

Klinické použití

Probiotik

a Vlákniны.



Protexin®

Úvod



Toby Lewis
Generální ředitel
Probiotics International Ltd

Jsme velmi rádi, že vám můžeme touto cestou přinést nové, aktuální, vědecké poznatky, které jsou rovněž reakcí na rozmanité dotazy, které pravidelně dostáváme, tyto články se dotýkají různých klinických témat medicíny a my doufáme, že vás zaujmou.

Vědecký výzkum probiotik a vlákniny na poli humánního užití se velmi rychle vyvíjí, naše poznatky jsou neustále konfrontovány s naším poznáním klinických podmínek a úlohy probiotik, které se v nich vyvíjí. Toto neustále pokračující studium probiotik a vlákniny přináší více terapeutických možností v klinickém výzkumu.

Rádi bychom poděkovali autorům, kteří se podíleli na tvorbě těchto článků, kteří pomáhali dát dohromady tuto publikaci a kteří nám umožnili poskytnout vám tyto informace, lékařům, nutričním specialistům a týmům zdravotníků po celém světě. Doufáme, že tato publikace vám bude k užitku a vámi získané poznatky budou k užitku i vašim pacientům.

Předmluva



prof. Glenn Gibson, Bsc. PhD
Profesor mikrobiologie

Věda o probioticích prošla od doby jejich objevu prof. Mečnikovem (cca roku 1900) dlouhou cestu. V současnosti se v této, rychle se vyvíjející, oblasti stále více používají nové technologie jako je molekulární diagnostikování mikrobů, metabonomika a proteomika. Je skvělé, že se stále více objevují *in vivo* studie z této oblasti. Ty jsou potom podpořeny velkým množstvím kvalitních *in vitro* studií s ověřenými systémy modelů. Databáze PubMed nyní registruje již více než 16 000 článků o probioticích. To je opravdu značná sbírka, obzvláště když vezmeme v úvahu, že se jedná o oblast, která není náchylná na financování z „tradičních“ zdrojů. Jakýmsi bonusem navíc je fakt, že tento výzkum může skutečně pomoci lidem (i zvířatům). Užívání probiotik má téměř nulové riziko, ovšem obrovský užitek.

Právě nyní je ta nejlepší doba, kdy by měla probiotika více promluvit do klinické praxe a do obecných lékařských postupů. Studie jsou přesvědčivé a stále probíhají nové a nové. I když pořád dominují problémy spojené s trávicím ústrojím (jako je potlačení gastroenteritidy, zlepšení imunity, potlačení patogenních bakterií, nespecifické střevní záněty, syndrom dráždivého tračníku), mohou se již v blízké budoucnosti objevit nová témata, jako je vliv probiotik na autismus, obezitu či metabolický syndrom, kde se již nyní ukazují slibné výsledky výzkumu. Spolu s výsledky výzkumu o tom, že mohou pozitivně pomáhat rizikovým skupinám populace (např. seniorům, kojencům, hospitalizovaným pacientům, atletům, cestovatelům a lidem, kteří užívají antibiotika) je toto pouze začátek velkého příběhu o probioticích.

Tato publikace shrnuje současné poznatky z oblasti probiotik. Obsahuje velmi kvalitní příspěvky od vysoce hodnocených a uzávaných vědeckých kapacit z tohoto oboru, kteří zde prezentují své zkušenosti a znalosti a zabývají se různorodou škálou problémů. Výsledkem je dílo, které poskytuje informace vysoké hodnoty z oblasti dnešní vědy o probioticích.

Obsah

Co přesně jsou probiotika?	06
Dr. Roy Fuller, Bsc., Msc. PhD CBiol FSB	
Koncepty a techniky ve studiu střevní mikrobioty	10
Dr. Alejandro Palacios PhD, FoodEng, Bsc., P2P, DipABPI	
Probiotika Bacillus – mechanismus působení a použití	14
Profesor Simon M. Cutting D. Phil	
Probiotika pro zdraví střev	20
Peter Cartwright, Msc. MA	
Probiotika a antibiotika: boj s průjmy spojenými s užíváním antibiotik a rezistence antibiotik	26
Dr. Alejandro Palacios PhD, FoodEng, Bsc., P2P, Dip ABPI	
Mohou probiotika snížit infekci <i>Candidou</i>?	31
Peter Cartwright, Msc. MA	
Syndrom dráždivého tračníku a úloha vlákniny	35
Dr. Hilary Jones GP	
Syndrom dráždivého tračníku – poznejte svého pacienta, pochopte tento problém	39
Dr. Nick Read MA MD FRCP	
Úloha střevní mikrobioty a probiotik u nealkoholového ztučnění jater (NAFLD) a nealkoholové steatohepatitidy (NASH)	43
Dr. Mayur R Joshi MBBS, Bsc., AISCN	
Epidemie obezity, probiotika a vláknina	50
Natalie Lamb Dip NT CNM mBANT, Bsc. (Hons)	
Využití probiotik v péči o dutinu ústní	53
Janine Barlow, Bsc. (Hons)	
Mohou probiotika snížit infekty močových cest?	57
Natalie Lamb Dip NT CNM mBANT, Bsc. (Hons)	
Probiotika v chirurgii	61
Dr. Ashton Harper MBBS, Bsc., MRCS	
Použití probiotik u dětí	64
Natalie Lamb Dip NT CNM mBANT, Bsc. (Hons)	
Probiotika a prebiotika – jsou přínosem pro starší lidi?	68
Profesor Ian Rowland, Bsc. PhD RNutr	
Jak vybrat dobrá probiotika?	70
Aileen Green, Bsc. (Hons) MPhil	

Co přesně jsou probiotika?



Dr. Roy Fuller, Bsc., Msc. PhD Cbiol FSB
Mikroekolog střevního prostředí

My již dnes máme vcelku jakési povědomí o tom, co jsou to probiotika, protože o nich často slyšíme v televizi, či čteme o nich v časopisech a novinách. Ale co přesně jsou ta probiotika?

Termín probiotika byl poprvé použit v roce 1954 prof. Verginem¹. Ta úplně poslední definice probiotik je od Světové zdravotnické organizace a hovoří o „živých mikroorganismech, které, pokud jsou podávány v adekvátním množství, mají příznivý vliv na zdraví hostitele“².

Střevní mikroflóra

Donedávna se mělo za to, že střevní mikrobiota, souhrn všech mikroorganismů, které obývají naše trávicí ústrojí, je tvořena asi 400 druhy těchto organismů³. Současné výzkumy ukazují, že lze v trávicím ústrojí člověka identifikovat až 1000 druhů s tím, že každý jednotlivec poskytuje útočiště minimálně pro 160 těchto druhů⁴. Jakmile se střevní mikroflóra člověka zformuje, je relativně stabilní po celý život, ačkoliv mikroflóra dětí, imunosupresivních či nemocných dospělých lidí je méně stabilní a proto více náchylná k narušení.

V roce 1908 zjistil Dr. Eli Mečnikov⁵, že střevní onemocnění jsou výsledkem nerovnováhy mikroorganismů v trávicím ústrojí. Nerovnováhu střevní mikroflóry, jinak též známou jako dysbióza, můžeme charakterizovat tak, že mikroflóra je narušena a že v ní převažují nežádoucí patogenní mikroorganismy. Střevní dysbióza je spojena s alergiemi⁶, s přemnožením kvasinek, s průjmy spojenými s užíváním antibiotik a střevními problémy jako jsou syndrom dráždivého tračníku (IBS)⁷, ulcerózní kolitida⁸ či Crohnova nemoc^{9,10}.

Střevní dysbióza může nastat z mnoho důvodů např. z:

- užívání léků – zejména antibiotik, která ničí nejen patogenní, ale také prospěšné bakterie
- nepřírozené stravy – většina potravin je sterilizovaná teplem, chemikáliemi, radiací či jinými metodami
- nadměrné hygieny – např. v porodnicích, kde se snaží zabránit vzniku infekcí také dochází k omezení přenosu mikroorganismů z matky na dítě (to neznamená, že by měly být rušeny či omezovány hygienické standardy, ale měli bychom si uvědomit, že vytváříme určitý deficit a měli bychom hledat cesty, jak tento deficit napravit, např. kontrolovaným nahrazením ochranné mikroflóry podáváním vhodných a kvalitních probiotik).
- stresu – který může mít psychologický účinek na střevní prostředí tím, že pomáhá vytvářet prostředí vhodné pro růst patogenních kmenů
- narušení imunity – typy léčby jako je chemoterapie a radioterapie přispívají ke snížení imunitní funkce organismu
- faktorů životního prostředí – ústřední vytápění, klimatizace apod., mohou mít také vliv na střevní mikroflóru.



Nezdravá zpracovaná strava může způsobit střevní dysbiózu

Všichni máme zkušenosti s těmito faktory a často se jim nelze vyhnout, ale alespoň si můžeme trochu pomoci při řešení těchto problémů probiotiky.

Probiotika nám pomáhají napravit tento deficit, snaží se obnovit normální mikroflóru, která se vyskytuje přirozeně, ale často je narušena. Není to tak, že by probiotika neustále a bez přestání osídlovala střevní prostředí, proto je třeba užívat je pravidelně, aby se zajistilo jejich dostatečné množství k vytvoření podmínek pro jejich pozitivní účinek.

Není pochyb o tom, že střevní mikroflóra je součástí hostitelovy odolnosti vůči nemocem. Tuto skutečnost lze demonstrovat srovnáním náchylnosti na infekci u konvenčních a bezmikrobních zvířat. Například již podání 10 živých buněk *Salmonella enteritidis* bezmikrobním myším vede k jejich usmrcení, zatímco množství těchto bakterií potřebné k usmrcení konvenčních myší přesahuje 1 milion (10^6)¹¹. Tuto skutečnost potvrzuje i zjištění, že podáváním antibiotik se laboratorní myši stávají náchylnější k infekci. Podobný původ má i infekce *Clostridium difficile* u člověka. Nové studie ukazují, že rezistence může být obnovena přenosem stolice zdravého zvířete do těla zvířete nemocného, tzv. transfaunací. Nicméně, takovýto záměrný přenos stolice s sebou nese také riziko zavlečení patogenů, což není praktické ani příjemné řešení.

Probiotika mohou být vyrobeny v různých formách, jako jsou kapsle, tablety, prášek (v sáčkích či dózách), ve formě tekutých suspenzí a také jako fermentované výrobky, tedy jako jogurty, probiotické nápoje a sýry.

Hlavní rozdíl mezi jednotlivými druhy těchto přípravků a potravin je v koncentraci probiotických mikroorganismů. Kapsle, tablety a prášek mohou obsahovat požadované probiotické mikroorganismy v mnohem koncentrovanějších dávkách a jsou z časového hlediska stabilnější než tekuté přípravky. Mikrobiální kmeny obsažené v mnoha fermentovaných výrobcích (často jako startovací kultury) jsou přidávány pro své schopnosti zlepšit chuť či konzistenci výrobku. Nemusí být proto nezbytně aktivními probiotiky.

Jak vybrat správné mikroorganismy jako probiotika?

Původně, tedy na počátku 20. století, byla probiotika izolována ze zkvašeného mléka, protože se předpokládalo, že právě ona stojí za dlouhověkostí skupiny obyvatel v Bulharsku. Odtud také pochází název *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus*. Později se, zejména v USA, pracovalo s druhem *Lactobacillus acidophilus*, protože se mělo za to, že tento druh lépe osídluje střevní prostředí. Mezi rozhodující faktory, podle nichž se rozhoduje, která probiotika budou použita, patří, míra rozmnožování, odolnost vůči žaludečním šťávám a kyselinám s krátkým řetězcem a schopnost přilnout ke střevnímu epitelu. V současné době se používají v komerčních probiotických výrobcích oba výše zmíněvané druhy, společně s jinými střevními izoláty jako jsou *Lactobacillus casei* a *Lactobacillus rhamnosus*. Jinými, běžně používanými mikroorganismy jsou kmeny *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, různé druhy *Streptococcus* a kmeny kvasinek *Saccharomyces cerevisiae*^{12,13}. Často se používají také kmeny *Lactococcus* a některé kmeny *Bacillus* a všechny tyto druhy jsou na seznamu EQPS (European Qualified Presumption of Safety)¹⁴, který spravují orgány Evropské unie.

Existuje 165 kmenů *Lactobacillus*, ovšem jen malá část z nich je využívána v probiotických výrobcích.



Jak vybrat kvalitní probiotika?

Základními fakty, které bychom si měli zapamatovat pro výběr kvalitních probiotik jsou:

1. Vysoká koncentrace: abychom dosáhli požadovaného účinku, musí být garantována minimálně koncentrace mikroorganismů k přežití procesu trávení a metabolismu ve střevě. Studie ukazují, že minimální terapeutická dávka k zajištění pozitivního účinku¹⁵ je 1×10^8 CFU/den (ačkoliv ta se může lišit podle použitých kmenů). Nižší dávky samozřejmě nijak neškodí, ale je nepravděpodobné, že budou mít pozitivní účinek.

2. Stabilita ve střevě: je potřeba, aby probiotika přežila průchod žaludkem a aby byla zajištěna životaschopnost probiotik i v těch nižších částech trávicího ústrojí. Metody ošetření jako je enkapsulace či kryoprotekce poskytují probiotickým bakteriím další ochranu ve výrobním procesu a také další ochranu před žaludečními kyselinami a antibakteriálními složkami, které se přirozeně vyskytují ve střevě. Již zcela běžným by mělo být testování rezistence probiotických kmenů na žaludeční kyseliny, stejně jako *in vitro* testování v podmínkách nízkého pH (pH=2).

3. Více-kmenové a více-druhovité probiotikum: výhodou probiotika je kombinace více druhů a více kmenů. Tato kombinace zajistí znásobení účinku a také zajistí osídlení i těch nejmenších zákoutí tenkého a tlustého střeva.

4. Probiotické kmeny musí být bezpečné: všechny kmeny použité v probiotickém přípravku by měly být plně identifikovatelné, výrobek by měl nést plné názvy kmenů včetně jejich číselného označení. Originály kmenů uložené ve sbírce kultur musí být identifikovatelné podle databáze mezinárodní mikrobiální sekvence. Příkladem mikrobiální sbírky kultur je National Collection of Industrial, Food and Marine Bacteria (NCIMB) se sídlem ve Velké Británii.

Spousta probiotických přípravků obsahuje také jako benefit prebiotikum, které je definováno jako nestravitelná ingredience, která pozitivně ovlivňuje hostitele selektivní stimulací růstu a/nebo ovlivňováním aktivity jednoho nebo více kmenů bakterií ve střevě a tím zlepšuje zdraví hostitele¹⁶. Kombinace probiotik a prebiotik je známa jako synbiotikum.

Jak fungují probiotika?

Mechanismus fungování probiotik není ještě úplně jasný, ale víme, že každopádně ovlivňují složení střevní mikroflóry a to zvýšením množství kmenů *Lactobacillus* a *Bifidobacterium* a snížením množství potencionálních patogenů jako je *E.Coli*, *Clostridium*, *Salmonella* a *Candida*. Existují také přesvědčivé důkazy o tom, že probiotika pozitivně ovlivňují naši imunitu a to jak lokálně tak systemicky.

Výsledky probiotických testů a zkoušek se mohou různit¹⁷, ale to lze vysvětlit rozdíly ve výrobních postupech, životaschopnosti, dávkování a rozdíly ve věku příjemců. Dokonce i když jsou použity stejné druhy, můžeme získat rozdílné výsledky pokud se použijí rozdílné kmeny. Pokud vezmeme v úvahu tyto skutečnosti není pochyb o tom, že lze dosáhnout významných účinků a to jak lokálně ve střevě, tak systemicky¹⁸.

Závěr

V poslední době lze vidět obrovský nárůst a to jak v oblasti vědy především kvalitou klinických zkoušek a možnostmi výzkumu, tak taky v oblasti komerční novými výrobními procesy, jako je fermentace, kryoprotekce, životaschopnost, stabilita a finální zpracování probiotických přípravků. Vývoj nových metod studia střevní mikrobioty odhaluje nové druhy mikroorganismů s probiotickým potenciálem. Další vývoj bude záležet na tom, jak se budou vyvíjet naše znalosti o tom, jak nové kmeny fungují.

O autorovi:

Dr. Roy Fuller, Bsc., Msc. PhD CBiol FSB

Dr. Fuller absolvoval Bristolskou univerzitu a po krátké periodě studia bruceliózy nastoupil do Národního institutu pro výzkum mléčných výrobků (později Institut pro výzkum potravin), kde se zabýval studiem střevní mikrobioty kojenců a zvířat. Jeho práce se týkala faktorů kontroly složení mikrobioty a to jej vedlo k zájmu o probiotika. Velmi intenzivně cestuje, aby propagoval koncept probiotik a vydal tři publikace na toto téma.

Reference:

- 1 Vergin F. 1954. Anti- und Probiotika. *Hippokrates*, **25**: 16-19.
- 2 Food and Agriculture Organisation of the United Nations (FAO) and World Health Organisation (WHO). Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live bacteria. FAO and WHO Joint and Expert Committee Report. 2001.
- 3 Finegold SM, Attebery HR, Sutter VL. 1974. Effect of diet on human faecal flora: comparison of Japanese and American diets. *Amer J Clin Nutr.* **27**: 1456-1469.
- 4 Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010; **464**(7285):59-65.
- 5 Metchnikoff E. 1908. *The prolongation of life. Optimistic studies*, New York: Putman's Sons, 161-183.
- 6 West CE, Hammarström ML, Hernell O. 2009. Probiotics during weaning reduce the incidence of eczema. *Pediatr Allergy Immunol.* **20**(5): 430-7.
- 7 Collins SM, Denou E, Verdu EF, Bercik P. 2009. The putative role of the intestinal microbiota in the irritable bowel syndrome. *Dig Liver Dis.* **41**(12): 850-3.
- 8 Ohkusa T, Sato N, Ogihara T, Morita K, Ogawa M, Okayasu I. 2002. *Fusobacterium varium* localized in the colonic mucosa of patients with ulcerative colitis stimulates species-specific antibody. *J Gastroenterol Hepatol.* **17**: 849-53.
- 9 Van de Merwe JP, Schroder AM, Wensinck F, Hazenberg MP. 1988. The obligate anaerobic faecal flora of patients with Crohn's disease and their first-degree relatives. *Scand J Gastroenterol.* **23**: 1125-31.
- 10 Ruseher-van Embden JG, Both-Patoir HC. 1983. Anaerobic Gram-negative faecal flora in patients with Crohn's disease and healthy subjects. *Antonie Van Leeuwenhoek.* **49**: 125-32.
- 11 Collins FM & Carter PB. 1978. Growth of salmonellae in orally infected germfree mice. *Infect Immunol.* **21**: 41-47.
- 12 Kligler B and Cohn A. 2008. Probiotics. *Am Fam Physician.* **78**(9): 1073-8.
- 13 Gupta V and Garg R. 2009. Probiotics. *Indian J Med Microbiol.* **27**(3): 202-9.
- 14 Opinion of the Scientific Committee on a request from EFSA on the introduction of a Qualified Presumption of Safety (QPS) approach for assessment of selected microorganisms referred to EFSA. 2007. *The EFSA Journal* **5**: 1-16.
- 15 Kailasapathy K, Chin J. 2000. Survival and therapeutic potential of probiotic organisms with reference to *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium* spp. *Immunol Cell Biol.* **78**(1): 80-88.
- 16 Gibson GR and Roberfroid MB. 1995. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr.* **125**(6): 1401-12.
- 17 Lauland S. 1994. In *Human Health: The Contribution of Microorganisms* Ed GW Gibson, Springer London pp159-173.
- 18 Fuller R. 1997. In *Probiotics 2: Applications and Practical Aspects* Ed R Fuller, Chapman & Hall pp 1-9.

Koncepty a techniky ve studiu střevní mikrobioty



Dr. Alejandro Palacios

PhD, FoodEng, Bsc., P2P, Dip ABPI

Spolupracovník firmy Probiotics International Ltd. v oblasti medicínského výzkumu

Neustále roste množství důkazů o tom, že narušená rovnováha normální mikrobiální komunity ve střevech je spojena s patogenezí mnoha střevních onemocnění jako je průjemové onemocnění spojené s *Clostridium difficile* (CDAD), jako jsou nespecifické střevní záněty, syndrom dráždivého tračníku (IBS) a celiakie^{1,2}. Jak tedy vypadá zdravá střevní mikrobiální populace? A jak lze definovat mikrobiální nerovnováhu nebo dysbiózu z hlediska kvalitativního a kvantitativního? Díky rozvoji nových DNA sekvenčních a matematicko biologických metod, je nyní možné to co dříve bylo nemyslitelné a sice studovat důvod a důležitost mikrobiálního osídlení člověka mikroorganismy³. Tato stať popisuje některé nové konceptuální a technologické postupy důležité pro studium mikrobiálních komunit, které obývají naše střevní prostředí.

Střevní mikrobiota

Mikrobiota je definována jako úplný soubor všech mikroorganismů, včetně bakterií, virů, plísní, kvasinek a parazitů, které sídlí v a na našem těle⁴⁻⁶. Ve skutečnosti lze každou část našeho těla považovat za jedinečné místo z důvodu jedinečných životních podmínek a díky poulaci, která zde žije⁷. Rozdílné mikrobiální komunity se nacházejí v ústech⁸, v plicích⁹, ve vagíně¹⁰, na kůži⁷ a v trávicím ústrojí člověka¹¹. Ačkoliv všechny vnější části našeho těla vystavené vnějšímu okolí jsou osídleny mikroorganismy, většina mikroorganismů se nachází v trávicím ústrojí¹². Střeva člověka tvoří velmi rozsáhlá komunita skládající se ze 100 biliónů mikrobiálních buněk¹³. K tomuto vysokému číslu lze dodat, že současné odhady uvádí, že v našem trávicím ústrojí žije více než 1000 bakteriálních druhů a že obsahuje 100x více genů než je v genomu člověka¹¹.

Abychom pochopili jaký vliv má mikrobiota na zdraví člověka, je nezbytné přijmout fakt, že složení a funkce komensální mikrobiální komunity ovlivňuje naše

zdraví i nemoci a rovněž musíme poznat faktory, které ovlivňují strukturu této komunity¹⁴. Navíc se komensální mikroorganismy, které sídlí v našem trávicím ústrojí, v průběhu stárnutí člověka mění¹². Střevní mikroflóra kojence významně ovlivňují faktory, jako je způsob jakým dítě přišlo na svět (přirozený porod či císařský řez), kojení, jak brzy je dítě odstaveno od mateřského mléka, kdy přechází na pevnou stravu apod¹⁵. I přesto, že se v průběhu prvních let vytvoří stabilnější střevní mikroflóra, dochází později ke změnám ve složení této mikrobiální komunity¹⁶. Strava, životní styl, věk a životní prostředí člověka ovlivňují složení střevní mikroflóry a mikrobiota jednotlivců se liší, jak z kvalitativního, tak i kvantitativního hlediska¹⁷.

Mikrobiom

První zmínky o mikrobiomu definují tento pojem jako ekologickou komunitu symbiotických a někdy i patogenních mikroorganismů, které doslova sdílejí stejný prostor našeho těla^{18,19}. Tato definice jasně přesahuje způsob, jakým je v současnosti chápán pojem mikrobiota. Ovšem, nedávno publikované studie, obzvláště

ty, které referují o nových sekvenčních technikách DNA, obvykle definují mikrobiom jako soubor genomů mikroorganismů, které obývají přirozená místa svého výskytu⁴⁻⁶. Tyto dvě, i když související, přesto rozdílné, definice vycházejí z alternativní interpretace jednotlivých částí, které tvoří toto slovo. Původní definice termínu mikrobiom vychází z toho, že „mikro-“ je ze slova *mikroorganismus* a „biom“, termín z ekologie, odkazuje na soubor organismů, které se vyskytují v daném přirozeném prostředí²⁰. Druhá, aktuálnější a v současnosti více používaná, definice vychází z předpokladu, že mikrobiom je jiným vyjádřením neologismu -omics. Tento neologismus v angličtině odkazuje na obory studia biologie, jako je genomika, proteomika nebo metabolomika a přípona -omi je používána k označení všech objektů studia tohoto oboru, jako jsou genomy²¹. S ohledem na tuto interpretaci a s tím, že se budeme přidržovat v současnosti nejvíce používané definice, budeme v této stati považovat mikrobiom za soubor genomů prezentovaných v mikroorganismech, jež jsou součástí mikrobioty.

