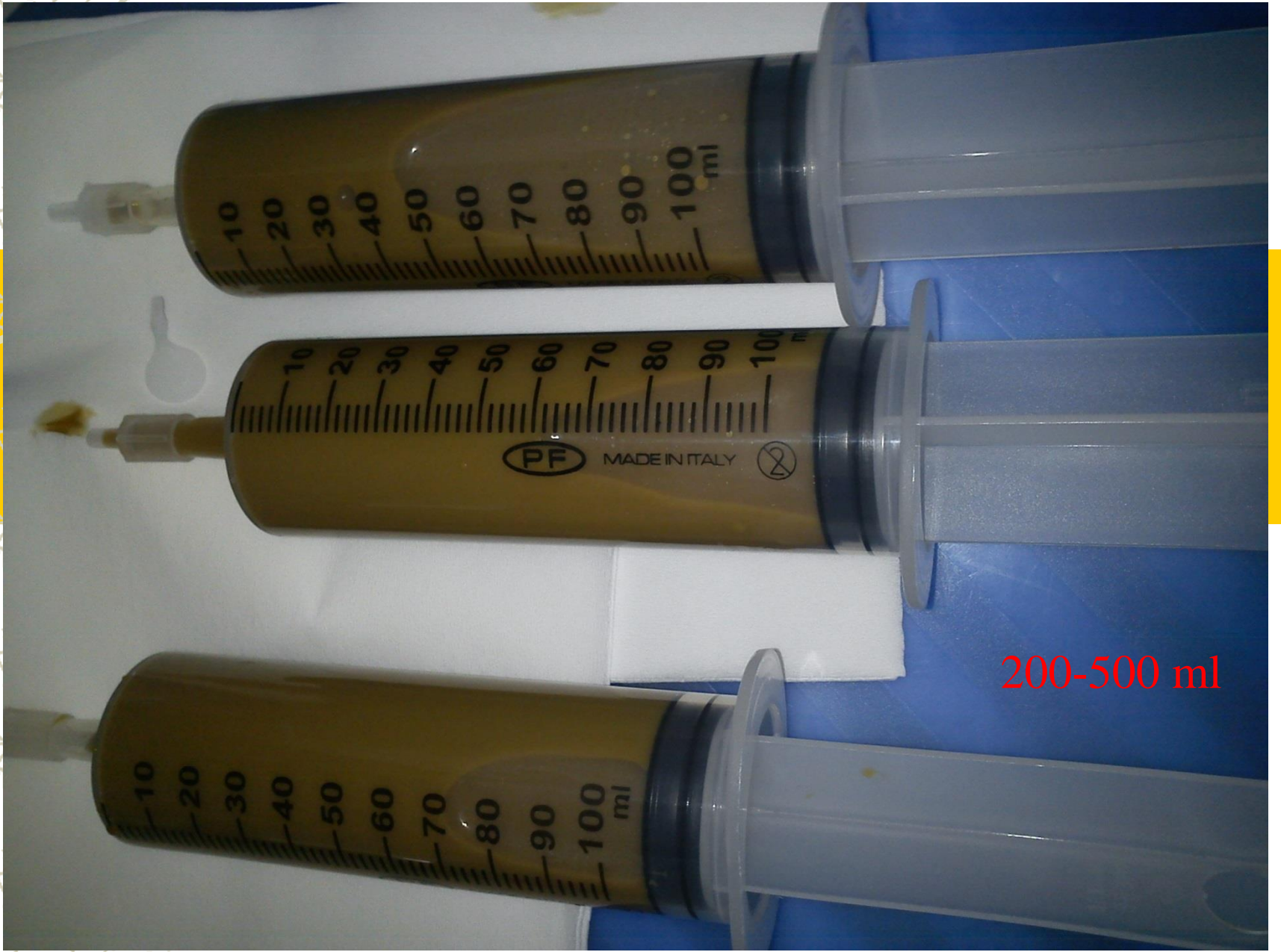


filtrace stolice přes sterilní gázu



Homogenizát





200-500 ml

Přenos transplantátu endoskopem



Závěr

- ☛ **Střevní mikrobiom** lze ovlivnit pozitivně i negativně
- ☛ **CAVE antibiotika**
- ☛ **Pozitivní ovlivnění** – jak prebiotickou vlákninou, tak probiotickými bakteriemi
- ☛ **Zásadní je množství a typ vlákniny, množství a druh bakterií** – nikoliv preparát, ve kterém se nachází – **funkční potraviny, vs. nutraceutika vs. léky**

Děkuji Vám za pozornost



A ještěéééé

17.10.2018