Je zřejmé, že vývoj termínu mikrobiom odráží cestu, jakou se dnes věda ubírá a také odráží stupeň poznání symbiotické mikrobiální komunity člověka. Až donedávna vyžadovaly predominantní metody studia střevní mikrobioty izolaci a *in vitro* kultivaci individuálních mikrobiálních kmenů. Dnes, díky technologickému a vědeckému pokroku, je možné studovat strukturu a funkce všech komunit určením sekvence jejich DNA a genů, které se za nimi skrývají.

Metagenomika: jak studovat střevní mikrobiom

Ačkoliv je již delší dobu známo, že lidský mikrobiom ovlivňuje zdraví a nemoci člověka¹¹, teprve v minulých letech, s vývojem technik závislých na jednotlivých kulturách, vznikla možnost studovat více aspektů těchto složitých a vysoce propojených mikrobiálních komunit a jak tyto komunity ovlivňují zdraví člověka. Obzvláště možnost sekvenování DNA extrahované ze souhrnného vzorku, což je výhodnější než z individuálně kultivovaných mikroorganismů (převážně bakterií), přinesla revoluci do studia mikrobioty. A určitě analýza souboru genů ze souhrnných mikrobiálních komunit otevřela zcela nové pole vědeckého výzkumu.

Předchozí techniky sekvenování DNA s použitím Sangerovy metody mohly být použity pouze k sekvenování

jednotlivých nebo několika homogenních fragmentů DNA ze vzorku za určitý čas²². Na druhé straně příští generace sekvenování (Next Generation Sequencing – NGS), obzvláště ty, které používají sekvenování syntézou (Sequencing by Synthesis – SBS) nebo 454 pyrosekvenování, mohou nyní rozšířit tento proces na milióny fragmentů paralelním způsobem a tím učinit tento postup způsobilým sekvenovat vysoce heterogenní a složité vzorky ve velmi krátkém čase^{3,23}.

Použití metod, které nejsou závislé na jednotlivých kulturách k vytvoření charakteristiky střevní mikrobioty, se objevilo již před téměř 30 lety. První z těchto systémů byly založeny na použití sekvence genů bakteriální ribosomální RNA (rRNA) jako náhradních markerů buněčné identity²⁴. Obzvláště gen 16S ribosomální RNA (16S rRNA) je vysoce chráněný mezi prokaryoty. 16S rRNA také navíc k tomuto významnému podílu vysoce chráněných částí genu obsahuje krátké úseky hypervariabilních sekvencí (oblasti V1–V9), které mohou poskytovat pro jednotlivé druhy specifické rysy užitečné pro taxonomickou a fylogenetickou charakteristiku.

Zatímco v minulosti dominovaly ve studiu mikrobioty způsoby měření komunity fylogenetické diverzity s použitím 16S rRNA, nyní se více uplatňují novější, snadnější a levnější metody sekvenování v tandemu všech DNA ve vzorku. Tyto přístupy necíleného sekvenování DNA střevní mikrobioty mohou být snadno použity k získání informací pro fylogenetickou analýzu, ale navíc nám umožňují poznávat složitost funkcí této komunity identifikací jejich genů. Se současným vývojem a s výrazným snížením finanční náročnosti NGS technik jsme svědky neustálého nárůstu používání metod cíleného 16S rRNA sekvenování genů a rovněž metod necíleného sekvenování celého genomu střevní mikrobioty a jsme také svědky narůstajícího vlivu těchto metod na klinický výzkum a vývoj nových probiotik^{3,26,27}.

Střevní dysbióza v kontextu metagenomického výzkumu

Teprve v nedávné době jsme přijali fakt, že máme ve střevech daleko více bakteriálních buněk než je celkem buněk v našem těle¹³. Tento soubor mikroorganismů, střevní mikrobiota, hraje významnou úlohu v našem zdraví. Je pravdou, že savci se milióny let vyvíjeli společně s mikrobiotou²⁸. Není tudíž překvapením,

že si náš imunitní systém vyvinul složitou soustavu vztahů s našimi hosty způsobem, který ovlivňuje rozvoj různých nemocí¹².

Velké množství vědeckých prací přináší více světla do problematiky původní střevní mikrobiální populace a jejího zásadního vlivu na zdraví člověka. Je také známo, že změny rovnováhy střevní mikrobioty nebo dysbióza mohou být spojeny s řadou různých faktorů jako je nezdravá strava, patologická fyziologie, léky a patogeny (viz tabulka č. 1).

Již od prvních aplikací na kulturách nezávislých technik k určení mikrobiální diverzity bylo zřejmé, že složení střevní mikrobioty se významně liší mezi jednotlivými lidmi³⁰. Jestliže se lidský mikrobiom tak liší člověk od člověka, jak potom můžeme odlišit zdravou mikrobiotu od té, která je nějak spojena s chorobami? Současný výzkum ukazuje, že dysbiotická střevní mikrobiota je charakterizována jednodušší strukturou a funkcí této komunity, která, vyjádřeno kvantitativně, znamená mikrobiotu s nižší taxonomickou diverzitou, méně bakteriálními druhy, sníženou funkcí metabolis-

mu, měřeno jako snížení počtu genů, které jsou na ni vázány. S využitím tohoto principu a s aplikací sofistikovaných statistických a výpočetních biologických metod jako je „principal component analysis (PCA)“, můžeme extrahovat potřebné informace z obrovského a vysoce heterogenního souboru dat na individuální proměnné, které mají společně velký vliv na strukturu mikrobiomu. Tyto techniky umožňují popsat kvantitativně strukturu mikrobiomu spojenou s určitou nemocí a porovnat ji s tou, kterou nalezneme u zdravého jedince³². K rozlišení normálního stavu od stavu chorobného nám tak predominantně slouží popis struktury mikrobiální komunity jako celku, a to jak kvantitativně tak i kvalitativně, a nikoliv popis relativně obrovského množství jednotlivých mikroorganismů^{31–33}.

S využitím nejvyspělejších metagenomických technik se naše poznání funkcí mikrobiomu a jeho vztahu s biochemií a fyziologií člověka stává mnohem srozumitelnější. Je zcela nepochybné, že rychlý rozvoj na tomto poli výzkumu povede ke vzniku nových strategií k podpoře zdraví člověka a k objevu nových, účinnějších způsobů léčby různých chorob³⁴.

O autorovi:

Dr. Alejandro Palacios má doktorát, Bsc. z oboru „Food Engineering“ a PhD z molekulární a buněčné biologie a má za sebou téměř 20 let biomedicínského výzkumu na poli interakcí hostitel-patogeny, biologie kmenových buněk, onkologie a kardiovaskulárních onemocnění. Svou vědeckou kariéru začal prací v oboru potravinové a klinické mikrobiologie na univerzitě v Louisianě (International Center for Medical Research and Training – ICMRT), kde vyvinul imunologické a molekulární metody detekce humánních patogenů v potravinách, v životním prostředí a v lidských vzorcích. V roce 2000 nastoupil na univerzitu v Osace v Japonsku do Výzkumného ústavu pro mikrobiální choroby (Research Institute for Microbial Diseases – RIMD/BIKEN) a prováděl výzkum virových onemocnění člověka na bázi molekulárních metod. V roce 2002 se přesunul do Mezinárodního centra pro genetický výzkum a biotechnologii (ICGEB) v Terstu v Itálii, kde získal i doktorát PhD v oblasti molekulární a buněčné technologie. Během své doktorandské a postdoktorandské práce na ICGEB studoval Dr. Palacios intenzivně to, jak patogeny ovlivňují obranný mechanismus člověka a jak se mu vyhýbají. Posledních sedm let před jeho nástupem do firmy Protexin pracoval jako výzkumný vědec na poli buněčné a tkáňové regenerace Španělského národního centra pro výzkum rakoviny a jako spolupracovník Národního institutu pro výzkum srdce a plic na Imperial College v Londýně.

Dr. Palacios nyní pracuje ve firmě Protexin jako poradce pro medicínský výzkum v týmu „Human Healthcare“ a je zodpovědný za poskytování lékařské a vědecké podpory klinickým pracovníkům.

Reference:

- 1 Carding S, Verbeke K, Vipond DT, Corfe BM, Owen LJ. Dysbiosis of the gut microbiota in disease. *Microb Ecol Health Dis* 2015; **26**: 26191.
- 2 Rea MC, O'Sullivan O, Shanahan F, et al. Clostridium difficile carriage in elderly subjects and associated changes in the intestinal microbiota. *J Clin Microbiol* 2012; **50**: 867–75.
- 3 Weinstock GM. Genomic approaches to studying the human microbiota. *Nature* 2012; **489**: 250–6.
- 4 Bäckhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JI. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science* 2005; **307**: 1915–20.
- 5 Ley RE, Peterson DA, Gordon JI. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell* 2006; **124**: 837–48.
- 6 Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JI. The human microbiome project. *Nature* 2007; **449**: 804–10.
- 7 Costello EK, Lauber CL, Hamady M, Fierer N, Gordon JI, Knight R. Bacterial community variation in human body habitats across space and time. *Science* 2009; **326**: 1694–7.
- 8 Nasidze I, Li J, Quinque D, Tang K, Stoneking M. Global diversity in the human salivary microbiome. *Genome Res* 2009; **19**: 636–43.
- 9 Dickson RP, Martínez FJ, Huffnagle GB. The role of the microbiome in exacerbations of chronic lung diseases. *Lancet* 2014; **384**: 691–702.
- 10 Ravel J, Gajer P, Abdo Z, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; **108 Suppl** : 4680–7.
- 11 Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010; **464**: 59–65.
- 12 Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, Knight R. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. *Cell* 2012; **148**: 1258–70.
- 13 Whitman WB, Coleman DC, Wiebe WJ. Prokaryotes: the unseen majority. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; **95**: 6578–83.
- 14 Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature* 2012; **489**: 220–30.
- 15 Collado MC, Cernada M, Bäuerl C, Vento M, Pérez-Martínez G. Microbial ecology and host-microbiota interactions during early life stages. *Gut Microbes* 2012; **3**: 352–65.
- 16 Rodríguez JM, Murphy K, Stanton C, et al. The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microb Ecol Health Dis* 2015; **26**: 26050.
- 17 Bäckhed F, Fraser CM, Ringel Y, et al. Defining a healthy human gut microbiome: current concepts, future directions, and clinical applications. *Cell Host Microbe* 2012; **12**: 611–22.
- 18 Whipps JM, Lewis K, Cooke RC. Fungi in Biological Control Systems. Manchester University Press, 1988.
- 19 Lederberg J, McCray A. 'Ome Sweet 'Omics— A Genealogical Treasury of Words. *Sci Mag* 2001; **15**: 8.
- 20 Turnbaugh PJ, Gordon JI. An invitation to the marriage of metagenomics and metabolomics. *Cell* 2008; **134**: 708–13.
- 21 Lamendella R, VerBerkmoes N, Jansson JK. 'Omics' of the mammalian gut—new insights into function. *Curr Opin Biotechnol* 2012; **23**: 491–500.
- 22 Hutchison CA. DNA sequencing: bench to bedside and beyond. *Nucleic Acids Res* 2007; **35**: 6227–37.
- 23 Chen C-Y. DNA polymerases drive DNA sequencing-by-synthesis technologies: both past and present. *Front Microbiol* 2014; **5**: 305.
- 24 Olsen GJ, Lane DJ, Giovannoni SJ, Pace NR, Stahl DA. Microbial ecology and evolution: a ribosomal RNA approach. *Annu Rev Microbiol* 1986; **40**: 337–65.
- 25 Chaudhary N, Sharma AK, Agarwal P, Gupta A, Sharma VK. 16S classifier: a tool for fast and accurate taxonomic classification of 16S rRNA hypervariable regions in metagenomic datasets. *PLoS One* 2015; **10**: e0116106.
- 26 Chumpitazi BP, Cope JL, Hollister EB, et al. Randomised clinical trial: gut microbiome biomarkers are associated with clinical response to a low FODMAP diet in children with the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; **42**: 418–27.
- 27 Reardon S. Microbiome therapy gains market traction. *Nature* 2014; **509**: 269–70.
- 28 Ley RE, Lozupone CA, Hamady M, Knight R, Gordon JI. Worlds within worlds: evolution of the vertebrate gut microbiota. *Nat Rev Microbiol* 2008; **6**: 776–88.
- 29 Petersen C, Round JL. Defining dysbiosis and its influence on host immunity and disease. *Cell Microbiol* 2014; **16**: 1024–33.
- 30 Zoetendal EG, Akkermans AD, De Vos WM. Temperature gradient gel electrophoresis analysis of 16S rRNA from human fecal samples reveals stable and host-specific communities of active bacteria. *Appl Environ Microbiol* 1998; **64**: 3854–9.
- 31 Pham TAN, Lawley TD. Emerging insights on intestinal dysbiosis during bacterial infections. *Curr Opin Microbiol* 2014; **17**: 67–74.
- 32 Casén C, Vebø HC, Sekelja M, et al. Deviations in human gut microbiota: a novel diagnostic test for determining dysbiosis in patients with IBS or IBD. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; **42**: 71–83.
- 33 Luan C, Xie L, Yang X, et al. Dysbiosis of fungal microbiota in the intestinal mucosa of patients with colorectal adenomas. *Sci Rep* 2015; **5**: 7980.
- 34 Ravel J, Blaser MJ, Braun J, et al. Human microbiome science: vision for the future, Bethesda, MD, July 24 to 26, 2013. *Microbiome* 2014; **2**: 16.

Tabulka č. 1:

Příklady onemocnění při kterých byla zaznamenána střevní dysbióza

Nemoci nebo zdravotní problémy spojené s dysbiózou

Obezita

Metabolický syndrom

Nealkoholová steatohepatitida

Nespecifické střevní záněty (Crohnova choroba, ulcerativní kolitida, pouchitida)

Syndrom dráždivého tračníku, funkční onemocnění střev

Ateroskleróza

Diabetes typu 1

Autismus

Alergie

Astma

Celiakie

Převzato z Bäckhed a kol. (2012)

Probiotika *Bacillus* – Mechanismus fungování a použití



Prefesor Simon M Cutting D.Phil
Profesor molekulární mikrobiologie,
School of Biological Sciences, Royal Holloway,
Univerzita v Londýně

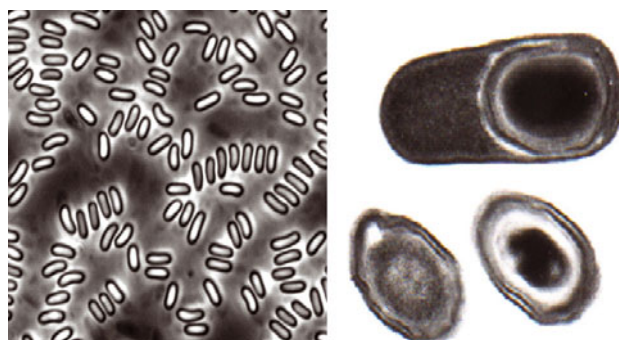
Původci bakteriálních spór jsou používáni jako probiotické přípravky v doplňcích stravy, rovněž jsou registrováni jako léčivo a používáni v krmivech pro zvířata. Jejich tepelná stabilita a schopnost přežít v gastrické bariéře je činí pro výrobce atraktivními při použití v doplňcích stravy a jejich obliba nadále roste. Toto pojetí je často mylně interpretováno, hovoříme pouze o tzv. půdních mikroorganismech, zatímco by bacilli měli být považováni za střevně komenzálních. Tento článek shrnuje současné použití druhů *Bacillus* jako probiotik, jejich bezpečnost a principy jejich fungování.

Bakteriální spóry

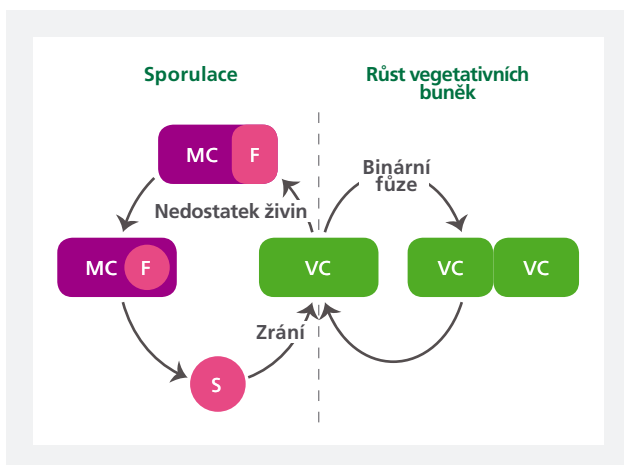
Bakteriální spóry (obr. 1) jsou produkovány v přírodě jako prostředek k přežití v extrémních životních podmínkách umožňující dlouhodobé přežití v podmínkách, které by jinak zahubily vegetativní bakterie¹. Sporulační schopnost je velmi závislá na poklesu živin v bezprostředním okolí živých buněk. Bakterie citlivá na tento stav spouští nevratný program, jehož výsledkem je tvorba spór, která nastává asi za 8 hodin od vzniku této události (obr. 2)².

Podstatná k přežití bakteriálních endospór je jejich struktura, kdy na jádře těchto spór jsou kondenzované a neaktivní chromozomy. Další vrstvy, které obalují endospóry, zahrnují jednu nebo více vrstev bílkovinných materiálů a jsou označovány jako obal spór³. Společně pak slouží jako ochrana spór před UV zářením, extrémní teplotou (většinou až do 80–85 °C), před rozpouštědly, peroxidem vodíku a před enzymy jako je lysozym¹. Spóra je dehydrovaná a metabolicky neaktivní a může zůstat v tomto stavu po neurčitou dobu. Jejich extrémní dlouhověkost byla skutečně prokázána, když byly životaschopné (to je živé) spóry získány z hmyzu zalitým v jantaru, jehož stáří je odhadováno na 28 miliónů let⁴!

Ovšem pokud jsou spóry v prostředí, kde je dostatek živin, dochází k jejich oživení, procesu, který trvá jen několik minut, kdy voda přichází do styku se spórami, dochází k narušení a odstranění obalů spór a přímým důsledkem tohoto procesu je pokračování normálního buněčného růstu⁵.



Obr. 1: Spóry *Bacillus*. V levé části obrázku jsou zralé spóry *Bacillus* viditelné v kontrastně-fázovém mikroskopu. V pravé části obrázku jsou spóry *B. subtilis* ve vysokém rozlišení viditelné elektronovým mikroskopem.



Obr. 2: Sporulační životní cyklus
Schéma znázorňující kontrastní životní cyklus nositelů bakteriálních spór. V podmínkách nedostatku živin dochází při růstu vegetativních buněk (VC – vegetative cell) k sérii morfologických změn, které tvoří forespóry (F) uvnitř mateřských buněk (MC – mother cell) sporangia. Asi po 8 hodinách jsou spóry (S) uvolněny lýzou MC.

Použití kmenů *Bacillus* jako probiotika

Vědecký zájem o druhy *Bacillus* jako probiotika roste v posledních 20 letech a v této době bylo provedeno také několik studií z této oblasti^{6,7,8}. Nejrozsáhlejší výzkum byl prováděn se kmeny *Bacillus subtilis*, *Bacillus clausii*, *Bacillus cereus*, *Bacillus coagulans* a *Bacillus licheniformis*. Spóry těchto kmenů jsou tepelně stabilní, mohou být v sušeném stavu skladovány při pokojových teplotách bez negativního vlivu na jejich životaschopnost.

Další výhodou je, že spóry jsou schopny přežít při nízkých pH gastrické bariéry^{9,10}, na rozdíl od některých druhů *Lactobacillus*¹¹, takže v podstatě mohou být specifikované dávky spór skladovány po neurčitou dobu bez nutnosti chlazení a při jejich konzumaci se dostanou do tenkého střeva nedotčeny. Spóry probiotik jsou velmi často užívány jako doplňky stravy, u zvířat jako zdroje podpory růstu a ingredience vhodné ke konkurenčnímu boji s jinými cizorodými látkami v organismu a konečně v aquakultuře k podpoře růstu a ke zvýšení odolnosti proti chorobám krevet, zejména černých tygřích krevet (*Penaeus monodon*).

Použití kmenů *Bacillus* jako probiotika

Druhy bakterií *Bacillus* jsou často považovány za půdní bakterie, jelikož jejich spóry mohou být opětovně získány z půdy. Pokusy o izolování vegetativních bakterií z půdy jsou ovšem problematictější a ukazuje se pravděpodobnějším, že spóry jsou stvořeny k tomu, aby přežily průchod gastrickou bariérou zvířat, která je pozrou. Tento názor vychází ze studií, které ukazují, že spóry *B.subtilis* mohou dorůst a množit se v tenkém střevě a tak vytvářet podmínky k další sporulaci^{12,13}.

Peristaltika zajišťuje, že spóry jsou z těla odstraňovány spolu se stolicí či výkaly, což má za následek jejich akumulaci v půdě. Přirozené střevní prostředí nositelů spór pomáhá vysvětlit proč lze spóry nalézt ve střevě hmyzu, zvířat i člověka^{9,14,15}. Nedávný výzkum prokázal, že *Bacillus* lze získat za pomoci analýzy biopsie a stolice z trávicího ústrojí člověka^{14,15}. Např. při analýze stolice byly spóry *Bacillus* zjištěny v koncentraci přibližně 10⁴/gram, což je o několik logů více než by se dalo rozumně předpokládat ze samotné přijaté stravy¹⁶.

Již mnoho studií prokázalo, že rozmnožující se spóry mohou vyvolat značnou imunitní reakci v trávicím ústrojí myši a tato stimulace imunity může být skrytou příčinou, proč spóry ovlivňují účinek probiotik¹⁷. Jednou z nejvíce přesvědčivých studií je ta, která zkoumala vliv orálně podávaných bakterií na tvorbu GALT (Gut Associated Lymphoid Tissue – mizních tkání, které chrání naše tělo před proniknutím nežádoucích látek ze střev) u novorozných králíků¹⁸.

Tato studie ukázala, že kmen *B.subtilis* má větší význam než ostatní komensální bakterie na tvorbu GALT. Samozřejmě i jiné prvky, jako např. vylučování antimikrobiálních látek, jako je koagulin, ampicumacin a subtilisin mohou také vytvářet probiotický efekt, zejména tím, že potlačují růst konkurenčních mikrobu a enterických patogenů. Studie, které by potvrdzovaly tento účinek probiotik je trochu složitější nalézt, ale existují. Např. studie na modelu kuřat ukázala, že spóry *B.subtilis* potlačují infekci patogenní *Salmonella enterici*¹⁹, *Clostridium perfringens*¹⁹ a *E.Coli*²⁰. Další studie²¹ prokázala účinek spór *B.subtilis* na potlačení bakterie *Citrobacter rodentium* (model pro patogen cestovatelského průjmu, ETEC).

Interakce *B.subtilis* a střevních a imunitních buněk

Interakce mezi střevními bakteriemi a imunitními buňkami je složitá a doposud ne zcela vysvětlená. Často jsou v těchto vztazích zapojeny obousměrné signální cesty, které ovlivňují chování střevní mikroflóry a také reakce hostitele důležité k udržování střevní homeostázy²².

Bakterie produkují a vylučují množství metabolitů, na které mohou být buňky hostitele citlivé. Příkladem mohou být quorum-sensing molekuly (QSM), vylučované jak gram-pozitivními, tak i gram-negativními organismy a které podporují adaptaci jednotlivých mikrobiálních druhů na přežití v okolním prostředí. QSM jsou v případě gram-pozitivních mikroorganismů a nepeptických molekul bioaktivní peptidy, v případě gram-negativních je to např. acyl-homoserin lakton²³. Jelikož QSM ovlivňují složení bakteriální populace v různých prostředích, je také pravděpodobné, že kontrolují stav bakteriální populace tvořící střevní mikrobiotu²⁴.

In vitro studie *B.subtilis* s buňkami Caco-2 (buňky podobné střevním buňkám člověka) ukázala, že QSM pentapeptid ERGMT, známý jako CSF (competence and sporulation factor), spouští syntézu proteinů teplotního šoku (heat shock protein – Hsp)²⁴. Indukce této skupiny proteinů může hrát svou úlohu v prevenci před oxidanty spuštěným poškozením střevních epiteliálních buněk a při ztrátě funkce ochranné bariéry epiteliálních buněk.

CSF se dostává do buněk střevního epitelu pomocí transporteru buněčné membrány, organického kation transporteru izotypu 2 (OCTN2)²⁴. Tato elegantní studie²⁴ prokázala, že supernatant divokého typu kmene *B.subtilis* přidaný k buňkám Caco-2 indukuje syntézu proteinů tepelného šoku Hsp27 a Hsp70. Izogenní *phrC* mutant kmene *B.subtilis* neschopný produkovat CSF neindukoval tepelný šok, ten byl indukován syntetickým CSF pentapeptidem.

Schopnost střevních buněk rozpoznat, ztotožnit a reagovat na molekuly *B.subtilis* je důležitým zjištěním, které osvětluje existenci vzájemné komunikace mezi bakteriálními druhy a hostitelem. Jelikož je CSF produkován během vegetativního růstu a jelikož jsou vegetativní buňky *B.subtilis* velmi citlivé na gastrické podmínky¹⁴, nastávají interakce mezi CSF

a epiteliálními buňkami s největší pravděpodobností poté co strávené spóry dozrávají ve střevech.

Ve studii, která se prováděla na králících se také prokázalo, že kombinace *B.subtilis* a *Bacteroides fragilis* vyvolává interakci se střevními imunitními buňkami, což přispívá k vývoji GALT a k tvorbě pre-imunitních protilátek¹⁸. Slepá střeva těchto zvířat byla při narození podvázána, aby se zabránilo kolonizaci bakteriemi a tak byla tato zvířata bezmikrobiální. Ačkoliv byly cévy nedotčené a nebyl omezen pohyb lymfocytů, nevykazovala slepá střeva těchto zvířat rozrůstání folikul B buněk. Poté byly chirurgicky zavedeny bakterie do dutiny bezmikrobiálních apendixů a po třech týdnech byla provedena imunohistologická analýza k ověření vývoje GALT¹⁸.

V tomto vzorku bylo zkoumáno šest bakteriálních druhů a to buď samostatně nebo ve vzájemné kombinaci. Zatímco kmeny *Bacter fragilis*, *Clostridium subterminale*, *B.licheniformis*, *Bacillus pumilus* a *Staphylococcus epidermis* samostatně neindukovaly vývoj GALT u žádného z šesti králíků, *B.subtilis* samostatně podpořil vznik GALT u třech z osmi králíků. Za zmínku stojí, že ne všichni původci spór, kteří byli zkoumáni v této studii měli účinek podobný tomu, který byl pozorován u *B.subtilis*. Navíc, když byl *B.subtilis* zaveden společně s *Bacter fragilis* do apendixů bezmikrobiálních zvířat, byl pozorován vývoj GALT u všech osmi králíků v této studii¹⁸.

Stejný experiment byl proveden také s mutanty *B.subtilis* narušenými stresovými reakcemi, pohybem bičíků, tvorbou biofilmu nebo sporulací¹⁸.

Pouze mutanti neschopní sporulace neindukovali vývoj GALT což naznačuje, že sporulace nebo možné molekuly produkované a vylučované během sporulace byly nezbytné pro interakci s GALT hostitele. Jak již bylo dříve zmíněno, pro interakci CSF epiteliálních buněk je důležité, že sporulující buňky musí mít svůj původ ve strávených spórách, které uzrávají v horní části trávicího ústrojí a které sporulují v nižších částech tohoto ústrojí.

Jiné studie ukázaly rozdílné aspekty interakce *B.subtilis* s imunitními buňkami střev. Studie, kterou prováděl kolektiv prof. Duca²⁵ zjistil, že inbrední myši, kterým byl podáván čistý preparát spór *B.subtilis* vykazovaly spóry specifické sIgA a systemické IgC reakce, což ukazuje, že spóry samy jsou imunogenní, přinejmenším

pokud jsou podávány ve vysokých dávkách. Jiná studie spór *B.subtilis* var. *Natto* demonstrovala růst buněk střevních klků u kuřat²⁶.

Pozdější studie srovnávala účinky strávených spór tří rozdílných druhů *Bacillus* na GALT myši. Všechny tři druhy, *B.subtilis*, *B.licheniformis* a *Bacillus flexus* vykazovaly schopnost podporovat aktivní rozmnožování lymfocytů uvnitř Peyerových plátů a schopnost produkovat cytokiny v mesenterických mizních uzlinách (MLN – mesentric lymph node) (IL-1 α , IL-5, IL-6, IFN- γ a TNF- α) a ve slezině (IFN- γ a TNF- α)²⁷. Tatáž studie prokázala, že *B.subtilis* se vzájemně ovlivňuje s Toll-like receptory (TLR – receptory podobné genu Toll). Obzvláště vegetativní buňky *B.subtilis* vykazovaly schopnost regulovat expresi TLR2 a TLR4 známé tím, že rozpoznají molekulární komponenty gram pozitivních bakterií, jako jsou lipoproteiny a lipotechoová kyselina²⁷.

Schopnost interakce buněk a spór *B.subtilis* s buňkami střevního epitelu a stimulace GALT, společně s absencí jakékoliv známky toxicity jak *in vitro* tak *in vivo* naznačují, že *B.subtilis* může mít pozitivní účinek na posílení imunitního systému a možná hlavní zacílení na adaptivní imunitní reakce.

Na spóry specifické imunitní reakce

Spóry samotné vyvolávají specifické IgC reakce pokud jsou podávány myším mukosálně (nosní a orální cestou). Úroveň reakce proti spórám je relativně docela nízká a vysvětluje se tak, že savec jako hostitel je nepovažuje za cizí látky. Je také možné, že pozorované reakce vyplývají z velkých dávek spór podávaných opakovaně. Je zajímavé, že spóry nejsou rozpoznány dvěma základními Toll-like receptory TLR2 a TLR4, které rozpoznávají živé, vegetativní bakterie včetně *B.subtilis*²⁷.

V nepublikované studii (Huang a Cutting) bylo zjištěno, že žádný z receptorů TLR nerozpoznal spóry. Jednou z možností je, že spóry mohou být rozpoznány doposud neznámými molekulami PRR (pattern recognition receptor). V každém případě se zdá, že spóry nejsou v nijak významné interakci s B buňkami ačkoliv histopatologické studie přinášejí poměrně významné důkazy proliferace lymfoidních folikulů. To není ale případ T buněk, kde dostatečné dávky spór stimulují produkci IFN- γ a jiných prostředníků buněčných reakcí²⁷.

Další použití

Jedním z dalších zajímavých zjištění nedávno zveřejněných bylo použití *B.subtilis* se zaměřením na potlačení infekce *C.difficile*²⁸. Jiná studie prováděná v Belgii zase prokázala, že *Bacillus amyloliquefaciens* je rovněž schopen potlačit infekci *C.difficile*²⁹. I když jsou tyto studie teprve počátkem daného výzkumu, prokazují již přínos bakterií *Bacillus* v kontrolování této hospitalizaci vyžadující infekce, která si jen ve Velké Británii ročně vyžádá téměř 3000 životů³⁰. Je zajímavé, že kontrola této choroby se odvrací od metody fekální transplantace mikrobioty (FMT) a zaměřuje se na obnovu střevní mikroflóry³¹. Jinými slovy, k identifikaci specifických mikrobiálních složek střevní mikrobioty, které mohou zabránit osídlení trávicího ústrojí *C.difficile*. Jelikož je *Bacillus* také součástí střevní mikrobioty, existuje rozumný důvod pro další studium tohoto mikroorganismu.

Jiné typy studií zase prokázaly potencionálně preventivní účinek druhů *Bacillus* na takové nemoci jako jsou např. kardiovaskulární choroby (CVD). CVD je rostoucí problém celosvětově a jeden z nutričních přístupů ke snížení rizika této choroby je spojen s tzv. středomořskou stravou, která je bohatá na rajčata³². Rajčata obsahují lykopen a karotenoid a epidemiologické studie spojují stravu bohatou na lykopen se snížením rizika CVD³³. Několik studií ukazuje, že některé druhy *Bacillus* produkují významné množství karotenoidů a tyto karotenoidy jsou ve vysoké biodostupnosti³⁴. Biodostupnost ukazuje jaké množství dané látky je organismem skutečně využito a *Bacillus* je z tohoto pohledu velmi úspěšný. Tato skutečnost má pravděpodobně souvislost s vyjímečnou gastrickou stabilitou karotenoidů *Bacillus*³⁵. Z dlouhodobého hlediska lze předpokládat, že bakterie *Bacillus* bohaté na karotenoidy budou využívány jako nutriční potravina ke snížení rizika vzniku CVD.

Bezpečnost

Dvě bakterie tvořící spóry, *B. anthracis* a *B. cereus*, jsou známy jako lidské patogeny. U první z nich není potřeba dlouhého vysvětlování, zatímco *B. cereus* je třeba zvažovat případ od případu. Bezpečnost druhu *Bacillus* byla rozsáhle zkoumána v mnoha studiích^{8,36} a většina výskytu onemocnění spojených s bakteriemi *Bacillus* je výsledkem oportunních infekcí či chybné diagnózy. V současné době se provádí s různými kmeny

jako je *B.subtilis* var. *Natto*³⁷, *B.Indicus*³⁷, *B.coagulans*³⁸, *B.Subtilis* 2335³⁹ a *B.licheniformis* 2336³⁹, extenzivní studie zvířat včetně testování akutní a subchronické toxicity. U žádných z těchto studií se zatím neprojeví žádné vedlejší účinky.

Závěr

Použití bakterií *Bacillus* jako probiotického doplňku stravy se velmi rychle rozšiřuje a rovněž narůstá množství studií demonstrujících imunitní stimulaci, antimikrobiální aktivity a konkurenční boj s patogeny. Hlavní předností těchto produktů je to, že jejich výroba je jednoduchá, tyto výrobky jsou velmi stabilní a navíc je lze zakomponovat do každodenní stravy. Studie ukazují, že tyto bakterie jsou schopny se množit v trávicím ústrojí a potencionálně je lze považovat za dočasné rezidenty. To je velmi důležité, protože z tohoto hlediska nejsou tyto bakterie cizími v trávicím ústrojí a žijí v symbiotickém vztahu se svým hostitelem.

O autorovi:

Profesor Simon M. Cutting D.Phil

Profesor Cutting získal titul D.Phil na univerzitě v Oxfordu v roce 1986. Jeho práce zkoumaly vegetativní rozmnožování bakteriálních spór (*Bacillus*) a pracoval pod vedením profesora Joela Mandelstama. Poté strávil 6 let na univerzitě v Harvardu, kde absolvoval doktorandské studium a opět pracoval na genetice spór *Bacillus*. Jeho první akademická pozice byla na univerzitě Pennsylvania Medical School ve Philadelphii. V roce 1996 se vrátil do Velké Británie a získal místo na Royal Holloway University v Londýně, konkrétně na katedře biologických věd. V současnosti vede skupinu vědců pracující na rekombinaci vakcín (TB, chřipka), na probiotických *Bacillus* a nanobiotechnologiích. Mimo vědecké kruhy publikoval také mnoho prací z oblasti historie a literatury. Současně také tráví mnoho času ve Vietnamu, kde se podílí na výchově vietnamských studentů. Žije trvale ve Windsoru, Berkshire.

Reference:

- 1 Nicholson WJ, Munakata N, Horneck G, Melosh HJ, Setlow P. 2000. Resistance of *Bacillus* endospores to extreme terrestrial and extraterrestrial environments. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. **64**: 548-572.
- 2 Errington J. 2003. Regulation of endospore formation in *B. subtilis*. *Nature Reviews Microbiol*. **1**: 117-126.
- 3 Henriques AO, Moran CP Jr. 2007. Structure, assembly, and function of the spore surface layers. *Annu Rev Microbiol*. **61**: 555-588.
- 4 Cano RJ, Borucki M. 1995. Revival and identification of bacterial spores in 25- to 40-million-year-old Dominican amber. *Science*. **268**: 1060-1064.
- 5 Moir A. 2006. How do spores germinate? *J Appl Microbiol*. **101**: 526-530.
- 6 Hong HA, Duc le H, Cutting SM. 2005. The use of bacterial spore formers as probiotics. *FEMS Microbiol Rev*. **29**: 813-835.
- 7 Mazza P. 1994. The use of *B. subtilis* as an anti-diarrhoeal microorganism. *Bollettino Chimico Farmaceutico*. **133**: 3-18.
- 8 Sanders ME, Morelli L, Tompkins TA. 2003. Sporeformers as human probiotics: *Bacillus*, *Sporolactobacillus* and *Brevibacillus*. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*. **2**: 101-110.
- 9 Barbosa TM, Serra CR, La Ragione RM, Woodward MJ, Henriques AO. 2005. Screening for *Bacillus* isolates in the broiler GI tract. *Applied and Environmental Microbiol*. **71**: 968-978.
- 10 Spinosa MR, Braccini T, Ricca E, De Felice M, Morelli L, Pozzi G, Oggioni MR. 2000. On the fate of ingested *Bacillus* spores. *Research in Microbiol*. **151**: 361-368.
- 11 Tuohy KM, Pinart-Gilberga M, Jones M, Hoyle L, McCartney AL, Gibson GR. 2007. Survivability of a probiotic *Lactobacillus casei* in the gastrointestinal tract of healthy human volunteers and its impact on the faecal microflora. *J Appl Microbiol*. **102**: 1026-1032.
- 12 Hoa TT, Duc LH, Isticato R, Baccigalupi L, Ricca E, Van PH, Cutting SM. 2001. Fate & dissemination of *B. subtilis* spores in a murine model. *Appl Env Microbiol*. **67**: 3819-3823.
- 13 Tam NK, Uyen NQ, Hong HA, Duc le H, Hoa TT, Serra CR, Henriques AO, Cutting SM. 2006. The intestinal life cycle of *B. subtilis* & close relatives. *J Bacteriol*. **188**: 2692-2700.
- 14 Fakhry S, Sorrentini I, Ricca E, De Felice M, Baccigalupi L. 2008. Characterization of spore forming *Bacilli* isolated from the human GI tract. *J Appl Microbiol*. **105**: 2178-2186.

- 15 Hong HA, Khaneja R, Tam NM, Cazzato A, Tan S, Urdaci M, Brisson A, Gasbarrini A, Barnes I, Cutting SM. 2009. *B. subtilis* isolated from the human gastrointestinal tract. *Res Microbiol.* **160**: 134-143.
- 16 Hong HA, To E, Fakhry S, Baccigalupi L, Ricca E, Cutting SM. 2009. Defining the natural habitat of *Bacillus* spore-formers. *Res Microbiol.* **160**: 375-9
- 17 Hong AH, Duc HL, Cutting SM. 2002. Immunogenicity and intracellular fate of *B. subtilis* spores. *Microbiology.* **22**: 1873-85
- 18 Rhee KJ, Sethupathi P, Driks A, Lanning DK, Knight KL. 2004. Role of commensal bacteria in development of gut-associated lymphoid tissues and preimmune antibody repertoire. *J of Immunology.* **172**: 1118-1124.
- 19 La Ragione RM, Woodward MJ. 2003. Competitive exclusion by *B. subtilis* spores of *Salmonella* enterica serotype Enteritidis and *Clostridium perfringens* in young chickens. *Veterinary Microbiol.* **94**: 245-256.
- 20 La Ragione RM, Casula G, Cutting SM, Woodward M. 2001. *B. subtilis* spores competitively exclude *Escherichia coli* 070:K80 in poultry. *Veterinary Microbiol.* **79**: 133-142.
- 21 D'Arienzo R, Maurano F, Mazzarella G, Luongo D, Stefanile R, Ricca E, Rossi M. 2006. *B. subtilis* spores reduce susceptibility to *Citrobacter rodentium*-mediated enteropathy in a mouse model. *Res Microbiol.* **157**: 891-897.
- 22 Rakoff-Nahoum S, Medzhitov R. 2006. Role of the innate immune system and host-commensal mutualism. *Curr Top Microbiol Immunol.* **308**: 1-18.
- 23 Bassler BL, Losick R. 2006. Bacterially speaking. *Cell.* **125**: 237-246.
- 24 Fujiya M, Musch MW, Nakagawa Y, Hu S, Alverdy J, Kohgo Y, Schneewind O, Jabri B, Chang EB. 2007. The *B. subtilis* quorum-sensing molecule CSF contributes to intestinal homeostasis via OCTN2, a host cell membrane transporter. *Cell Host Microbe.* **1**: 299-308.
- 25 Duc LH, Hong HA, Fairweather N, Ricca E, Cutting SM. 2003. Bacterial spores as vaccine vehicles. *Infection and Immunity.* **71**: 2810-2818.
- 26 Hosoi T, Hirose R, Saegusa S, Ametani A, Kiuchi K, Kaminogawa S. 2003. Cytokine responses of human intestinal epithelial-like Caco-2 cells to the nonpathogenic bacterium *B. subtilis* (natto). *Int J Food Microbiol.* **82**: 255-264.
- 27 Huang JM, La Ragione RM, Nunez A, Cutting, SM. 2008. Immunostimulatory activity of *Bacillus* spores. *FEMS Immunol Med Microbiol.* **53**: 195-203.
- 28 Colenutt C, Cutting SM (2014) Use of *Bacillus subtilis* PXN21 spores for suppression of *Clostridium difficile* infection symptoms in a murine model. *FEMS microbiology letters* **358**: 154-161
- 29 Geeraerts S, Ducatelle R, Haesebrouck F, Van Immerseel F (2015) *Bacillus amyloliquefaciens* as prophylactic treatment for *Clostridium difficile*-associated disease in a mouse model. *Journal of gastroenterology and hepatology* **30**: 1275-1280
30. HPA. (2009) *Clostridium difficile* infection: How to deal with the problem. Health Protection Agency, p. 130.
31. Lawley TD, Clare S, Walker AW, Stares MD, Connor TR, Raisen C, Goulding D, Rad R, Schreiber F, Brandt C, Deakin LJ, Pickard DJ, Duncan SH, Flint HJ, Clark TG, Parkhill J, Dougan G (2012) Targeted restoration of the intestinal microbiota with a simple, defined bacteriotherapy resolves relapsing *Clostridium difficile* disease in mice. *PLoS pathogens* **8**: e1002995
32. Rao AV, Rao LG (2007) Carotenoids and human health. *Pharmacological research : the official journal of the Italian Pharmacological Society* **55**: 207-216
33. Voutilainen S, Nurmi T, Mursu J, Rissanen TH (2006) Carotenoids and cardiovascular health. *The American journal of clinical nutrition* **83**: 1265-1271
34. Sy C, Gleize B, Chamot S, Dangles O, Carlin F, Caris Veyrat C, Borel B (2013b) Glycosyl carotenoids from marine spore-forming *Bacillus* sp. strains are readily bioaccessible and bioavailable. *Food Research International* **51**: 914-923
35. Sy C, Caris-Veyrat C, Dufour C, Boutaleb M, Borel P, Dangles O (2013a) Inhibition of iron-induced lipid peroxidation by newly identified bacterial carotenoids in model gastric conditions: comparison with common carotenoids. *Food & function* **4**: 698-712
- 36 Logan NA. 2004. Safety of aerobic endospore-forming bacteria. In *Bacterial spore formers: probiotics and emerging applications*, pp. 93-106. Edited by E. Ricca, A. O. Henriques & S. M. Cutting. Norfolk, UK: Horizon Bioscience.
- 37 Hong HA, Huang JM, Khaneja R, Hiep LV, Urdaci MC, Cutting SM. 2008. The safety of *B. subtilis* and *B. indicus* as food probiotics. *J of Applied Microbiol.* **105**: 510-520.
- 38 Endres JR, Clewell A, Jade KA, Farber T, Hauswirth J, Schauss AG. 2009. Safety assessment of a proprietary preparation of a novel Probiotic, *B. coagulans*, as a food ingredient. *Food Chem Toxicol.* **47**(2): 1231-8.
- 39 Sorokulova IB, Pinchuk IV, Denayrolles M, Osipova IG, Huang JM, Cutting SM, Urdaci MC. 2008. The safety of two *Bacillus* probiotic strains for human use. *Dig Dis Sci.* **53**: 954-963.

Probiotika pro zdraví střev



Peter Cartwright, Msc. MA (aktualizováno M. R. Joshim)
Specialista na lidskou mikrobiotu
Probiotics Internatinal Ltd.

Úvod

V několika posledních dekáдах můžeme vidět rostoucí zájem o alternativní terapeutické postupy jak u běžné, tak u odborné veřejnosti, hledání přírodnějších možností při léčbě různých nemocí s menším množstvím vedlejších účinků a klinických komplikací. Není překvapením, že výzkum probiotik, lidského mikrobiomu a vztahu mezi člověkem a mikroby jenom odráží tento rostoucí trend s velkou finanční a vědeckou podporou v této oblasti.

Probiotika jsou definována jako „živé mikroorganismy, které, pokud jsou podávány v přiměřeném množství, přispívají ke zdraví hostitele“. Jelikož narůstá množství studií, které se zabývají mechanismem fungování probiotik, jejich účinkem na metabolické procesy a dokonce účinkem probiotik na rozvoj mozku a na duševní zdraví člověka, není divu, že rozdíl mezi přírodními doplňky a farmaceutickými léky se neustále zmenšuje. Stále častěji se začíná používat termín farmabiotika, který vyjadřuje poznání, že mikrobi mají významný terapeutický potenciál a jsou skutečně již dnes přítomni v klinickém prostředí.

Probíhající výzkum se zaměřuje na řadu oblastí jako je alergie, autoimunitní onemocnění, duševní zdraví, odrážející obrovský vliv, který má mikrobiota na celý náš organismus. Nicméně tradičně jsou probiotika spojována s problémy zažívacího ústrojí. Obecně se uznává, že probiotika zlepšují zdravotní stav trávicího ústrojí, ale jaké jsou důkazy jejich účinku při specifických problémech?

Tento článek popisuje devět zdravotních problémů, na jejichž zlepšení mohou mít vliv probiotika a to v pořadí síly jednotlivých důkazů s tím, že první je ten, u kterého jsou důkazy nejprůkaznější.

Infekční průjem

Infekční průjem je narušení střevního prostředí patogenními mikroby. Jednou z reakcí organismu na tuto infekci je snaha vyplavit mikroby ze střev. Projevuje se to stahováním tekutin z celého těla do střev a zvýšenou kontrakcí střevního svalstva. S větším množstvím vody ve střevech a s tím, že se obsah střev pohybuje rychleji, pociťuje člověk pohyb tekutého střevního obsahu a křeče v břiše jak se svalstvo střev napíná proti tekutině.

V rozvinutých zemích je infekční průjem díky zlepšení hygienických podmínek mnohem méně častějším jevem, než tomu bylo dříve. Pokud se objeví, většinou se ho podaří zvládnout během tří až čtyř dnů a proto pro většinu lidí v rozvinutých zemích není již infekční průjem větší problém. Je to víceméně nepříjemná záležitost, obzvláště pokud nás potká na dovolené. Infekční průjem ovšem může být vážnější problém pro zranitelnější jedince, včetně kojenců, starších lidí a hospitalizovaných pacientů.

Malé děti jsou náchylnější na dehydrataci při ztrátě tekutin z důvodu průjmu a proto je důležité podávat těmto dětem rehydratační roztok. Svůj význam má také podávání probiotik, protože urychlují rekonvalescenci při virových i bakteriálních infekcích.

Bylo provedeno více než 25 randomizovaných placebem kontrolovaných studií zabývajících se problémem infekčních průjmů, většinou u dětí. Téměř všechny studie prokázaly pozitivní přínos probiotik. Trvání průjmů se v průměru snížilo o 31 hodin.

Nekrotizující enterokolitida (NEK)

Jedná se o střevní problém, který postihuje asi 10% kojenců s velmi nízkou porodní hmotností. Je to nebezpečný problém, protože míra úmrtnosti dosahuje až 20% postižených kojenců. Bylo provedeno devět randomizovaných placebem kontrolovaných studií zahrnujících 1400 předčasně narozených kojenců a v každé z těchto studií byla významně nižší míra NEK u těch kojenců, kteří konzumovali probiotika. V průměru byla tato míra výskytu o 75% nižší než ve skupině kojenců, která probiotika nadostávala. Meta-analýza provedená v roce 2015 zkoumala 20 randomizovaných placebem kontrolovaných studií zahrnující téměř 6000 předčasně narozených kojenců a zjistila, že užívání probiotických přípravků u předčasně narozených dětí s nízkou porodní hmotností je spojeno s významným snížením rizika NEK a celkové mortality¹.

Laktózová intolerance

Termín „laktózová intolerance“ se vztahuje k neschopnosti některých dospělých lidí trávit cukr laktózu, který se nachází v mléce. Laktóza je trávena enzymem laktázou a pokud organismus produkuje příliš málo laktázy způsobuje nestrávená laktóza střevní potíže.

Většina světové dospělé populace má laktózovou intoleranci, ačkoliv většinou je schopna strávit menší množství mléka (až 25 gramů denně) bez větších potíží. Větší množství než 25 g může způsobit nadměrnou plynatost, nadýmání, průjem a křeče. V závažnějších případech dochází také ke zvracení a nevolnosti.

Nadměrná tvorba plynů je pravděpodobně způsobena rezidentní střevní mikroflórou fermentující laktózu. Průjem může být způsoben osmotickou reakcí na laktózu, vedoucí k udržování nadměrného obsahu tekutin ve stolici.

Množství studií prokázalo lepší trávení laktózy a menší nadýmání u lidí s laktózovou intolerancí, kteří preferovali živý jogurt před mlékem. Došlo ke snížení příznaků až o 66%.

Tou příčinou proč jogurt pomáhá je, že dvě bakterie, které mění mléko na jogurt, a sice *Lactobacillus bulgaricus* a *Streptococcus thermophilus*, produkují významné množství enzymu laktázy. Tyto bakterie jsou schopny trávit laktózu v živém jogurtu, ale navíc pokračují v tomto trávení i v tenkém střevě po konzumaci jogurtu. Navíc se jogurt pohybuje ve střevech pomaleji než mléko a tudíž má enzym laktáza více času na to, aby strávil cukr laktózu.

Ke snížení laktózové intolerance mohou pomoci i lyofilizované probiotické přípravky s obsahem jogurtových bakterií.

Průjmy spojené s užíváním antibiotik

Přesto, že antibiotika mají svou nezastupitelnou úlohu v léčbě bakteriálních infekcí již od druhé světové války a zachránila spousty životů, mají rovněž své stinné stránky. Jednou z nich je tendence podporovat nárůst rezistentních bakteriálních kmenů a tak snižovat účinnost antibiotik. Jiným negativem antibiotik je také jejich tendence narušovat střevní mikroflóru, čímž se člověk stává náchylnějším na patogenní infekce.

Takové střevní infekce obvykle vedou k průjmům a jsou označovány jako „průjmy spojené s užíváním antibiotik (angl. antibiotic-associated diarrhoea – AAD)“. Asi 20% pacientů, kterým jsou předepsána antibiotika má problémy s následnými průjmy. Většina těchto infekcí má jen mírný průběh, ale někdy bývají tyto stavy i závažnější. Asi pětinu případů AAD má na svědomí mikrobiální patogen *Clostridium difficile*. Může být poměrně obtížné se tohoto patogenu zbavit, protože může vytvářet spóry, které jsou nečinné a k jejich opětovnému růstu dochází až v pozdějším období. Infekce *Clostridium difficile* může také způsobit vážný zdravotní problém známý jako pseudomembranózní kolitida.

Bylo provedeno množství studií, které se zabývaly preventivním účinkem probiotik na AAD, ačkoliv ne všechny prokázaly jejich účinnost. V úspěšných studiích byla probiotika užívána spolu s antibiotiky a ještě alespoň jeden týden po ukončení antibiotické léčby. V těchto studiích vykazovala probiotika snížení rizika vzniku AAD až o 66%. Pokud vezmeme do úvahy všechny důkazy a závěry provedených studií, máme velmi silné podklady pro doporučení užívat probiotika jako prevenci před AAD. Tento závěr podpořila i meta-analýza z roku 2011 provedená kolektivem Dr. Hempela, která

analyzovala 82 klinických studií s touto specifickou indikací².

Ulcerózní kolitida

Ulcerózní kolitida (UK) je chronické onemocnění postihující tlusté střevo, obzvláště esovitou kličku a rektum. Vyznačuje se přetrvávajícím zánětem sliznice střevní stěny vedoucím k tvorbě vředů (otevřené rány). Mezi příznaky patří silné průjemy a falešné nutkání na stolici. Občas se ve stolici vyskytuje krev, hlen a hnis. Mohou se také objevovat křečovitě bolesti v podbříšku, únava a zvýšená teplota.

V ČR trpí tímto onemocněním asi 45 pacientů na 100 000 obyvatel. Většinou se projeví na počátku dospívání, ale může propuknout prakticky v jakémkoliv věku. Nejedná se o infekční onemocnění. V závažných případech může nastat i nutnost chirurgického odstranění celého tlustého střeva.

Obvykle jsou během této nemoci období, kdy se příznaky neprojevují. Cílem léčby je mít pod kontrolou aktivní období nemoci a prodlužovat maximálně dobu po kterou je choroba v remisi. Většinou se předepisují nemocným protizánětlivé léky, ale v této oblasti je ještě dost velký prostor pro zlepšování.

Jako podpora standardní léčby se uvažuje i o probiotických a bylo zjištěno, že mikroorganismy žijící na stěnách střev (mukóze) pacientů s UK jsou odlišné od těch, které se vyskytují v této části těla u zdravých jedinců. Střevní mikroflóra lidí s UK obsahovala méně laktobacilů a bifidobakterií (což jsou probiotické bakterie), naopak obsahovala více patogeních kmenů *E.coli*.

Bylo provedeno 8 randomizovaných placebem kontrolovaných studií s pacienty s UK a u 7 z nich bylo zaznamenáno signifikantní zlepšení. V těchto sedmi úspěšných studiích bylo prokázáno, že probiotika prodloužila období remise nebo významně snížila aktivní onemocnění.

Syndrom dráždivého tračníku

Syndrom dráždivého tračníku (angl. Irritable Bowel Syndrom – IBS) je poměrně často se vyskytující záležitost postihující 10–15% populace. Stejně jako UK postihuje tlusté střevo, ale na rozdíl od UK nedochází k poškození střevních stěn. Jeho příčina je neznámá a mezi příznaky patří: změna fungování střev (průjem

nebo zácpa), nadýmání, plynatost, bolesti břicha, které povolí s odchodem větrů nebo stolice.

Léčba IBS je velmi často neúspěšná, ačkoliv někdy pomohou změny ve složení stravy. Jedna z hypotéz o příčině je, že lidé s IBS trpí mírným zánětem střev, který má pravděpodobný původ v návalu mikrobiální infekce ve střevech. A ten činí střevo „hyper-senzitivním“.

Lze předpokládat, že střevní infekce, kterou náš imunitní systém sice překonal, vyvolává reziduální účinek. Je to jako když imunitní systém nezlikvidoval úplně patogen způsobující zánět. Toto vysvětlení podporují také statistiky prokazující, že 25–30% pacientů s IBS prodělalo akutní infekční průjem před tím, než se u nich projevil IBS. Tito pacienti také mnohem častěji trpí tzv. „propustným střevem“, čímž různí mikrobi mnohem snadněji pronikají přes střevní stěnu a dále. Není proto překvapující, že lze u post infekčních IBS pacientů zjistit větší množství lymfocytů (imunitních buněk) v mukóze střeva, což ukazuje na probíhající zánětlivý proces.

Studie využívající probiotika vykazují smíšené výsledky při řešení problémů s IBS, ovšem právě ty nejčerstvější jsou pozitivní. Ve studiích, které byly prováděny v posledním období, se prokázalo významné snížení příznaků, obzvláště nadýmání a plynatosti. V jedné z těchto studií se např. projevil pozitivní účinek kmeny *Bifidobacterium infantis*, zatímco jiné kmeny, jako např. *Lactobacillus salivarius*, vykazovaly jen malé či žádné změny příznaků. Ukazuje se tedy, že ne všechny probiotické kmeny mohou pomáhat při IBS. Meta-analýza z roku 2014 (Didari a kol.) hodnotila 15 velmi kvalitních klinických studií, které se zaměřily na probiotika a jejich použití u IBS³. V této meta-analýze se posuzoval stav 1793 pacientů a dospělo se k závěru, že probiotika jsou schopna redukovat bolesti a závažnost příznaků. Došlo také ke zlepšení stavu ostatních příznaků a celkově lze výsledky interpretovat tak, že probiotika mají pozitivní účinek na IBS pacienty ve srovnání s placebem.

Gastritida a žaludeční vředy

Helicobacter pylori je bakterie, která způsobuje gastritidu, což je zánět vnitřní epitelové vrstvy žaludku. Tato infekce je velmi častá a infikována je téměř polovina světové populace. V rozvinutých zemích je infikováno asi 20% populace mladší 30 let a asi polovina starších 60 let.

Naprostá většina takto infikovaných jedinců (asi 85%) nepocituje žádné příznaky a nejsou si vůbec vědomi, že jsou takto infikováni. Mezi příznaky gastritidy patří bolesti břicha, nevolnost a zvracení.

Standardní léčba eradikace *H. pylori* sestává ze současného podávání tří medikamentů. Potřeba podávat zároveň tři léky naznačuje, jak obtížné je zbavit se této infekce. Dva z těchto léků jsou antibiotika a stále častěji se ukazuje, že jsou kmeny *Helicobacter*, které jsou již na tato antibiotika rezistentní. V takových případech se přidávají další antibiotika, čímž se zvýší počet léků současně podávaných na čtyři.

Protože se jedná o vícemedikamentní léčbu, je taková léčba velmi drahá a asi v 10% případů je neúspěšná. Velmi častými jsou také vedlejší účinky jako průjem, nevolnost, zvracení a narušení chuťových vjemů.

Zkoušela se také probiotika, ovšem v eradikaci *H.pylori* nebyla úspěšná.

Některé studie ovšem prokázaly, že pokud jsou probiotika užívána jako doplněk standardní léčby, míra eradikace je vyšší než u samotné klasické léčby. Navíc se snížil výskyt vedlejších účinků na polovinu. Tyto výsledky potvrdila nedávno publikovaná meta-analýza, která zkoumala 14 velmi kvalitních klinických studií s celkovým počtem 2259 pacientů⁴.

Zácpa

Zácpa je nepravidelné a obtížné vyprazdňování ztvrdlé stolice. Podle výzkumů z vyspělých zemí trpí tímto problémem asi 15% poulace. Ve větší míře postihuje ženy. Zácpa není jen nepříjemným problémem, způsobujícím jakési nepohodlí, ale namáhavé vyprazdňování může vytvářet tlak na oblast análního otvoru s potenciálními negativními následky, jako jsou hemoroidy.

Hlavní příčinou vzniku zácpy je nedostatek vlákniny v potravě. Dalšími faktory mohou být nedostatek pohybu, užívání některých léků, jako jsou např. antidepresiva.

Hlavní při snaze zmírnit příznaky zácpy by mělo být zvýšení příjmů vlákniny ve stravě, měli bychom konzumovat více zeleniny a ovoce, celozrnného pečiva a celozrnných cereálií. Jedinou stinnou stránkou potrawy s vysokým obsahem vlákniny je, že občas způsobuje nepříjemné nadýmání a plynatost, tedy tvorbu nad-

měrného množství plynů produkovaného některými bakteriemi střevní mikroflóry.

U malé části populace nemusí ani strava s vysokým obsahem vlákniny problém plně vyřešit. V takových případech existuje řada léků, které mají projímavý účinek, ovšem projímadla by neměla být užívána dlouhodobě, protože mohou přispívat k oslabení přirozených kontrakcí svalstva střev. Někdy dochází i ke kuriózním situacím, jako např. při užívání nesteroidních protizánětlivých léků, které mají tišit bolest, ovšem často způsobují zácpu a tím i bolesti břicha.

Existuje několik studií, které prokazují, že probiotika mají pozitivní účinek při řešení problémů se zácpou. V těchto studiích došlo ke zlepšení ukazatele frekvence stolice za týden v rozsahu od 20 do 50%.

Kolorektální karcinom

Jednou z částí těla, která je nejčastěji postižena rakovinou, je tlusté střevo, obzvláště poslední část střeva a rektum. Příčina kolorektálního karcinomu není úplně jasná, ačkoliv jednou z příčin může být i naše strava. Také střevní mikroflóra může sehrávat svou roli. Zjistilo se, že směs bakterií ve stolici lidí s vysokým rizikem kolorektálního karcinomu je jiná než u lidí s nízkou mírou tohoto rizika.

Některé druhy bakterií ve střevní mikroflóře přeměňují látky na molekuly způsobující rakovinu. Dochází k tomu s pomocí určitých enzymů. V laboratorních experimentech bylo prokázáno, že probiotika snižují tvorbu těchto škodlivých enzymů.

Zvířatům s vysokou mírou rizika vzniku kolorektálního karcinomu byla podávána probiotika a vědci zkoumali možnost vzniku tumoru nebo časné příznaky poškození střevní sliznice (aberrant crypt foci – ACF). Bylo provedeno deset takových studií na zvířatech a všechny prokázaly ochranný účinek probiotik s tím, že bylo zjištěno téměř 50% snížení výskytu ACF.

Jedna studie provedena na lidech zkoumala účinek probiotik na pacienty, kteří měli rakovinu tlustého střeva a nebo u nichž byly odstraněny maligní polypy. Po dobu 12 týdnů dostávali tito pacienti směs probiotik a prebiotik, byly jim odebírány vzorky krve. U probiotické skupiny byl pozorován úbytek látek, které jsou markery rizika vzniku rakoviny.

Závěr

Používání probiotik pro udržování zdraví střev a při specifických problémech je podpořeno řadou významných studií. Nicméně je třeba zdůraznit, že probiotika jako taková nemají stejné vlastnosti a závěry výzkumu nelze jednoduše aplikovat na všechny probiotické výrobky. Výzkum probiotik v této oblasti bude narůstat a je velmi pravděpodobné, že v následujících několika

málo letech zde bude přinejmenším jeden výrobek, který získá zdravotní tvrzení od EFSA či získá povolení jako léčivo a tím se celá část tohoto průmyslového odvětví posune značně kupředu. Máme k dispozici značnou databázi různých studií o vlivu probiotik na zdraví střev, ovšem jejich potenciál je mnohem větší a další oblasti se budou teprve zkoumat s tím, jak se nám bude dařit rozkrývat složitou a spletitou síť vztahů našeho těla s mikroby.

Informace z tohoto článku jsou shrnuty v následující tabulce

	Pozitivní studie	Jak významné jsou výsledky?	Průměrný přínos	Další komentář
Infekční průjem	> 25 ⁽⁵⁾	Velmi významné, téměř všechny studie pozitivní ⁶ . 2000 účastníků	Doba trvání průjmu se zkrátila o 31 hodin ⁷ .	Většina studií na dětech. Redukována jak virová, tak i bakteriální infekce.
Nekrotizující enterokolitida (NEK)	9 ⁽⁸⁾	Významné, všechny studie pozitivní. 1400 účastníků.	Laktóza a symptomy redukovány o 75%	Jogurtové bakterie (<i>L.bulgaricus</i> a <i>S. thermophilus</i>) velmi užitečné.
Průjmy spojené s užíváním antibiotik (AAD)	13 ⁽¹⁰⁾	Dobré, i když některé studie neprůkazné.	Snížení AAD o polovinu.	Větší dávky účinnější >5 miliard buněk za den
Ulcerózní kolitida	7 ⁽¹¹⁾	Dobré, jedna studie neúspěšná	Prodloužení remise, ekvivalentní standardní léčbě.	Některé důkazy o redukcí aktivního onemocnění
Syndrom dráždivého tračníku (IBS)	7 ^(5,12)	Směšené výsledky, poslední studie jsou ovšem pozitivní	Redukce symptomů, obzvláště nadýmání a plynatosti.	Potřeba více studií
Gastritida a žaludeční vředy	3 ^(5,13)	Zhruba stejné množství pozitivních a neutrálních studií	Standardní léčba eradikace <i>H.pylori</i> je účinnější	Konzistentně méně vedlejších účinků z léků
Zácpa	5 ⁽¹⁴⁾	Mírné zlepšení	Zvýšení frekvence stolice o 20–50%	Pomáhat mohou také prebiotika.
Kolorektální karcinom	1 ^(15,16)	Redukce některých markerů. Studie na zvířatech pozitivní.	V 10 studiích na zvířatech snížení rizika rakoviny na polovinu.	Prebiotika mohou také pomáhat.

Shrnutí důkazů o účincích probiotik na vybrané střevní problémy.

O autorovi:

Peter Cartwright, Msc. MA

Peter Cartwright má 17letou zkušenost z práce s patientskými a svépomocnými organizacemi, jako zástupce ředitele Národní společnosti pro kolitidy a Crohnovou nemoc, jako ředitel Britské asociace pro léčbu koktavosti a jako národní koordinátor společnosti Self-Help Alliance. Peter má magisterský titul z mikrobiologie, bakalářský titul z biomedicíny a magisterský titul ze sociologie. Je autorem čtyř knih o zdraví střev určených pro laickou veřejnost, včetně Probiotika jako spojenci a Probiotika pro Crohnovu nemoc a kolitidu a měl více než 50 přednášek pro lékaře o probiotikách ve 14 zemích světa.

Reference:

- 1 Lau CS, & Chamberlain RS. Probiotic Administration Can Prevent Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants: A Meta-analysis. *Journal of Pediatric Surgery* 2015.
- 2 Hempel S, Newberry SJ, Maher AR, Wang Z, Miles JN, Shanman R, & Shekelle PG. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2012; **307**:18, 1959-1969.
- 3 Didari T, Mozaffari S, Nikfar S, & Abdollahi M. Effectiveness of probiotics in irritable bowel syndrome: Updated systematic review with meta-analysis. *World journal of gastroenterology: WJG* 2015; **21**:10, 3072.
- 4 Zhu R, Chen K, Zheng YY, Zhang HW, Wang JS, Xia YJ & Guo CY. Meta-analysis of the efficacy of probiotics in Helicobacter pylori eradication therapy. *World journal of gastroenterology: WJG* 2014; **20**:47, 18013.
- 5 Floch MH & Montrose DC. Use of Probiotics in Humans: An Analysis of Literature. *Gastroenterology Clinics of North America* 2004; **34**: 547-570.
- 6 Allen SJ, Okoko B, Martinez E & Gregorio G Dans LF. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003; **4**: CD003048.pub 2.
- 7 Lemberg DA, Ooi CE & Day A.S. Probiotics in paediatric gastrointestinal diseases. *Journal of Paediatrics and Child Health* 2007; **43**: 331-336.
- 8 AlFaleh KM & Bassler D. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008; Issue 1, Art. No.: CD005496.
- 9 De Vrese M, Stegelmann A & Richter B. Probiotics – compensation for lactase insufficiency. *American Journal of Clinical Nutrition* 2001; **73**: 421S-429S.
- 10 Johnston BC, Supina AL, Ospina M. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007; **2**: CD004827.pub2.
- 11 Rioux KP & Fedorak RN. Probiotics in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2006; **40**:260-263.
- 12 Spiller, R. Review article: probiotics and prebiotics in irritable bowel syndrome. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2008; **28**: 385-396.
- 13 Lesbros-Pantoflickova D, Cortesy-Theulaz I & Blum AL. Helicobacter pylori and Probiotics. *The Journal of Nutrition* 2007; **137**: 812S-818S.
- 14 Fernandez-Banares, F. Nutritional care of the patient with constipation. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2006; **20**: 575-587.
- 15 Rafter J, Bennett M, Caderni G, Clune Y, Hughes R, Karlsson PC, Klinder A, O'Riordan M, O'Sullivan GC, Pool-Zobel B, Reckemmer G, Roller M, Rowland I, Salvadori M, Thijs H, Van Loo J, Watzl B, Collins JK. Dietary synbiotics reduce cancer risks in polypectomised and colon cancer patients. *American Journal of Clinical Nutrition* 2006; **85**: 488-496.
- 16 Rowland, I. Probiotics and colorectal cancer risk. *British Journal of Nutrition* 2004; **91**: 805-807.

Probiotika a antibiotika: boj s průjmy, které provázejí užívání antibiotik a s antibiotickou rezistencí



Dr. Alejandro Palacios

PhD, FoodEng, Bsc. P2P, Dip ABPI

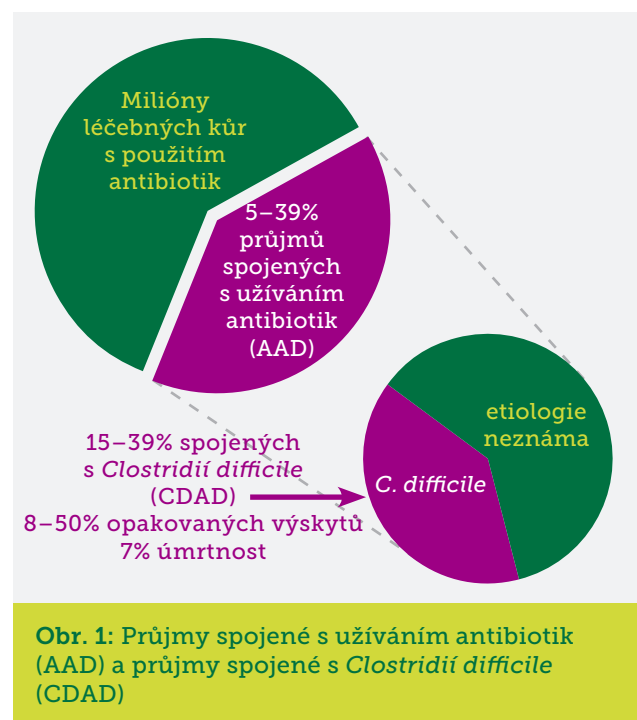
Spolupracovník firmy Probiotics International Ltd. v oblasti medicínského výzkumu

Antibiotika jsou skupinou léčiv určených k léčbě a v některých případech také k prevenci bakteriálních infekcí. Tyto nezbytné nástroje moderní medicíny mohou zabít bakterie nebo potlačovat jejich šíření a touto cestou mohou pomáhat v léčbě různých onemocnění. Od dob jejich objevu, kdy byla nazvána zázračnými léky, zachránila antibiotika milióny životů. Nicméně po více než sedmi dekadách jejich užívání se antibiotika dostala do jisté krize, protože bakterie si v mnoha případech na ně vytvořily rezistenci¹. Antibiotika jsou jedny z nejvíce předepisovaných léčiv na světě². Jejich široké používání a, co je ještě problematictější, nesprávné užívání společně s nižším množstvím nově vyvíjených antibiotik ve farmaceutickém průmyslu, obzvláště těch s novým způsobem účinku způsobují, že je stále složitější zvládat různé bakteriální infekce². Ačkoliv jsou antibiotika velmi efektivní v léčbě různých bakteriálních onemocnění, někdy může sebou jejich pozoruhodná antibakteriální síla a širokospektrálnost přinášet také vedlejší účinky jako je průjem a orální či vaginální kvasinková infekce⁶. Průjem je vedlejším projevem antibiotické léčby, který může vést k dehydrataci, elektrolytické nerovnováze a nízkému krevnímu tlaku⁷, které, v některých případech, mohou být i život ohrožující⁸.

Průjem spojený s užíváním antibiotik a infekce *Clostridií difficile*

Průjem spojený s užíváním antibiotik (angl. Antibiotic Associated Diarrhoea – AAD) je nejčastější střevní komplikací spojenou s užíváním antibiotik, obzvláště antibiotik širokospektrálních⁹. AAD obecně postihuje lidi vystavené vlivu antibiotik u kterých se, při absenci jiných příčin, vyskytne v průběhu 8 týdnů léčby průjem. Míra výskytu se pohybuje v rozmezí 5–39% v závislosti na populaci a typu antibiotika¹⁰.

Tato zdravotní komplikace se může projevovat v různých formách a v různé míře závažnosti od mírného průjmu až po život ohrožující pseudomembranozní kolitidu¹¹. Infekce *Clostridií difficile* může být příčinou 15–39% případů AAD¹², zatímco ve většině ostatních případů je etiologie



neznámá¹¹. Míra opakovaného výskytu průjmu spojeného s *C.difficile* (CDAD) se u pacientů nad 65 let pohybuje v rozmezí 8–50%^{13,14} a infekce touto spóry tvořící bakterii je spojena s většinou závažných případů AAD. Tato infekce může být smrtelnou až v 7% případů (obr. 1)^{15,16}.

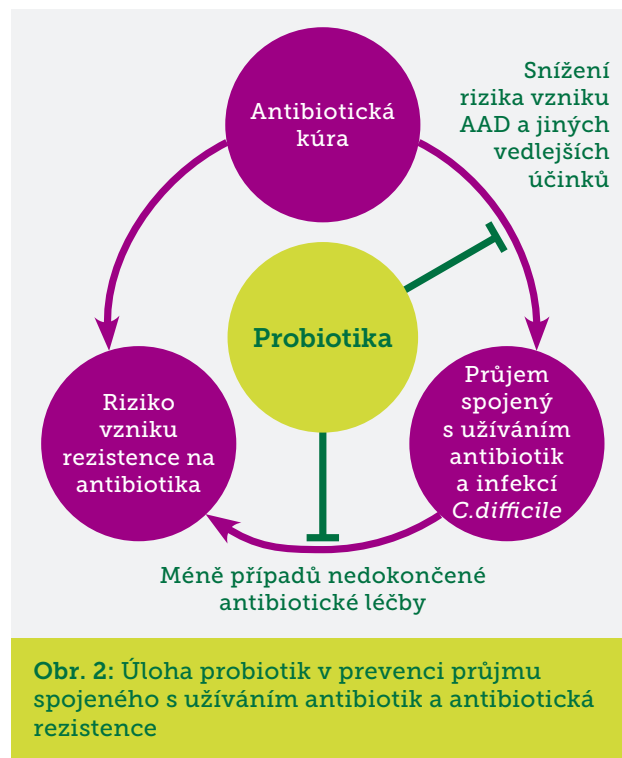
Antibiotika mohou být zaměřena na specifické části bakterií a metabolické cesty, které jsou často společné pro širší okruh bakteriálních typů. Z tohoto důvodu je také velmi pravděpodobné, že pokud člověk bere antibiotika, zničí tato antibiotika také část pacientovy normální mikrobioty, což má za následek mikrobiální nerovnováhu nebo dysbiózu¹⁷. Pokud pacient podstoupí antibiotickou kúru, je část jeho symbiotických bakterií zničena a následkem toho dojde k významné změně struktury jeho původní mikrobiální komunity. Současné střevní metagenomické a metabolické vědecké studie přinášejí dostatek experimentálních důkazů o tom, že změny ve struktuře a složení střevní mikrobiální komunity způsobené antibiotiky mohou pro člověka znamenat zvýšené riziko vzniku infekcí způsobených oportunními patogeny, jako je *C.difficile*^{18–20}. Dalším důkazem o důležitosti vztahu mezi nerovnováhou střevní mikrobioty a infekcí *C.difficile* je to, že užívání léků na potlačení žaludečních šťáv, jako jsou inhibitory protonové pumpy, známé tím, že významně mění složení střevní mikrobioty, rovněž signifikantně zvyšuje výskyt CDAD^{20,21}.

Úloha probiotik v prevenci AAD a CDAD

Podstatná část randomizovaných klinických studií se nyní zaměřuje na prevenci vzniku AAD a CDAD využitím probiotických bakteriálních kultur. Některé nejčerstvější meta-analytické studie skutečně ukazují, že probiotika mohou snížit relativní riziko vzniku AAD až o 42% (RR 0,58; 95% CI, 0,50 až 0,68; $p < 0,001$)²² a o 64% (RR 0,36; 95% CI, 0,26 až 0,51; $p < 0,0001$) v případě CDAD²³. Výsledky těchto důkladných systematických studií a meta-analýz pomáhají mnoha vědcům a klinickým pracovníkům přijmout fakt, že existuje dostatečné množství důkazů k závěru, že podávání vysoce kvalitních probiotických bakterií, jako doplňku antibiotické léčby, je spojeno se snížením rizika vzniku těchto pacienta oslabujících a potenciálně život ohrožujících zdravotních komplikací. Je třeba zmínit i to, že ne všechny

testované probiotické přípravky byly stejně účinné ve snížení rizik AAD, jak ukazuje i nedávná PLACIDE studie provedená ve Velké Británii^{24,25}. Musíme brát v úvahu přirozené specifické vlastnosti jednotlivých probiotických kmenů, je tudíž možné, že bakteriální kmeny použité v některých neúspěšných studiích jednoduše nemají nezbytné vlastnosti, které by byly schopny zabránit vzniku AAD²⁷. Nedávno publikované studie na zvířatech velmi silně ukazují, že jednotlivé bakteriální druhy samy nejsou schopny zabránit kolonizaci *C.difficile*²⁸ a vícekmenná probiotika jsou účinnější v prevenci AAD a CDAD než ty přípravky, které obsahují pouze jeden kmen či jen několik málo kmenů^{29–31}.

Prevence AAD a CDAD pomocí probiotik je také velmi ekonomická, protože se odhaduje, že případy CDAD prodlužují hospitalizaci pacientů až o 21 dnů³², čímž se výrazně navyšují náklady na péči o pacienta. Dokonce i v zemích jako je Anglie vedlo zavedení povinného dohledu a jiných kontrolních mechanismů při předepisování antibiotik spolu se zvýšením hygienického standardu ke snížení výskytu infekcí *C.difficile* o 74% mezi lety 2007–2014. V roce 2014 zde bylo téměř 14 tisíc případů³³, s léčebnými náklady na jeden případ od 4 300 liber^{32,34}.



Rezistence vůči antibiotikům

Ve světě nárůstají obavy z nadměrné konzumace antibiotik, což může vést ke zvýšení mikrobiální rezistence vůči těmto lékům³⁵. Nárůst rezistence vůči antibiotikům znamená výrazné riziko pro zdraví populace, obzvláště od doby co jsou antibiotika široce používána v medicínské praxi a to jak v primární tak i v sekundární péči. Například v samotné Anglii bylo v roce 2013 předepsáno 41 miliónů antibakteriálních léků³⁶.

Rezistence vůči antibiotikům ohrožuje účinnou prevenci a léčbu nemocí, které by, za odlišných okolností, mohly být snadněji léčeny. Tuberkulóza rezistentní vůči vícelékovým přípravkům (Multidrug-resistant tuberculosis MDR-TB) a infekce *stafylokokem aureus* rezistentním na methicilin (MRSA) jsou příklady onemocnění, která dělají velké starosti odborníkům, protože jejich léčba je složitější, právě díky vzniku kmenů, které jsou vůči antibiotikům rezistentní². Tento velký problém veřejného zdraví má rovněž dopad na ekonomiku a má také na svědomí řadu životů³⁷.

Aby se zabránilo vzniku bakteriální rezistence je nutné, aby byla antibiotika vždy předepisována podle zásad antimikrobiální léčby. Znamená to, že antibiotika lze předepisovat pouze v případě nutnosti a musí být vždy brán v potaz optimální antimikrobiální lékový režim, doba trvání léčby a způsob podávání³⁸. Orgány veřejného zdraví na celém světě stále hlasitěji upozorňují na závažnost tohoto problému². Ve Velké Británii byl v roce 2013 spuštěn pětiletý vládní program ke snížení vzniku a šíření antimikrobiální rezistence³⁹. V roce 2013 např. došlo v rámci tohoto programu v oblasti primární péče ke snížení objemu předepsaných antimikrobiálních léčiv o 3,8% ve srovnání s rokem 2012^{26,40}.

Je známo, že antibiotika nezabírají na infekce způsobené viry, jako je nachlazení, chřipka a ve většině případů bolest v krku a bronchitida⁴¹. Bohužel ovšem spousta pacientů s těmito problémy očekávají a často vyžadují od svých praktických lékařů, aby jim předepsali antibiotika. Pacienti věří v účinek antibiotik na běžné infekce respiračního ústrojí, což vytváří tlak na lékaře aby zbytečně předepisovali antibiotika^{42,43}. Navíc, často dochází souběžně s tímto zbytečným předepisováním antibiotik i k tomu, že pacienti nedokončí léčbu a tyto skutečnosti hrají

důležitou roli ve vzniku rezistencí vůči antibiotikům. Když dojde k přerušení antibiotické kúry, vytváří se selektivní tlak nedostatečných dávek na patogeny, ty se na tento stav adaptují a vyvíjí se kmeny rezistentní na antibiotika. Je důležité zmínit, že vedlejší projevy užívání antibiotik jako je alergie, sekundární infekce a průjem mohou vést pacienty i lékaře k tomu, že přeruší léčbu^{6,44}.

V mnoha zemích, včetně Velké Británie, je zavedena taková praxe, že pokud se objeví AAD, přeruší se antibiotická léčba spojená s touto komplikací, pokud je to klinicky přijatelné⁴⁵. Tento standard nejlepší praxe má za cíl kontrolovat závažnost průběhu průjmu tím, že se umožní obnovení normální střevní mikroflóry⁸. Pokud se potvrdí, že průjem je spojený s *C.difficile*, většinou se nasadí druhé kolo antibiotik. Tato intervence vede, v mnoha případech, k účinnému omezení symptomů průjmu u pacienta a s ním k omezení s průjmem spojených rizik. Ovšem problém je, že přerušení prvního kola antibiotické kúry zaměřené na léčbu preexistujících skrytých zdravotních problémů, může na druhé straně vést ke vzniku ekologických podmínek pro selekci kmenů bakterií rezistentních na antibiotika, které byly příčinou, že byla podávána antibiotika v prvním kole. Jedním takovým příkladem může být vznik kmene *Streptococcus pneumoniae* rezistentního na β -laktamy a/nebo na makrolidy, který vzniká při nedokončené léčbě akutní infekce dolních cest dýchacích⁴⁶.

Úloha probiotik v prevenci antibiotické rezistence

Z ekonomického hlediska se ukázalo, že je výhodné podávat pacientům probiotika spolu s antibiotiky, protože se prokázaly významné úspory nákladů v souvislosti se snížením vzniku AAD a CDAD a s tím spojené delší doby hospitalizací a vyšší náklady na léčbu^{16,47}. Navíc obecná praxe předepisování antibiotik společně s probiotiky na antimikrobiální léčbu by tím, že by se preventivně zabránilo vzniku AAD a CDAD, snížila počet opakování antibiotické kúry, která musela být kvůli těmto komplikacím přerušena, snížila by počet léčebných kúr nutných k potlačení infekce *C.difficile* a následkem toho by se také snížilo riziko vzniku rezistence na antibiotika. Společné užívání antibiotik a probiotik může rovněž omezit výskyt vedlejších účinků spojených s užíváním antibiotik, jako jsou nevolnosti, bolesti břicha⁴⁸, které ovlivňují

výsledky léčby a snižují riziko nesprávného dávkování antibiotik následkem čehož se také snižuje riziko vzniku rezistentních bakteriálních kmenů (obr. 2). Probiotika mohou také zlepšit účinnost počáteční fáze antibiotické léčby a tak snížit potřebu opakovaného předepisování léků. Dobrým příkladem je signifikantní zlepšení eradikace *Helicobacteru pylori*, když byla podávána probiotika jako součást standardní léčby trojkombinací léků (dvoje antibiotika a lék na potlačení tvorby žaludečních kyselin), míra zlepšení eradikace byla, podle nedávno zveřejněné meta analýzy, okolo 12%^{49–51}.

Závěr

Klinický i základní výzkum ukazuje, že podávání antibiotik společně s vysoce kvalitními více kmenovými probiotiky představuje velkou příležitost pro sektor péče o zdraví při snižování rizik AAD a infekce *C.difficile* a mohlo by také významně pomáhat při snižování rizika vzniku problematické rezistence na antibiotika.

O autorovi:

Dr. Alejandro Palacios má doktorát, Bsc. z oboru „Food Engineering“ a PhD z molekulární a buněčné biologie a má za sebou téměř 20 let biomedicínského výzkumu na poli interakcí hostitel-patogeny, biologie kmenových buněk, onkologie a kardiovaskulárních onemocnění. Svou vědeckou kariéru začal prací v oboru potravinové a klinické mikrobiologie na univerzitě v Louisianě (International Center for Medical Research and Training – ICMRT), kde vyvinul imunologické a molekulární metody detekce humánních patogenů v potravinách, v životním prostředí a v lidských vzorcích. V roce 2000 nastoupil na univerzitu v Osace v Japonsku do Výzkumného ústavu pro mikrobiální choroby (Research Institute for Microbial Diseases – RIMD/BIKEN) a prováděl výzkum virových onemocnění člověka na bázi molekulárních metod. V roce 2002 se přesunul do Mezinárodního centra pro genetický výzkum a biotechnologii (ICGEB) v Terstu v Itálii, kde získal i doktorát PhD v oblasti molekulární a buněčné technologie. Během své doktorandské a postdoktorandské práce na ICGEB studoval Dr. Palacios intenzivně to jak patogeny ovlivňují obranný mechanismus člověka a jak se mu vyhýbají. Posledních sedm let před jeho nástupem do firmy Protexin pracoval jako výzkumný vědec na poli buněčné a tkáňové regenerace Španělského národního centra pro výzkum rakoviny a jako spolupracovník Národního institutu pro výzkum srdce a plic na Imperial College v Londýně.

Dr. Palacios nyní pracuje ve firmě Protexin jako poradce pro medicínský výzkum v týmu „Human Healthcare“ a je zodpovědný za poskytování lékařské a vědecké podpory klinickým pracovníkům.

Reference:

- 1 Bartlett JG, Gilbert DN, Spellberg B. Seven ways to preserve the miracle of antibiotics. *Clin Infect Dis* 2013; **56**: 1445–50.
- 2 WHO. ANTIMICROBIAL RESISTANCE Global Report on Surveillance 2014. World Heal. Organ. 2014. <http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/>.
- 3 Butler MS, Cooper MA. Antibiotics in the clinical pipeline in 2011. *J Antibiot (Tokyo)* 2011; **64**: 413–25.
- 4 Butler MS, Blaskovich MA, Cooper MA. Antibiotics in the clinical pipeline in 2013. *J Antibiot (Tokyo)* 2013; **66**: 571–91.
- 5 Jabes D. The antibiotic R&D pipeline: an update. *Curr Opin Microbiol* 2011; **14**: 564–9.
- 6 Leekha S, Terrell CL, Edson RS. General principles of antimicrobial therapy. *Mayo Clin Proc* 2011; **86**: 156–67.
- 7 Field M. Intestinal ion transport and the pathophysiology of diarrhea. *J Clin Invest* 2003; **111**: 931–43.
- 8 Wilcox M, Hawkey P, Patel B, Planche T, Stone S. Updated guidance on the management and treatment of *Clostridium difficile* infection. London Public Heal. Engl. 2013. <https://www.gov.uk/government/publications/clostridium-difficile-infection-guidance-on-management-and-treatment>.
- 9 McFarland L V. Evidence-based review of probiotics for antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* infections. *Anaerobe* 2009; **15**: 274–80.
- 10 McFarland L V. Epidemiology, risk factors and treatments for antibiotic-associated diarrhea. *Dig Dis* 1998; **16**: 292–307.
- 11 McFarland L V. Antibiotic-associated diarrhea: epidemiology, trends and treatment. *Future Microbiol* 2008; **3**: 563–78.
- 12 Viswanathan VK, Mallozzi MJ, Vedantam G. *Clostridium difficile* infection: An overview of the disease and its pathogenesis, epidemiology and interventions. *Gut Microbes* 2010; **1**: 234–42.
- 13 Shannon-Lowe J, Matheson NJ, Cooke FJ, Aliyu SH. Prevention and medical management of *Clostridium difficile* infection. *BMJ* 2010; **340**: c1296.
- 14 Louie TJ, Miller MA, Crook DW, et al. Effect of age on treatment outcomes in *Clostridium difficile* infection. *J Am Geriatr Soc* 2013; **61**: 222–30.
- 15 Miller MA, Hyland M, Ofner-Agostini M, Gourdeau M, Ishak M. Morbidity, mortality, and healthcare burden of nosocomial *Clostridium difficile*-associated diarrhea in Canadian hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002; **23**: 137–40.

- 16 Lenoir-Wijnkoop I, Nuijten MJC, Craig J, Butler CC. Nutrition economic evaluation of a probiotic in the prevention of antibiotic-associated diarrhea. *Front Pharmacol* 2014; **5**: 13.
- 17 Preidis GA, Versalovic J. Targeting the human microbiome with antibiotics, probiotics, and prebiotics: gastroenterology enters the metagenomics era. *Gastroenterology* 2009; **136**: 2015–31.
- 18 Theriot CM, Young VB. Microbial and metabolic interactions between the gastrointestinal tract and *Clostridium difficile* infection. *Gut Microbes* 2014; **5**: 86–95.
- 19 Theriot CM, Koenigsnecht MJ, Carlson PE, et al. Antibiotic-induced shifts in the mouse gut microbiome and metabolome increase susceptibility to *Clostridium difficile* infection. *Nat Commun* 2014; **5**: 3114.
- 20 Janarthanan S, Ditah I, Adler DG, Ehrinpreis MN. *Clostridium difficile*-associated diarrhea and proton pump inhibitor therapy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012; **107**: 1001–10.
- 21 Kwok CS, Arthur AK, Anibueze CI, Singh S, Cavallazzi R, Loke YK. Risk of *Clostridium difficile* infection with acid suppressing drugs and antibiotics: meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012; **107**: 1011–9.
- 22 Hempel S, Newberry SJ, Maher AR, et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2012; **307**: 1959–69.
- 23 Goldenberg JZ, Ma SSY, Saxton JD, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane database Syst Rev* 2013; **5**: CD006095.
- 24 Allen SJ, Wareham K, Wang D, et al. Lactobacilli and bifidobacteria in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* diarrhoea in older inpatients (PLACIDE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2013; **382**: 1249–57.
- 25 Allen SJ, Wareham K, Wang D, et al. A high-dose preparation of lactobacilli and bifidobacteria in the prevention of antibiotic-associated and *Clostridium difficile* diarrhoea in older people admitted to hospital: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel arm trial. *Health Technol Assess* 2013; **17**: 1–140.
- 26 Rowland I, Capurso L, Collins K, et al. Current level of consensus on probiotic science--report of an expert meeting--London, 23 November 2009. *Gut Microbes* 2010; **1**: 436–9.
- 27 Issa I, Moucari R. Probiotics for antibiotic-associated diarrhea: do we have a verdict? *World J Gastroenterol* 2014; **20**: 17788–95.
- 28 Lawley TD, Walker AW. Intestinal colonization resistance. *Immunology* 2013; **138**: 1–11.
- 29 Chapman CMC, Gibson GR, Rowland I. In vitro evaluation of single- and multi-strain probiotics: Inter-species inhibition between probiotic strains, and inhibition of pathogens. *Anaerobe* 2012; **18**: 405–13.
- 30 Chapman CMC, Gibson GR, Rowland I. Health benefits of probiotics: are mixtures more effective than single strains? *Eur J Nutr* 2011; **50**: 1–17.
- 31 Timmerman HM, Koning CJM, Mulder L, Rombouts FM, Beynen AC. Monostrain, multistain and multispecies probiotics--A comparison of functionality and efficacy. *Int J Food Microbiol* 2004; **96**: 219–33.
- 32 Wilcox MH, Cuniffe JG, Trundle C, Redpath C. Financial burden of hospital-acquired *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect* 1996; **34**: 23–30.
- 33 Public Health England. *Clostridium difficile* infections: quarterly counts by acute trust and CCG and financial year counts and rates by acute trust and CCG up to financial year 2014 to 2015. 2015. <https://www.gov.uk/government/statistics/clostridium-difficile-infection-annual-data>.
- 34 National Audit Office. Reducing Healthcare Associated Infections in Hospitals in England. Natl. Audit Off. 2009. <http://www.nao.org.uk/report/reducing-healthcare-associated-infections-in-hospitals-in-england/>.
- 35 Davies J, Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiol Mol Biol Rev* 2010; **74**: 417–33.
- 36 Health and Social Care Information Centre. Prescription cost analysis - England 2013. HSCIC. 2013. <http://www.hscic.gov.uk/catalogue/PUB13887>.
- 37 Barriere SL. Clinical, economic and societal impact of antibiotic resistance. *Expert Opin Pharmacother* 2015; **16**: 151–3.
- 38 Spellberg B, Blaser M, Guidos RJ, et al. Combating antimicrobial resistance: policy recommendations to save lives. *Clin Infect Dis* 2011; **52** Suppl 5: S397–428.
- 39 Department of Health, Department for Environment Food and Rural Affairs. UK Five Year Antimicrobial Resistance Strategy 2013 to 2018. 2013. https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/244058/20130902_UK_5_year_AMR_strategy.pdf.
- 40 Scholes S, Faulding S, Mindell J. Use of prescribed medicines. HSE 2013. 2013; **1**: 1–27.
- 41 Louie JP, Bell LM. Appropriate use of antibiotics for common infections in an era of increasing resistance. *Emerg Med Clin North Am* 2002; **20**: 69–91.
- 42 McNulty CAM, Nichols T, French DP, Joshi P, Butler CC. Expectations for consultations and antibiotics for respiratory tract infection in primary care: the RTI clinical iceberg. *Br J Gen Pract* 2013; **63**: e429–36.
- 43 Peters S, Rowbotham S, Chisholm A, et al. Managing self-limiting respiratory tract infections: a qualitative study of the usefulness of the delayed prescribing strategy. *Br J Gen Pract* 2011; **61**: e579–89.
- 44 Pechère J-C, Hughes D, Kardas P, Cornaglia G. Non-compliance with antibiotic therapy for acute community infections: a global survey. *Int J Antimicrob Agents* 2007; **29**: 245–53.
- 45 The National Institute for Health and Care Excellence. Diarrhoea - antibiotic associated - NICE CKS. <http://cks.nice.org.uk/diarrhoea-antibiotic-associated#!scenario> (accessed July 17, 2015).
- 46 Volturo GA, Low DE, Aghababian R. Managing acute lower respiratory tract infections in an era of antibacterial resistance. *Am J Emerg Med* 2006; **24**: 329–42.
- 47 Ghantouji SS, Sail K, Lairson DR, DuPont HL, Garey KW. Economic healthcare costs of *Clostridium difficile* infection: a systematic review. *J Hosp Infect* 2010; **74**: 309–18.
- 48 Ouwehand AC, DongLian C, Weijian X, et al. Probiotics reduce symptoms of antibiotic use in a hospital setting: a randomized dose response study. *Vaccine* 2014; **32**: 458–63.
- 49 Gong Y, Li Y, Sun Q. Probiotics improve efficacy and tolerability of triple therapy to eradicate *Helicobacter pylori*: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Exp Med* 2015; **8**: 6530–43.
- 50 Zhang M-M, Qian W, Qin Y-Y, He J, Zhou Y-H. Probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015; **21**: 4345–57.
- 51 Ahmad K, Fatemeh F, Mehri N, Maryam S. Probiotics for the treatment of pediatric *Helicobacter pylori* infection: a randomized double blind clinical trial. *Iran J Pediatr* 2013; **23**: 79–84.

Mohou probiotika pomoci při infekci kvasinkou *Candida*?



Peter Cartwright, Msc. MA (doplněno M.R. Joshim)
Specialista na lidskou mikrobiotu,
Probiotics International Ltd.

Vaginální mikroflóra

Mikrobiální druhy, které obývají ženský urogenitální systém hrají důležitou úlohu v udržování zdraví a v prevenci infekcí. Obzvláště druhy *Lactobacillus* jsou považovány za základní k udržování zdravé vaginální mikrobioty. Laktobacily efektivně ovlivňují vaginální mikroflóru a tak ji chrání proti patogenům tím, že produkují antimikrobiální látky, jako je peroxid vodíku, bakteriociny a slabé organické kyseliny např. kyselinu octovou a kyselinu mléčnou¹. Ukázalo se, že mají přímý inhibiční účinek na běžné vaginální patogeny.

Ve srovnání se střevní mikroflórou, kterou tvoří až tisíce mikrobiálních druhů, je vaginální mikroflóra méně diverzifikovaná s přibližně 50 mikrobiálními druhy, ve kterých dominují druhy *Lactobacillus*. Důvod této nižší diverzity doposud není jasný, ale může jím být např. horší přístupnost vagíny, odlišná dostupnost živin ve srovnání se střevem a konkurenční boj s místními bakteriemi². Studie ukazují, že zatímco vaginální trakt, ve kterém dominují laktobacily chrání svou hostitelku proti některým vaginálním infekcím, u ostatním druhů tento účinek nebyl plně prokázán. Patogeny jsou stále ještě schopny koexistovat s komensálními organismy a při přemnožení patogenů vznikají podmínky pro rozvoj infekcí. Ve světě nejčastějšími infekcemi močového ústrojí jsou vaginitida a kandidóza.

Kvasinka *Candida* v mikroflóře

Nejméně třetina zdravých jedinců má v těle kvasinku *Candida*, v ústech, ve střevech nebo ve vagíně³⁻⁶. Pokud se tedy neobjevují nějaké symptomy, lze *Candidu* považovat za součást normální mikroflóry člověka⁷. Mikroflóra je souhrn mikroskopických organismů, které žijí v symbiotickém vztahu s lidským tělem. Mikroflóra zahrnuje bakteriální populaci gastrointestinálního traktu, jejíž důležitou úlohou je ochrana před infekcemi.

Za určitých okolností může ovšem kvasinka *Candida* způsobit infekční onemocnění, občas také velmi vážné. Jak tedy může být tento mikroorganismus neškodnou součástí naší mikroflóry a zároveň způsobovat vážné onemocnění?

Odpověď na tuto otázku není doposud zcela jasná. Jednou z odpovědí může být, že *Candida* poskytuje svému hostiteli určitý přínos a proto je jím akceptována. Nebo může být *Candida* patogenem, kterého je velmi obtížné se zbavit, ale na druhé straně je velmi dobře kontrolován normální mikroflórou. Jelikož doposud nebyl zjištěn žádný přínos *Candidy*, to druhé vysvětlení se zdá být pravděpodobnější. I když je *Candida* tedy považována za součást normální mikroflóry, jedná se přece jenom o patogenní mikroorganismus, který může způsobit infekci s vážnými důsledky co se týče patologických stavů a úmrtnosti, pokud je rovnováha mezi kolonizací a hostitelem dočasně narušena.

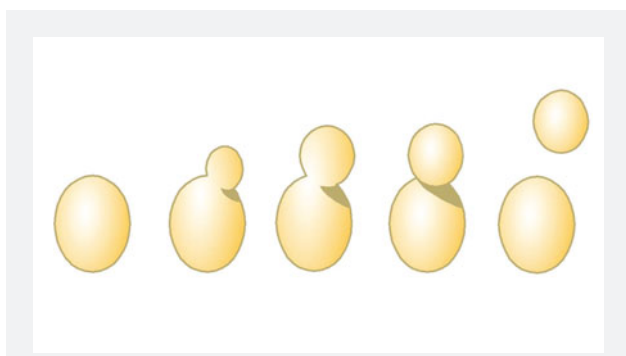
U většiny lidí je riziko infekcí *Candidou* nízké, protože tato kvasinka tvoří jen velmi malou část celkové mikroflóry. Některé studie zjistily, že v 1 gramu obsahu tlustého střeva je pouze 3000–4000 buněk *Candidy*. To je opravdu nepatrné množství ve srovnání s miliardami bakterií, které se nacházejí ve stejném množství obsahu střev^{4,5,6,8}.

I přes nízké riziko infekce *Candidou* a i přesto, že se neustále vyvíjí nové antimykotické léky, dochází v posledních letech k nárůstu výskytu infekcí *Candidou*, obzvláště u hospitalizovaných pacientů⁹. Např. v amerických nemocnicích došlo v letech 1980–1992 k pětinasobnému nárůstu infekcí *Candidou*.

Abychom pochopili proč tomu tak je, je nezbytné podívat se na kvasinku *Candida* podrobněji.

Proč je *Candida* tak problematický oportunní patogen?

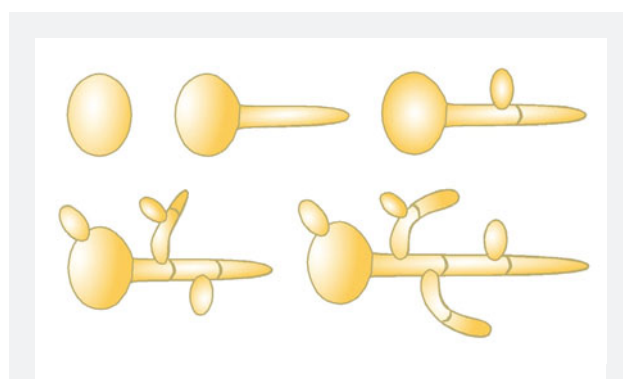
Větší část mikroflóry člověka je tvořena bakteriemi, jen menší část tvoří kvasinky jako je *Candida*. Bakterie je prokaryotický organismus (neobsahuje jádro ani jiné organely), zatímco kvasinka je eukaryotický organismus, je to složitější typ buňky, který je z evolučního hlediska bližší buňce lidské. Tato větší složitost vytváří z *Candidy* problematický mikrob v případě, že dojde k jeho změně na patogen.



***Candida* ve své jednobuněčné formě je v menších počtech považována za normálního obyvatele střevního prostředí.**

Candida albicans je druh zodpovědný za většinu infekcí, ovšem i jiné druhy, jako *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* a *Candida tropicalis*, jsou pro člověka patogenní¹⁰.

Jedním z důvodů proč je *Candida albicans* tak vytrvalým patogenem je fakt, že může mít dvě formy. Po většinu času existuje jako jednobuněčná kvasinka, ovšem někdy odchází k tomu, že se změní v mycelium (sít jemných vláken). Kvasinková forma se může lépe pohybovat v tekutině a forma mycelia mezi buňkami lidské tkáně tím, že do nich vkládá z mycelia rostoucí trubičky (hyfy). Existuje ještě i třetí forma, jakýsi mezičlánek, známá jako pseudohyfa, což je řada protáhlých kvasinkových buněk a zdá se, že i tyto struktury mají invazivní schopnosti¹¹. Tyto rozdílné formy kvasinek mohou všechny koexistovat pospolu. Schopnost měnit formy, a ty změny mohou nastat velmi rychle, umožňuje *C. albicans* odolávat různým obranným mechanismům našeho těla¹².



Vícebuněčná forma *Candida albicans*, která umožňuje této kvasince lépe odolávat obrannému mechanismu těla.

Infekce *Candidou* (kandidóza) je příčinou dvou hlavních typů onemocnění: povrchového a systemického. Povrchové infekce, jako jsou známé afty, se mohou vyskytovat v ústech nebo ve vagíně. Na aftech se tvoří bílé svědicí pupínky, jejichž obsah se může také vylučovat z vagíny⁷. Povrchová kandidóza se může také objevovat na kůži, obzvláště v jejich vlhkých záhybech.

Systemická kandidóza se vyznačuje tím, že buňky *Candidy* putují krevním řečištěm, kde mohou v téměř jakékoliv části těla vytvářet kolonie. K tokovému průniku přes kůži či sliznici dochází obvykle pouze v případech poškození povrchu kůže či sliznice. Systemická kandidóza může být život ohrožující a je obzvláště obtížně léčitelná.

Zvýšený výskyt infekcí *Candidou* je pravděpodobně, alespoň částečně, způsoben nárůstem v užívání širokospektrálních antibiotik, která narušují střevní mikroflóru.

In vitro studie ukázaly, že střevní mikroflóra přispívá ke snížení počtu kvasinek *Candidy* ve střevech a *in vivo* studie zase ukázaly, že užívání širokospektrálních antibiotik zvyšuje riziko infekcí *Candidou*^{6,8,13,14}. Antibiotika hubí nebo potlačují bakterie, ovšem ponechávají kvasinky nedotčeny. Vzhledem k narušení střevní mikroflóry těmito antibiotiky se vytváří vhodné prostředí pro rozmnožování *Candidy*.

Dalším faktorem ovlivňujícím nárůst výskytu infekcí *Candidou* je širší používání kortikosteroidů a jiných imunopresivních látek, které mění funkci imunitního systému¹⁵. Relevantnost oslabeného imunitního systému se odráží ve skutečnosti, že pacienti s leukémií mají v těle vyšší množství *Candidy* a pacienti s virem HIV mají větší pravděpodobnost vzniku kandidózy¹⁶.

Nárůst infekcí kandidou může být také způsoben tzv. hygienickým efektem. Hygienické hypotézy viní za nárůst onemocnění nedostatečnou funkci imunitního systému (např. astma, ekzém, autoimunitní onemocnění) způsobené absencí řádné mikrobiální stimulace v počátečním období života člověka. Poslední verze hygienické hypotézy předpokládá, že ve střevní mikroflóře chybí některé mikroby, jako jsou červi helminti, kteří jsou důležití v evolučním kontextu k správnému vývoji imunitního systému. Pokud nejsou lymfatické tkáně střev kojenců vhodně provokovány střevní mikroflórou, nemůže imunitní systém těchto dětí správně fungovat v pozdějším stádiu jejich života.

Se zřetelem na tyto potenciační faktory, které stojí za infekcí *Candidou*, není překvapením, že značné množství odborníků dochází k závěru, že nejdůležitějším aspektem při snaze zabránit vzniku infekce *Candidou* je mít vyváženou mikroflóru a zdravý imunitní systém^{5,15}. Toto poznání vede mnohé lidi k myšlence užívat probiotika, protože tyto prospěšné mikroorganismy jsou dobré při obnově narušené mikroflóry a pro zlepšení imunitní funkce našeho organismu.

Důkazy účinků probiotik

Byly provedeny spousta klinických studií zkoumajících účinek probiotik na vaginální kandidózu. Skupina žen s opakující se vaginální kandidózou konzumovala jogurt obsahující *Lactobacillus acidophilus* po dobu 6 měsíců a v této skupině byl pozorován třikrát nižší výskyt infekcí než v kontrolní skupině¹⁷.

V nedávné době publikovaná, randomizovaná, placebem kontrolovaná studie prokázala podpůrný účinek probiotika obsahujícího druhu *Lactobacillus* (*L.rhamnosus* a *L. reuteri*), které bylo podáváno společně s antimykotiky a bylo zjištěno signifikantní zlepšení. Došlo ke snížení vaginálního výtoku, stejně jako k redukci počtu kvasinek *Candidy*¹⁸.

Byly také provedeny dvě studie, ve kterých byla probiotika podávána vaginálně. Jedna z těchto studií použila *L.rhamnosus* a druhá *L.acidophilus*. Obě tyto studie prokázaly pozitivní účinek, včetně snížení rizika vzniku kandidózy na polovinu (v případě druhé studie)¹⁹.

Byla také provedena randomizovaná, placebem kontrolovaná studie s 80 předčasně narozenými kojenci, s cílem zabránit vzniku infekce *Candidou*. *Candida* může být hlavní hrozbou pro tyto děti s nedostatečně vyvinutým imunitním systémem. Skupina kojenců, které byl podáván *L.rhamnosus* po dobu 6 týdnů, vykazovala signifikantně nižší kolonizaci střev *Candidou* ve srovnání s kontrolní skupinou (23% vs. 49%)²⁰.

Jiné studie zase zkoumaly způsob jakým jsou probiotika schopna ovlivňovat a měnit složení vaginální mikroflóry u pacientů s kandidózou, tím, že se snížila schopnost *Candidy albicans* přemístit se a kolonizovat vagínu. Jádna taková studie, prováděná prof. Reidem a jeho kolektivem, demonstrovala schopnost probiotik *Lactobacillus* redukovat množství kvasinek *Candidy* ve vagině, čímž se snížilo riziko vzniku infekce²¹.

Důkazy účinků probiotik

Ve výše uvedených studiích byly použity různé probiotické druhy, je tedy důležité jaké druhy jsou v probiotických výrobcích? Různé druhy bakterií mají různé vlastnosti. Dokonce v rámci jednoho druhu se některé kmeny chovají odlišně. Proto lze očekávat, že některé probiotické bakterie budou účinnější proti *Candidě* než jiné.

Navíc mechanismy pozitivních účinků probiotických bakterií jsou široké. Není to překvapením, protože máme co do činění s živými organismy (bakterie), které se střetávají s buňkami jiných organismů (člověk). Jejich složité metabolismy a povrchové struktury je spojují k tomu, aby se vzájemně ovlivňovaly.

Jak je důležité, které druhy se použijí domonstruje jedna ze studií na myších, která zkoumala čtyři rozdílné probiotické kmeny. Dva druhy bakterií byly v kontrole *Candidy* (*Bifidobacterium animalis* a *L.acidophilus*) účinnější než dva jiné (*L.reuteri* a *L.casei*)²².

Bohužel, kvalitní studie o účinných probiotikách proti *Candidě* jsou stále ještě poměrně řídkým jevem a nějaký jasnější obrázek o požadovaných vlastnostech druhů probiotik není zatím k dispozici. S ohledem na, v současnosti probíhající, studie se jeví více kmenová probiotika jako ta nejlepší volba.

O autorovi:

Peter Cartwright, Msc. MA

Peter Cartwright má 17letou zkušenost z práce s patientskými a svépomocnými organizacemi, jako zástupce ředitele Národní společnosti pro kolitidy a Crohnovou nemoc, jako ředitel Britské asociace pro léčbu koktavosti a jako národní koordinátor společnosti Self-Help Alliance. Peter má magisterský titul z mikrobiologie, bakalářský titul z biomedicíny a magisterský titul ze sociologie. Je autorem čtyř knih o zdraví střev určených pro laickou veřejnost, včetně Probiotika jako spojenci a Probiotika pro Crohnovu nemoc a kolitidu a měl více než 50 přednášek pro lékaře o probiotikách ve 14 zemích světa.

Reference:

- 1 Dover SE, Aroutcheva AA, Faro S, & Chikindas ML. Natural antimicrobials and their role in vaginal health: a short review. *International journal of probiotics & prebiotics* 2008; **3**:4, 219.
- 2 Cribby S, Taylor M, & Reid G. Vaginal microbiota and the use of probiotics. *Interdisciplinary perspectives on infectious diseases* 2008.
- 3 Ruhnke, M. Skin and Mucous Membrane Infections. In *Candida and Candidiasis* (Calderone, R.A., ed.) ASM Press, Washington DC 2008; 307-325.
- 4 Bernhardt H & Knoke M. Mycological Aspects of Gastrointestinal Microflora. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2008; **32** Suppl 222: 102-106.
- 5 Ott SJ, Kuhbacher T & Musfeldt M. Fungi and inflammatory bowel diseases: alterations of composition and diversity. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2008; **43**: 831-841.
- 6 Samonis G, Gikas A, Anaissie EJ. Prospective Evaluation of Effects of Broad-Spectrum Antibiotics on Gastrointestinal Yeast Colonisation of Humans. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1993; **37**: 51-53.
- 7 MacCallum D. *Candida albicans*: New Insights in Infection, Disease and Treatment. In *New Insights in Medical Mycology* 2007; 99-129.
- 8 Mavromanolakis E, Maraki S, Cranidis A, et al. 2001 The Impact of Norfloxacin, Ciprofloxacin and Ofloxacin on Human Gut Colonisation by *Candida albicans*. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 2001; **33**: 477-478.
- 9 Lewis RE & Klepser ME. The changing face of nosocomial candidemia: Epidemiology, resistance, and drug therapy. *American Journal of Health-system Pharmacy* 2001; **56**: 525-533.
- 10 Pfaller MA & Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clinical Microbiology Reviews* 2007; **20**: 133-163.
- 11 Gow NAR, Brown AJP & Odds FC. Fungal morphogenesis and host invasion. *Current Opinion in Microbiology* 2002; **5**: 366-371.
- 12 Dignani MC, Solomkin JS & Anaissie EJ. *Candida*. In *Clinical Mycology* 2003; 195-239.
- 13 Matthews H. & Witek-Janusek L. Host Defense against Oral, Esophageal, and Gastrointestinal Candidiasis. In *Candida and Candidiasis* (Calderone, R.A., ed.) ASM Press, Washington, D.C., U.S.A. 2002; 179-192.
- 14 Krause R, Schwab E, Bachhiesl D, et al. Role of *Candida* in Antibiotic-associated Diarrhea. *The Journal of Infectious Diseases* 2001; **184**: 1065-1069.
- 15 Mitchell TG. Medical Mycology. In Jawetz, Melnick & Adelberg's Medical Microbiology (Brooks, G.F., Butel, J.S. & Morse, S.A., eds.). Lange Medical Books/McGraw-Hill, New York, U.S.A.: 623-659.
- 16 Tomoda T, Nakano Y & Kageyama T. Intestinal *Candida* Overgrowth and *Candida* Infection in Patients with Leukemia: Effect of Bifidobacterium Administration. *Bifidobacteria and Microflora* 1998; **7**: 71-74.
- 17 Hilton E, Isenberg HD, Alperstein P, et al. Ingestion of Yogurt Containing *Lactobacillus acidophilus* as Prophylaxis for *Candidal* Vaginitis. *Annals of Internal Medicine* 1992; **116**: 353-357.
- 18 Martinez R, Franceschini S, Patta M. Improved treatment of vulvovaginal candidiasis with fluconazole plus probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *Lactobacillus reuteri* RC-14. *Letters in Applied Microbiology* 2009; **48**: 269-274.
- 19 Falagas ME, Betsi GI & Athanasiou S. Probiotics for prevention of recurrent vulvovaginal candidiasis: a review. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2006; **58**: 266-272.
- 20 Manzoni P, Mastert M, Leonessa ML, et al. Supplementation with *Lactobacillus casei* Subspecies *rhamnosus* Prevents Enteric Colonisation by *Candida* Species in Pre-term Neonates: A Randomised Study. *Clinical Infectious Diseases* 2006; **42**: 1735-1742.
- 21 Reid G, Charbonneau D, Erb J, Kochanowski B, Beuerman D, Poehner R, & Bruce AW. Oral use of *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *L. fermentum* RC-14 significantly alters vaginal flora: randomized, placebo-controlled trial in 64 healthy women. *FEMS Immunology & Medical Microbiology* 2003; **35**:2, 131-134.
- 22 Wagner RD, Pierson C, Warner T. Biotherapeutic Effects of Probiotic Bacteria on Candidiasis in Immunodeficient Mice. *Infection and Immunity* 1997; **65**: 4165-4172.

Syndrom dráždivého tračníku a úloha vlákniny



Dr. Hilary Jones
praktický lékař

Syndrom dráždivého tračníku (angl. Irritable Bowel Syndrom) je velmi běžné onemocnění trávicího ústrojí způsobující nepříjemné, člověka obtěžující a někdy také bolestivé symptomy jako jsou křeče v břiše, nadýmání a střídání zácpy a průjmu. Většinou neobtěžuje člověka trvale, ale má tendenci se vracet, tak jak svalstvo, které ovlivňuje pohyb střev reaguje na změnu podmínek jako je strava či stres.

Jak běžná je to záležitost a kdo jí nejvíce trpí?

IBS postihuje nejméně 1/5 dospělé populace, ale pokud mezi tyto lidi zahrneme také ty, kteří některým z příznaků trpí třeba jen občas, týká se téměř 70% populace. Dá se tedy říct, že 8 miliónů Britů má zkušenosti s IBS, který postihuje rovnoměrně muže i ženy. Obvykle se začne vyskytovat kolem 30. roku života a po 60. roce má tendenci ke zmírňování svých projevů. Tato nemoc přináší do života člověka různá omezení v osobním a společenském životě, ale také znamená, že lidé každý rok „promarodí“ v průměru 2–3 týdny a celkově léčba stojí stát a zdravotní pojišťovny okolo 500 miliónů liber ročně.

Jaké jsou hlavní příznaky?

Neexistují dva lidé s IBS, kteří by trpěli naprosto stejnými příznaky a příčiny, které spouštějí jejich symptomy a frekvence s jakou se u nich vyskytují se značně odlišují. Nicméně, těmi nejčastějšími příznaky jsou obvykle bolestivá zácpa, nepředvídatelný průjem a nebo obtěžující a měnící se kombinace obou problémů. Často se také vyskytuje distenze v oblasti břicha s nadýmáním, křečemi a špatným trávením. Pro některé lidi je typické, že dochází ke spuštění příznaků již jen při pomysle-

ní, že budou muset někde v cizím prostředí ve spěchu hledat záchod, že se pořádně nevyprázdí, že se budou muset stravovat mimo domov apod. U některých žen může také docházet ke spojení gynekologických problémů jako je premenstruační tenze a bolestivá menstruace s IBS a u obou pohlaví s tímto problémem mohou být spojeny také potíže s močovým ústrojím, bolesti hlavy, nespavost, úzkost a deprese.

Vliv na životní styl

Ačkoliv tato nemoc není život ohrožující ani není spojena s nějakými maligními či progresivně se zhoršujícími problémy, může velmi vážně omezovat společenské aktivity člověka, jeho pracovní závazky a vztahy. Lidé trpící těmito problémy se často vyhýbají společnosti ostatních lidí, neradi cestují, své domácí a relaxační aktivity a vůbec denní život si plánují tak, aby byli v blízkosti toalety. Jelikož je IBS poměrně obtížně s jistotou diagnostikovatelný a jelikož mnoho jeho příznaků se podobá různým zánětlivým a nic dobrého nevěštícím problémům jako je kolitida nebo rakovina, nelze se divit, že IBS pacienti mají problémy s nespavostí a úzkostí, že spoustu času stráví u lékařů a v nemocnicích, aby se vyloučily všechny závažné choroby a to samozřejmě není příliš klidný život.

Co způsobuje IBS?

Obvyklý hladký proces trávení probíhá v podstatě bez ustání, bez naší vědomé kontroly. Každá část trávicího ústrojí má svou vlastní důležitou funkci, ale všechny jsou kontrolovány nervovým systémem, který může kdykoliv přerušit či stimulovat trávicí proces. Když jsme v nějakém napětí či stresu, krev se soustřeďuje v jiných částech těla než ve střevech a dochází ke zpomalení rytmických svalových kontrakcí střevních stěn a tak ke zpomalení průchodu potravy trávicím ústrojím. Naopak, když jsme v klidu a zrelaxovaní, nervový systém silně stimuluje střeva a tím jim umožňuje vykonávat různé funkce. Velká nervozita, která se projevuje například před těžkou zkouškou, běžecký závod či první rande jsou rovněž spojeny s nervovým systémem a ačkoliv tyto vzruchy procházejí jinými cestami, jejich výsledkem bývá v těchto případech často průjem. Tím se vysvětluje jak nám obavy a stres různého druhu vyvolávají příznaky IBS. Problémy s mezilidskými vztahy, obavy z práce, ztráta blízké osoby apod. to vše může být spouštěcím mechanismem příznaků IBS. To je také důvod, proč lidé, kteří jsou od narození bojácnější či trpí depresí jsou také náchylnější k IBS. K těmto psychologickým faktorům se u některých pacientů přidávají také faktory fyziologické jako je zvýšená citlivost střev, nesnášenlivost určitých částí potravy a pod. Zcela určitě se projevuje také prvek dědičnosti na IBS.

Jak ho lze diagnostikovat?

Syndrom dráždivého tračníku není ve skutečnosti diagnóza. Je to spíše popis reaktivity střeva na určité faktory poté co byla vyloučena jiná, závažnější onemocnění trávicího ústrojí. Diagnóza se většinou stanoví jen na základě příznaků, jelikož pouze asi polovina lidí s IBS konzultuje tento problém se svým lékařem, a pouze 20% z těchto lidí je pak vyšetřeno v nemocnici. Pokud se jedná o lidi mladší 45 let s typickými příznaky a nebylo u těchto lidí nic zjištěno fyzickým vyšetřením, je diagnóza často stanovována klinicky. Pokud ovšem o těchto pacientů dochází k vážovému úbytku, objevuje se krvácení v konečníku, či pokud se objevují tak závažné příznaky, že například narušují spánek člověka nebo se náhle projevují u starších lidí, je nezbytné provést další testy či vyšetření. Je to např. vyšetření střeva koloskopii a u žen vyloučení gynekologických onemocnění jako zánět pánevního dna nebo endometrióza. Jak již bylo řečeno v závažnějších a hůře diagnostikovatelných případech je nutné vyšet-

ření v nemocnici, či na jiném specializovaném pracovišti, ovšem nevýhodou těchto vyšetření je, že testy často trvají poměrně dlouhou dobu, mohou ještě prohloubit úzkost pacienta a mohou objevit jen malé abnormality, které ve skutečnosti nejsou příčinou symptomů. Je proto logické, že velmi důležitý je individuální přístup k pacientovi s postupnými kroky.

Jak lze léčit IBS?

Dle mé zkušenosti praktického lékaře je důležité se opakovaně ujistit o diagnóze IBS a vyloučit jiné závažnější problémy. Mnoho pacientů je spokojeno už s tím, že vědí čím trpí a snaží se svůj život přizpůsobit těmto podmínkám. Pozitivní výsledky přináší také kombinace konvenční a alternativní léčby, nejdůležitější jsou potom změny ve stravování, psychoterapie a medikace.

1. Změny životního stylu

Dehydratace je hlavním faktorem IBS a velmi pomáhá, pokud člověk vypije za den alespoň dva litry tekutin. Vliv nervového systému na trávicí ústrojí pomáhá regulovat fyzická aktivita, stejně tak je účinná při potlačování úzkosti a depresí. Určité léky mohou, jako vedlejší účinek, způsobovat zácpu nebo průjem a určitě stojí za to zvážit, zda-li jsou takové léky pro pacienta nezbytné.

2. Úprava stravy

Jen málo lidí může trpět nesnášenlivostí potravin, která by podporovala vznik IBS. Asi 1 člověk ze 100 je citlivý na lepek, bílkovinu, která se nachází v některých obilovinách, jiní zase mohou trpět nedostatkem enzymu, který pomáhá trávit mléčný nebo ovocný cukr. Těmto lidem určitě pomůže, když se budou z větší části vyhýbat potravinám, které by mohly být příčinou vzniku symptomů. Probiotika, tzv. „přátelské bakterie“, které se normálně vyskytují v tlustém střevě, mají důležitou úlohu v trávicím procesu a právě pro ty, kteří nedávno prodělali např. gastroenteritidu či užívali léky jako antibiotika apod. jsou probiotika ve formě doplňků stravy velmi vítaným pomocníkem. Velmi důležitým prvkem, bez jakýchkoliv pochybností a to pro každého, je dostatek vlákniny ve stravě. Vlákna se nachází v pevných vláknitých částech ovoce a zeleniny, ve vnějších částech obilovin, semen a ovoce. Nachází se také v měkčích částech ovoce a zeleniny, ovšem tato vlákna není stravitelná v tenkém střevě. V tlus-

tém střevě tato nerozpustná vláknina udržuje obsah vody, napomáhá tak pohybu stolice ve střevech a také podporuje rozmnožování probiotických bakterií. Tím zvětšuje objem stolice a činí ji měkčí, čímž usnadňuje její pohyb ve střevech. Následně pak dostatek vlákniny ve stravě pomáhá kontrolovat symptomy jako je zácpa. Tady je ovšem důležité zvyšovat množství konzumované vlákniny postupně, protože při nadměrné konzumaci by se věci mohly dočasně zhoršit. Bohatými zdroji vlákniny jsou celozrnné pečivo, celozrnné cereální snídaně, celozrnná mouka, hnědá rýže, celozrnné těstoviny, luštěniny, jako je hrách, čočka a fazole, ořechy, ovoce a zelenina. Některé druhy potravin s vysokým obsahem vlákniny mohou některým lidem způsobit např. zvýšenou plynatost či jiný střevní diskomfort, v takovém případě stojí za úvahu zvolit alternativní zdroje vlákniny jako jsou objemová laxativa.

Udržujte si pravidelnost

Mých 10 rad jak si zajistit pravidelnou stolici:

1. Vždy jděte na záchod, jakmile pocítíte urgentní potřebu.
2. Udělejte z návštěvy toalety rutinu, chodte např. po snídani nebo když vstanete
3. Jezte více přírodní vlákniny.
4. Pijte alespoň 2 litry tekutin denně.
5. Udržujte se aktivní, jak jen je to možné.
6. Vyvarujte se projímadel.
7. Zajistěte si přístup ke kvalitním toaletám jak v práci, tak i doma.
8. Jezte pravidelně.
9. Pravidelně cvičte.
10. Zvažte užívání zdravých doplňků stravy s obsahem vlákniny (jako je např. psyllium)

3. Komunikační terapie

Zdravý vliv nervového systému na trávicí proces lze maximalizovat omezením emocionálních faktorů, jako je úzkost, stres a deprese. Lze se naučit různým relaxačním technikám, které pomáhají lépe ovládat známé spouštěče psychických obtíží a poměrně dobrého úspěchu bylo dosaženo s hypnoterapií, při níž se někteří lidé naučili kontrolovat své symptomy dokonalším poznáním negativního vlivu stresu a lepším zvládnutím stresových situací. Podobně mohou pomoci u většiny pacientů i kognitivní behaviorální terapie a biofeedback, u těchto pacientů bylo zaznamenáno zlepšení zvládnutí příznaků o 60–70%.

4. Konvenční terapie

IBS je jedním z problémů, který se týká jak obecné lékařské praxe, tak nemocniční péče a který se příliš neshoduje s konvenční léčbou. Mnoho léků má jen omezenou účinnost a může způsobovat vedlejší účinky. Projímadla a léky na průjem jen zcela výjimečně řeší okamžité příznaky a jsou jen málokdy prospěšné při obnovování rovnováhy ve střevech. Tam kde je to vhodné mohou pomoci antidepressiva a léky proti úzkosti, antispasmodika mohou zase alespoň na krátkou dobu ulevit od bolestivých křečí. Ačkoliv již milióny pacientů s IBS vyzkoušeli různé léky, obvykle jsou výsledky takové léčby zklamáním.

Případová studie

Maddie pracuje jako sekretářka, je jí 38 let, dlouhou dobu se potýká s intenzivním stresem v práci a také při péči o rodinu, kdy se stará o partnera a 3 děti ve věku 4–12 let. Měla už od dob dospívání poměrně velké problémy se zácpou, tedy 2–3 stolice za týden, občas trpěla nadýmáním, škroukáním v břiše, což občas vedlo k nezvladatelným průjemovým epizodám. Všimla si toho, že ke zhoršení příznaků vždy dochází při zvýšené pracovní zátěži, když se např. stravovala v restauracích apod. Když její partner ztratil zaměstnání a přišly finanční problémy, příznaky se markantně zhoršily a proto se rozhodla navštívit lékaře. Ten velmi podrobnými otázkami týkajícími se příznaků potíží zjistil, že se jedná o závažnější problém a Maddie poslal na vyšetření ke gastroenterologovi do nemocnice s tím, že měl podezření na IBS. Po provedení jednoduchých krevních testů a koloskopie byla určena diagnóza IBS.

Meddie podstoupila 10 sezení u specialisty na hypnoterapii a konzultace s nutričním specialistou, který upravil její stravovací návyky s tím, že zvýšil denní příjem tekutin a denní spotřebu nerozpustné vlákniny. Po 3 měsících výrazně ustoupily příznaky IBS, Maddie se naučila mít tyto příznaky daleko lépe pod kontrolou a pochopila, že strava s vysokým obsahem vlákniny výrazně přispěla k tomu, že nakonec měla stolici každý den a tak velmi dobře mohla zvládat syndrom dráždivého tračníku.

O autorovi:

Dr. Hilary Jones

Dr. Hilary Jones započal svou kariéru na Royal Free Hospital v Londýně v roce 1976 po studiu humanitních věd, kdy přešel na studia medicíny. V roce 1979 pracoval jako jediný lékař na nejméně osídleném ostrově světa, ostrově Tristan da Cunha. V roce 1981 pracoval jako záchranář a úrazový lékař pro ropnou společnost Sullom Voe na Shetlandech. V 80. letech získal atestaci všeobecného lékaře. Před tím než se stal praktickým lékařem pracoval také jako vedoucí lékař na oftalmologii, kdy asistoval při operacích zeleného a šedého zákalu.

V roce 1986 také prezentoval výukové pořady pro British Medical TV. Poté převzala tento program stanice Sky TV. V roce 1989 pracoval Dr. Hilary pro neúspěšnější televizi v Británii zaměřenou na „ranní show“ a sice pro TVAM. On a Lorraine Kelly se v roce 1993, kdy stanice GMTV získala franchisu na vysílání „ranní show“, stali prvními odbornými moderátory této stanice. Nyní je Hilary odborným lékařským editorem tohoto vysílání. Napsal několik knih včetně „Než zavoláte doktorovi“, „Co může být alternativou?“, „Zdraví vašeho dítěte“, „Jsem příliš zaneprázdňen na to, abych se mohl stresovat“, „Celková pohoda“ a „Přírodní medicína“. Jeho první novela „Co je s vámi doktore?“ vyšla v roce 2009.

Je pravidelným přispěvatelem do show Stevho Wrighta na Radiu 2, živého vysílání Gabby Logan na Radiu 5 a do časopisů „Fabulous magazine“ a „Rosemary Conley magazine“.

Bibliografie

- 1 Irritable bowel syndrome. Clinical Knowledge Summaries. www.cks.nhs.uk, accessed 24 August 2009
- 2 Irritable bowel syndrome in adults: diagnosis and management of irritable bowel syndrome in primary care. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2008. www.nice.org.uk
- 3 NICE: CG61 Irritable bowel syndrome: quick reference guide: www.nice.org.uk
- 4 Agrawal A, Whorwell PJ. 2006. Irritable bowel syndrome: diagnosis and management. *BMJ* 2006; 332:280
- 5 Joint Formulary Committee, British National Formulary. 55th ed, London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 2009:53
- 6 Irritable bowel syndrome – management. When should I refer? NHS Clinical Knowledge Summaries: www.cks.nhs.uk 25 August 2009
- 7 Probiotics. The British Dietetic Association, 2007. www.bda.uk.com
- 8 American Journal of Gastroenterology 2003; **98** (9): 1970-75
- 9 Mertz HR. Drug therapy: Irritable bowel syndrome. *N Engl J Med* 2003; 349: 2136
- 10 British Medical Association. Family Doctor Series. Irritable Bowel Syndrome 2006

IBS – poznej svého pacienta a pochopíš jeho potíže



Dr. Nick Read MA, MD, FRCP
Předseda společnosti „The IBS Network“

Co je to syndrom dráždivého tračníku (angl. Irritable Bowel Syndrom – IBS)? Je to jeden zdravotní problém nebo souhrn různých mechanismů onemocnění? Je to vnitřní vyjádření našeho neřešeného emocionálního trápení? Je to nevyhnutelný následek moderního životního stylu a nezdravé stravy? Je to genetická záležitost, neodhalená infekce, alergie, neuromuskulární onemocnění střev či autoimunitní onemocnění? Existuje vůbec syndrom dráždivého tračníku? Jsme 40 let poté co byl tento termín poprvé definován blíže nalezení definitivní odpovědi na původ a příčiny IBS?

Co je syndrom dráždivého tračníku?

IBS je stále záhadou. Nemá žádnou patologii, žádné zjevné příčiny a také žádnou definitivní léčbu. Je to medicínsky nevysvětlitelné onemocnění stejně jako např. únavový syndrom, funkční dyspepsie, fibromyalgický syndrom, bolesti na hrudi, které nejsou spojeny s problémy oběhové soustavy nebo podrážděný močový měchýř a se všemi těmito problémy se často překrývá. IBS je choroba, kterou definoval tzv. Římský výbor, který se v posledních 20 letech již několikrát sešel právě v Římě, aby si odsouhlasil a upřesnil diagnostická kritéria.

Podle těchto kritérií je IBS charakterizován jako chronický abdominální problém sestávající z častých epizod nevysvětlitelného abdominálního diskomfortu (nadýmání nebo bolest) a ze střevních potíží, kterými mohou být průjem a/nebo zácpa^{1,2}. Je jasné, že tyto symptomy nejsou specifické pouze pro IBS a mohou být způsobeny řadou jiných problémů, které mají svou jasnou patologii, jako ulcerózní kolitida, Crohnova choroba, celiakie a také rakovina střev či vaječnicků. Proto aby lékař mohl stanovit diagnózu IBS musí si být jistý tím, že pacient netrpí žádným zjizvitelným organickým

onemocněním. Naštěstí dnes již existují jednoduché testy (fekální kalprotektin, tkáňová transglutamináza, testy stolice na okultní krvácení a CA 125), které umožňují odběry vzorků a jejich zkoumání na místních klinikách či v nemocnicích³. Mohlo by se tedy zdát, že vyloučením ostatních onemocnění se dostaneme snadno k diagnóze IBS. Situace se ovšem komplikuje skutečností, že lidé, jimž je IBS diagnostikován trpí řadou příznaků, které nemají svůj původ ve střevech. Bolest hlavy, zad, špatné dýchání, bolest hrudníku, malátnost, únava, časté močení, nevolnost, špatné trávení, svědění, bolest svalů, to vše jsou časté příznaky u lidí s IBS. Z uvedených skutečností je tedy zřejmé, že škála symptomů, jejich kontext a spojení jsou natolik variabilní, že IBS lze považovat za chorobu velmi individuální se svými vlastním idiosynkratickými otisky.

Neznamená to ale, že bychom mohli říct, že IBS neexistuje. Chronické nevysvětlitelné střevní symptomy způsobují lidem značný diskomfort a neschopnost. Termín syndrom dráždivého tračníku je sám o sobě přesným názvem. V minulosti byl popis IBS spojován s vše postihujícími diagnózami, jako je hysterie, melancholie, hypochondrie, neurastenie a podrážděnost. Lékaři zjistili, že nevysvětlitelné choroby často odrá-

žejí to, co se nám přihodilo a přiřazují k tomu různé psychologické a emocionální symptomy. Výsledky vědeckého výzkumu v posledním století vedly k nárůstu specializace a „medikalizace“ a tak byly tyto termíny chybně používány a byly nahrazeny diagnózami, které byly spojeny s konkrétními orgány. Ale nemoc (stejně jako růže), i když ji nazveme jinak, je pořád tou samou nemocí.

Citlivá střeva

Získáme nějaké vodítko z fyziologie? Možná nejjasnějším fyziologickým nálezem bývá zvýšená viscerální senzitivita nebo podrážděnost, která je často spojována se stresem nebo infekcí. Citlivé střevo, stejně jako citlivá pleť, bude přehnaně reagovat na stimulující podněty, kterými v případě střev budou některé složky stravy a emocionální podněty. V případě IBS je potravinová alergie poměrně vyjimečná, ovšem téměř každý kdo trpí tímto problémem také často špatně snáší některé druhy potravin. Pacienti s IBS ale také špatně snášejí různé stresové situace. Jakékoliv emocionální vypětí, vztek, nervozita, strach, závist, pocity křivdy či viny mohou takovému člověku naprosto rozhodit střevo. Stejně jako potraviny, které způsobují kontrakci střev, jako je tučná strava, káva a kořeněná jídla, stejně jako potraviny, které roztahují střevo, nadýmající ovoce a zelenina, které obsahují kvasící cukry (FODMAPS)⁴, jež se v tenkém střevě plně nevstřebávají. Lze tedy konstatovat, že na vině nejsou ani tak různé druhy potravin, jako spíš účinek přecitlivělých střev.

Vyvstává otázka co je příčinou přecitlivělých střev? Těmi nejžhavějšími kandidáty na odpověď jsou stres a infekce. Mnozí pacienti uvádějí, že jejich IBS začal v období, kdy prožívali velký stres, úmrtí blízkého člověka, kdy se jim rozpadl vztah a nebo kdy ztratili zaměstnání. Ačkoliv se ten iniciátor problému může zdát být obyčejným, pro pacienta může mít obrovský význam. Výsledky snímání mozku prokázaly zvýšenou aktivitu emocionálních center ve spojení se stresovou situací. Výzvou pro odborníky může být uvést zdroj a význam toho co se stalo zpět do mysli, kde by se problém mohl zvládnout, místo toho aby neustále řešili nevyléčitelnou chorobu střev.

Několik studií ukázalo, že asi v 10% případů může po atakách gastroenteritidy vzniknout syndrom dráždivého tračníku, který má často formu průjmů a bolestí a je spojen s mírnou infiltrací zánětlivých buněk do

střevního epitelu. Gastroenteritida se ovšem obvykle zcela vyléčí bez nějakých dlouhodobějších problémů. Proč tedy u některých pacientů přetrvávají i nadále příznaky? Výzkumy v posledním desetiletí ukázaly, že pacienti, u kterých se rozvinula trvalá dysfunkce střev hůře zvládali úzkost a depresi v době, kdy u nich vznikla gastroenteritida a také trpěli v různých stresujících životních situacích⁵. Je to jako by stres vytvářel určité spojení mezi naší myslí a střevy a k vyjádření probíhajícího emocionálního vypětí sloužily právě jednotlivé symptomy.

Je tam infekce?

Možnost specifických infekcí u IBS zvyšuje zájem výzkumných kruhů o tuto oblast, zejména v souvislosti s oživením tématu probiotika a prebiotika a s nedávno zveřejněným zjištěním o špatném vstřebávání širokospektrálních antibiotik⁶. Nebyl ovšem zatím zjištěn žádný specifický patogen pro IBS a změny ve střevní mikroflóře mohou vznikat jako reakce na změny střevních funkcí a/nebo na změny ve stravě.

Stačí uvést, že některá probiotika, obzvláště bifidobacterium a lactobacillus spp mohou pomoci některým lidem zvládat symptomy IBS. Nedávná zjištění o vlivu probiotik na emocionální pohodu, a to pravděpodobně tvorbou částí transmitterů, mohou přispět k lepšímu poznání vztahu mezi naší myslí a střevy.

V posledních několika letech ukázaly studie, že špatně vstřebávané širokospektrální antibiotikum Rifamixin může redukovat symptomy nadýmání, bolesti a průjmu⁶. Autoři těchto studií tvrdí, že Rifamixin může zamezit přerůstání střevních bakterií, které mohou v tenkém střevě fermentovat sacharidy, ovšem důkaz o tom, že se bakterie v tenkém střevě přemnožují závisí na rychlém provedení dechového testu přítomnosti vodíku na laktulóze, který ale lze také vysvětlit rychlým tranzitem do střevního prostředí, kde se hromadí bakterie. Zde nastává možnost, že Rifamixin může působit tak, že potlačuje normální střevní mikroflóru, čímž se ovšem střevo stává náchylnějším na invazi různých patogenů.

Nejzajímavější oblastí, ve které můžeme v současnosti pozorovat značný pokrok, je využití výhod genetických technologií k charakterizování ekologie střevní biomasy. V trávicím ústrojí člověka žijí miliardy bakterií a je tudíž nemožné studovat každý druh individuálně. Největší šance nyní tedy nabízí definování celého ekosystému, stejně jako studium celého stromu je efektivnější než studium jednotlivých větví či částí stromu a následně pak vyhodnocení faktorů, které determinují tuto jedinečnou ekologii. Doposud objevili vědci u zdravých jedinců tři hlavní mikrobiomy, které se liší v závislosti na kultuře a geografické poloze. Kdo ví, třeba mohou vědci v následujících letech objevit speciální mikrobiom pro lidi s IBS a stanovit způsob jak ho ovlivňovat. Tak jako zahradník ví, co dělá kompost dobrým, tak i my můžeme zjistit co dělá střevní ekosystém zdravým. Zdá se, že v této oblasti máme před sebou dobrou budoucnost!

Ostatní příčiny

Co může být další příčinou? Někteří pacienti u nichž převažuje IBS se zácpou mají hyperextenzivní klouby což ukazuje na Ehlers-Danlosov syndrom, genetické narušení elasticity tkání⁷. U některých se objevují také důkazy střevní myopatie nebo neuropatie. Znovu se diskutuje o špatné absorpci žlučových kyselin jako o příčině IBS průjmu. Pacienti s IBS také často trpí celiakií a to mnohem častěji než se dříve předpokládalo⁸. A ti pacienti, kteří netrpí celiakií mají často problém s citlivostí na toxicitu lepku. Rakovinu vaječníků často doprovází bolesti břicha a plynatost. Všechna tato zjištění nás stále více utvrzují v tom, že souhrn všech symptomů, které nazýváme IBS, tedy chronický abdominální diskomfort plus střevní potíže, které nemají žádnou zjevnou příčinu, se může časem změnit na takové symptomy, u nichž lze příčinu vysledovat. Mohou to být příčiny genetické, emocionální, mikrobiologické, infekční, stravovací, hormonální, alergické a nebo můžeme klidně vymyslet novou terminologii, abychom přiřadili logiku k této záhadě.

Léčba

Jsme tedy blíže nějaké účinné léčbě? Bez definitivního určení příčiny musíme spoléhat na léčbu dominantních symptomů. Stále své místo v této léčbě mají antispasmodika a regulátory pohybu střev (laxativa a látky omezující pohyb střev) a výskyt nových prokinetických látek jako je prukaloprid nabízí nové a účinnější možnosti léčby. National Institute of Clinical Excellence v Londýně odsouhlasil použití měsíční klinické studie probiotik². Omezení dietetické vlákniny a potravin obsahujících fermentovatelné cukry (FODMAPS) může snížit tlak na citlivá střeva⁴. Účinným prostředkem ke zlepšení příznaků a celkové pohody mohou být nízké dávky antidepresiv. Pomáhat mohou také různá poradenství, psychoterapie, hypnoterapie a jiné doplňkové terapie.

Jelikož IBS zahrnuje širokou škálu různých příčin a možných řešení, mělo by se k němu přistupovat jako k individuálnímu onemocnění. Mohli bychom parafrázovat Sira Williama Oslera, který říká, že je mnohem důležitější pochopit pacienta s nemocí, než nemoc u pacienta.

Samoléčba

Různé nadace a sdružení specialistů ve Velké Británii podporují samoléčbu v této komunitě lidí⁹. Společnost „IBS Network“, což je nadační společnost pro pacienty s IBS vytvořila na svých webových stránkách jakýsi plán samoléčby lidí s IBS¹⁰. Tento zdroj, který byl členům společnosti a profesionálním odborníkům dán k dispozici v březnu 2012, poskytuje ucelený pohled na podstatu a příčiny IBS a nabízí celou řadu možností (strava, životní styl, léky a terapie), které mohou pacienti využít při komunikaci se svým lékařem k nalezení nejlepší cesty na řešení jejich problémů. Tento plán samoléčby zahrnuje „Vyhledávač symptomů IBS“, pomocí něhož si mohou pacienti zmapovat cestu vzniku a průběhu svých potíží a identifikovat faktory, které jejich stav zhoršují nebo které jim pomáhají.

O autorovi:

Dr. Nick Read

Dr. Nick Read (www.nickread.co.uk) je spisovatel, lékař a psychoterapeut a pomáhá při své práci lidem vypořádat se s nemocemi, které doposud nejsou zcela objasněny lékařskou vědou. Je rovněž odborným poradcem a předsedou společnosti IBS Network, nadační společnosti pro pacienty se syndromem dráždivého tračníku. Před tím pracoval Nick na univerzitě v Sheffieldu v Ústavu pro gastrointestinální fyziologii, lidskou výživu a integrovanou medicínu a byl ředitelem výzkumného pracoviště Gastrointestinal Research Unit. Je autorem více než 500 odborných článků a 11 akademických publikací. Jeho populární monografie s názvem „Otrávený a unavený; léčba nemoci, kterou lékaři neléčí“, vyšla v nakladatelství Phoenix v roce 2006.

Reference:

- 1 Spiller R, Aziz Q, Creed F, Emmanuel A, Houghton L, Hungin P, et al. Guidelines on the irritable bowel syndrome: mechanisms and practical management. *Gut* 2007;**56**(12): 1770-98.
- 2 NICE. Irritable bowel syndrome in adults: Diagnosis and management of irritable bowel syndrome in primary care. London: National Collaborating Centre for Nursing and Supportive Care; National Institute of Clinical Excellence, London; 2008.
- 3 Otten, CMT Kok L Witten BJM et al. Diagnostic performance of rapid tests for faecal calprotectin and lactoferrin and their ability to discriminate inflammatory from irritable bowel syndrome. *Clin. Chem. Lab. Med* 2008, **46**. 1275-1280
- 4 H. M. Staudacher, K. Whelan, P. M. Irving, M. C. E. Lomer. Comparison of symptom response following advice for a diet low in fermentable carbohydrates (FODMAPs) versus standard dietary advice in patients with irritable bowel syndrome. *J Hum Nutr Diet*, 2011 **24**:487-495
- 5 Gwee, K A, Graham J.C. McKendrick, M.W. et al. The role of psychological and biological factors in post infective gut dysfunction. *Gut* **44**. 400-406.
- 6 Quigley EM. Therapies aimed at the gut microbiota and inflammation: antibiotics, prebiotics, probiotics, synbiotics, anti-inflammatory therapies. *Gastroenterol Clin North Am*. 2011;**40**(1):207-22.
- 7 Levy HP, Mayoral W, Collier K, Tio TL, Fracomano CA. Gastroesophageal reflux and irritable bowel syndrome in classical and hypermobile Ehlers Danlos syndrome (EDS). *Am J Hum Genet*. 1999;**65**:A69.
- 8 Ford AC, Chey WD, Talley NJ, Malhotra A, Spiegel BM, Moayyedi P. Yield of diagnostic tests for coeliac disease in individuals with symptoms suggestive of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2009 Apr 13;**169**(7):651-8.
- 9 Robinson A, Lee V, Kennedy A, et al. A randomised controlled trial of self-help interventions in patients with a primary care diagnosis of irritable bowel syndrome. *Gut* 2006;**55**(5):643-8.
- 10 Coulson NS. Receiving social support online: an analysis of a computer-mediated support group for individuals living with irritable bowel syndrome. *Cyberpsychol Behav* 2005;**8**(6):580-4



Společnost IBS Network je britský nadační fond pro pacienty s IBS, nabízející pacientům pomoc při zvládnání jejich zdravotních problémů. Tato společnost provozuje

interaktivní stránku (www.theibsnetwork.org) a telefonní linku a tyto nástroje jsou obsluhovány odborným personálem z řad lékařů a zdravotních sester.

Úloha střevní mikrobioty a probiotik u nealkoholového ztučnění jater (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease – NAFLD) a nealkoholové steatohepatitidy (Non-Alcoholic Steatohepatitis-NASH)

Dr. Mayur R Joshi MBBS, Bsc., AICSM
Specialista na farmaceutika



Jelikož roste množství vědeckých prací, máme dnes mnohem více informací a více poznatků o tom, jak lidský mikrobiom, obzvláště střevní mikroflóra, ovlivňuje naše zdraví. V posledních letech byl velmi rozsáhle a podrobně zkoumán složitý vztah mezi střevní mikrobiotou a metabolickými procesy v našem organismu a výsledky těchto zkoumání byly implikovány na spoustu onemocnění. Byly zveřejněny důkazy prokazující vztah mezi střevní bakteriální populací a nemocemi endokrinního systému v souvislosti se spektrem metabolického syndromu. Patří mezi ně nealkoholové ztučnění jater (NAFLD), jeho pokračování nealkoholová steatohepatitida (NASH), cirhóza a konečně hepatocelulární karcinom.

NAFLD a NASH

Nealkoholové ztučnění jater (NAFLD) reprezentuje spektrum nemocí pohybující se od infiltrace tuku do jaterních buněk, přes hepatickou steatózu po steatohepatitidu, fibrózu, eventuálně cirhózu¹. Samotná cirhóza může vést až k hepatocelulárnímu karcinomu². Výsledky histologického, zobrazovacího či laboratorního vyšetření NAFLD jsou nerozpoznatelné od steatózy a následně steatohepatitidy způsobené alkoholem a proto je diagnóza stanovována bez zjišťování historie nadměrné konzumace alkoholu.

Ve většině případů vzniká NAFLD v souvislosti s metabolickým syndromem a inzulínovou rezistencí (IR). Uvnitř celého spektra metabolického syndromu se obvykle najde takový soubor klinických znaků, jmenovitě IR, glukózová intolerance, diabetes, obezita, vysoký krevní tlak a dyslipidemie a všechny tyto problémy jsou spojeny se zvýšeným rizikem kardiovaskulárních onemocnění.

Epidemiologie

Nealkoholové ztučnění jater (NAFLD) je nejběžnějším chronickým onemocněním jater na světě a to jak u dospělých tak i u dětí³. Vzhledem k silné vazbě na ostatní metabolická onemocnění, jako je obezita a diabetes, lze v západní civilizaci pozorovat nárůst výskytu a šíření jak NAFLD tak i NASH³. Statistiky jsou velmi závislé na geografickém regionu a diagnostických parametrech, ale výzkumy uvádí, že až 24% celkové populace v rozvinutých zemích je postiženo NAFLD⁴. Britská gastroenterologická společnost uvádí, že tento údaj se ve Velké Británii blíží až ke 33%⁵, zatímco korejská studie uvádí dokonce 51%⁶. Pokud je NAFLD spojeno ještě s jiným onemocněním roste jeho prevalence velmi dramaticky, obzvláště u pacientů s obezitou (60–95%), u pacientů s diabetes mellitus 2. typu (28–55%) a u pacientů s hyperlipidemií (20–92%)⁴.

NAFLD postihuje 2,6% dětí a toto číslo vzroste na 22,5%–52,8% u obézní dětské populace^{7,8}. Progrese k NASH je klinicky signifikantní jev a epidemiologický výzkum ukazuje, že jeho prevalence je 1,2%–4,8%⁹. Studie prováděné v centrech následné péče, databáze různých sdružení apod. ukazují, že onemocnění jater je třetí nejčastější příčinou úmrtí mezi lidmi s NAFLD¹⁰.

Patogeneze

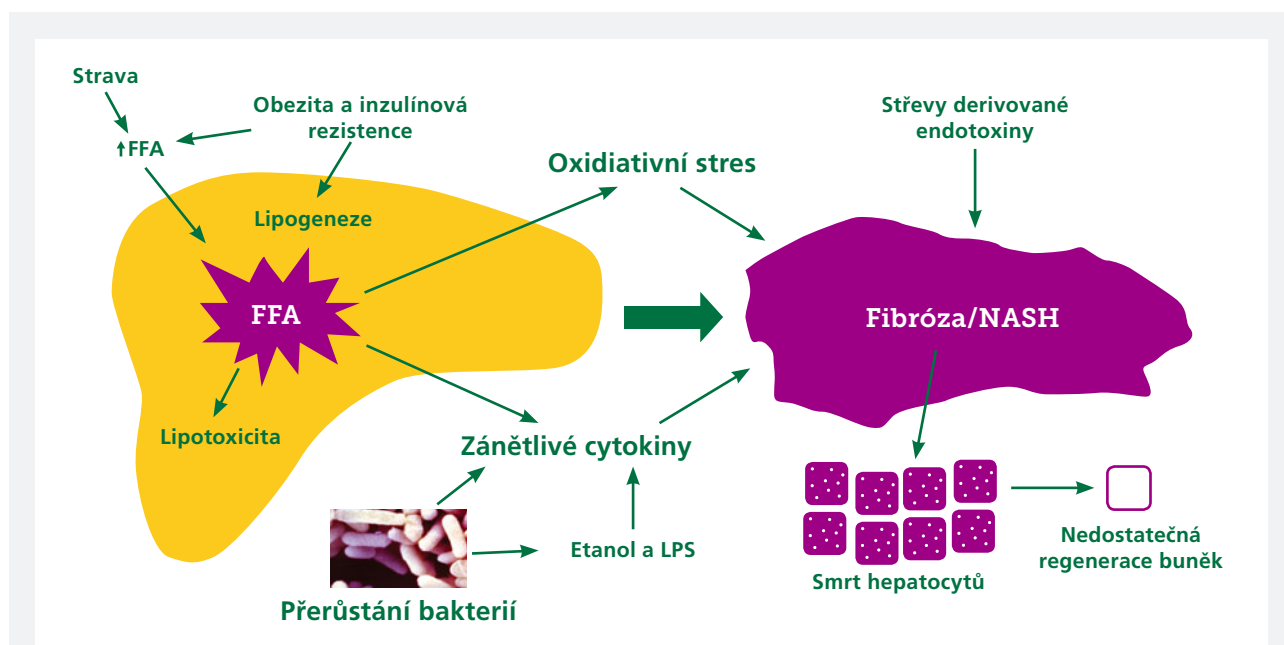
Patogeneze tohoto onemocnění je extrémně složitá, není doposud plně objasněná a její podrobný popis je mimo rámec tohoto článku, nicméně je důležité pochopit alespoň základní mechanismus, který ovlivňuje její vznik. Dříve se vznik této nemoci vysvětloval pomocí tzv. „hypotézy dvou úderů“ s prvotní akumulací hepatických triglyceridů (tuků) nebo steatózy, čímž se zvyšovala citlivost jater na další problémy způsobené „druhým úderem“ prozánětlivých cytokinů, oxidativním stresem a buněčnou dysfunkcí. To vede k hepatickým zánětům nebo steatohepatitidě a následně až k fibróze^{11,12}. Nicméně nedávno bylo zvěřejněno nové zjištění, že volné mastné kyseliny (free fatty acids-FFA) jsou spojeny s přímým toxickým účinkem, který působí vlastně současně s výše uvedenými faktory, spouští se další hepatotoxické cesty a omezuje se výrazně možnost regenerace jaterních buněk, čili dochází k „třetímu úderu“¹³.

Dalším mechanismem, kterým mohou být aktivovány zánětlivé procesy je tvorba prozánětlivých produktů střevními bakteriemi. Je zde naprosto jasná souvislost mezi přerůstající střevní mikroflórou a vznikem NAFLD a NASH a lze rovněž zřetelně identifikovat specifické mechanismy¹⁴. Byla zjištěna souvislost mezi bakteri-

álním přerůstáním v tenkém střevě (small intestinal bacterial overgrowth-SIBO) a závažností steatózy, čímž se posílila hypotéza, že střevní mikroflóra hraje klíčovou úlohu při vzniku tohoto onemocnění^{15,16}. Dle této teorie přispívá střevní mikroflóra ke vzniku NASH zvýšenou tvorbou etanolu a lipopolysacharidů, které stimuluje produkci zánětlivých cytokinů¹⁴. Navíc luminální bakterie metabolizují dietetický cholin (který je nutný pro export jaterních lipidů) a tak podporují steatózu. Ve svém důsledku potom tyto procesy zhoršují střevní permeabilitu, čímž se játra vystavují působení ostatních endotoxinů ze střev, jež jsou přímo či nepřímo hepatotoxické¹⁷.

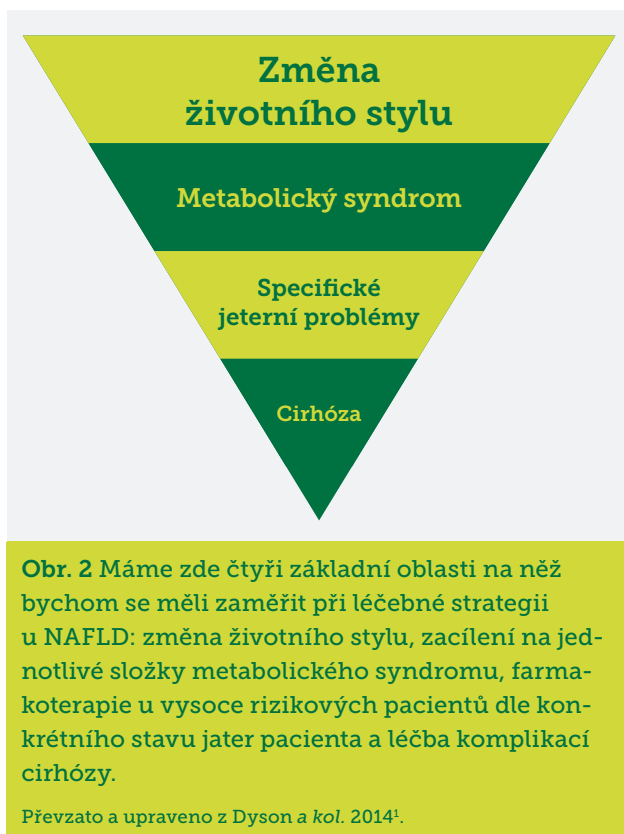
Klinická léčba

NAFLD a NASH jsou léčeny podle stupně progresu a své závažnosti. Jednodušší stavy steatózy mohou být zvládnuty ambulantně a hlavním prostředkem léčby v tomto případě jsou různé úpravy životního stylu¹⁸. Hlavní strategií je zvládnout obezitu a jiné s tím související problémy metabolického syndromu. Tyto postupy jsou potom doplněny léčbou specifických potíží spojených s játry. Neexistují žádné léky, které by byly speciálně zaměřeny na léčbu NAFLD nebo NASH, i když existují určité léky, u nichž se prokázaly jisté přednosti při léčbě těchto chorob.



Obr. 1 I z tohoto zjednodušeného obrázku je zřetelná vzájemná souvislost mezi ukládáním tuku, přerůstáním bakterií a zánětlivými procesy v patogenezi NAFLD a NASH. (FFA:Free Fatty Acids – volné mastné kyseliny, LPS: lipopolysacharidy, NASH: nealkoholová steatohepatitida).

Převzato a upraveno z Dowman a kol. 2010¹



Změna životního stylu

Změna životního stylu zaměřená na redukcii hmotnosti a zvýšenou fyzickou aktivitu je v první linii při léčbě všech pacientů s NAFLD. Je třeba říct, že optimální dieta pro pacienty s NAFLD ještě nebyla stanovena a další výzkum v této oblasti probíhá, nicméně doporučuje se dieta s omezeným příjmem kalorií (o 600 Kcal méně než je udržovací příjem) do té doby než je dosaženo požadované hmotnosti¹⁹. Ukázalo se, že středomořská strava (bohatá na jednoduché nenasycené mastné kyseliny) ve srovnání s dietou s nízkým obsahem tuku a vysokým obsahem sacharidů, pomáhá při hepatické steatóze a zlepšuje inzulínovou senzitivitu u nediabetických pacientů s NAFLD²⁰. Bylo rovněž prokázáno, že fyzická zátěž střední intenzity, vyšší intenzity a vytrvalostní aktivity mají za výsledek zlepšení jaterních enzymů a redukcii jaterního tuku bez závislosti na váhovém úbytku²¹. Svou úlohu hraje i bariatrická operace u obzvláště obézních pacientů, aby se dosáhlo většího váhového úbytku²².

Farmakoterapie

Jednotlivé součásti metabolického syndromu jako je diabetes, hypertenze a dyslipidemie jsou zvladatelné běžnou medikací stejně jako bez přítomnosti NAFLD.

Jako doplněk léčby NASH změnou životního stylu byl zkoumán i Metformin, ovšem s rozdílnými výsledky. Prokázal se váhový úbytek a snížení rizika nemocnosti a úmrtnosti u pacientů s diabetem¹⁹. Jeho úloha u těchto pacientů s NAFLD je kontroverzní a proto ho nelze těmto pacientům jednoznačně doporučovat. Doporučují se také přípravky zvyšující citlivost na inzulín a existují důkazy, že tyto přípravky snižují zánět a steatózu u pacientů s NASH²³.

Co se týká farmakoterapie orientované přímo na játra, prokázal se pozitivní účinek pioglitazonu a vitamínu E a to u pacientů u nichž byla biopsií potvrzena NASH. Tyto pozitivní účinky byly demonstrovány na pacientech obou skupin, ať už tedy u diabetiků tak i nediabetiků. Nedávno provedená meta-analýza například prokázala, že léčba NASH pioglitazonem výrazně přispěla ke zlepšení stavu steatózy, ke zmírnění zánětů a snížení stupně fibrózy²⁴. I když se tato léčba jeví jako účinná, je ovšem třeba mít na paměti riziko pro pacienty s kardiovaskulárními problémy, protože při dlouhodobém užívání hrozí právě riziko kardiovaskulárního selhání. Co se týká vitamínu E, situace je podobná. I zde se prokázala účinnost v léčbě NASH, zejména pak jedna rozsáhlá klinická studie²³ prokázala zlepšení u steatohepatitidy, ale opět existují značné obavy z hlediska dlouhodobého užívání tohoto vitamínu a to s ohledem na zvýšené riziko hemoragické cévní mozkové příhody a rakoviny prostaty^{25,26}.

Potřeba klinických výzkumů

Krátký přehled o problémech NAFLD a NASH, který jsem v tomto článku uvedl, zdůrazňuje hlavně potřebu dalších klinických výzkumů. Jedná se totiž o narůstající problém s důležitými následky týkajícími se jak dospělých tak i dětských pacientů. Neexistuje ani žádná specifická doporučovaná farmakoterapie pro léčbu těchto chorob a u těch, které existují jsou otazníky nad jejich účinností a/nebo jejich bezpečností. V současnosti se sice zkoumají nějaké další léky, ovšem výsledky tohoto výzkumu jsou minimální a tak komunita klinických pracovníků stále čeká na nové a bezpečné terapie, které by mohly potencionálně pomáhat v léčbě.

Probiotika a NAFLD/NASH

Se zvýšeným důrazem na souvislost střevní mikroflóry se vznikem NAFLD a NASH není překvapením také rostoucí množství výzkumných prací v oblasti probiotik. Jejich schopnost měnit střevní mikrobiální populaci, obnovovat funkci střevní bariéry, ovlivňovat imunitní systém a imunitní reakce se těší zvýšenému zájmu badatelů. K identifikaci specifických mechanismů, které mohou mít pozitivní účinek na NAFLD bylo použito několika *in vitro* a zvířecích modelů.

Mechanismus

Tím nejzřejmějším mechanismem, kterým probiotika pomáhají při NAFLD je jejich schopnost měnit střevní mikroflóru. Za předpokladu, že SIBO (small intestine bacterial overgrowth) je významným spouštěcím mechanismem v patogenezi, jeví se redukce přemnožení patogenních bakterií jako logický, první krok. Způsob, jakým jsou probiotika schopna toho dosáhnout je dobře zdokumentován a je podrobně diskutován v jiné části této publikace, ale obecně lze říci, že zahrnuje, mezi jinými, konkurenční boj bakterií o živiny, přímou tvorbu antimikrobiálních látek, snižování lumenálního pH a zamezení přilnutí a translokace patogenů.

Je možná ještě zajímavější, že probiotika jsou schopna měnit některé způsoby patogeneze onemocnění, o kterých byla v této stati již zmínka. Jsou schopna zlepšit funkci ochranné bariéry střev a opravit poškozenou sliznici střev prostřednictvím mnoha složitých procesů, zlepšením funkce buněčných spojů, prevencí lokálních zánětů a prevencí apoptózy střevních epitelálních buněk²⁷. Výsledkem těchto procesů je to, že játra jsou vystavena menšímu množství absorbovaných endotoxinů, protože je v organismu méně patogenních bakterií, které produkují tyto endotoxiny a ty nejsou absorbovány tak často z důvodu snížené střevní propustnosti. K demonstraci schopnosti probiotik redukovat zánětlivé a oxidativní poškození jater prostřednictvím modulace TNF- α a PPAR α ^{27,28}. Další studie pak prokázala, že specifická probiotika jsou schopna snížit míru ukládání tuku, zlepšit hodnotu triglyceridu a snížit hodnoty séra endotoxinu u NAFLD myší^{27,29}.

Klinické důkazy

Je až překvapující jak málo, vzhledem k množství preklinických studií, ukazujících mechanismus jakým probiotika zlepšují NAFLD, je kvalitních klinických studií, které by zkoumaly vliv probiotik na člověka. Je ovšem třeba zmínit, že některé z těchto studií vykazují velmi slibné výsledky a jsou určitě důvodem proč se v této oblasti věnovat dalšímu výzkumu.

Studie publikovaná v roce 2011 a provedená kolektivem prof. Malaguarnera pozorovala účinek synbiotika společně se změnou způsobu života u pacientů s NASH³⁰. Pacientům bylo podáváno synbiotikum obsahující kmen *Bifidobacterium longum* a jako prebiotikum fruktooligosacharidy (FOS) a sice po dobu 24 týdnů. Po tuto dobu byly hodnoceny biochemické a histologické parametry. Všem 66 pacientům byly rovněž doporučeny stejné změny životního stylu. Pacienti byli náhodně rozděleni do 2 skupin, jedna dostávala placebo, druhá synbiotikum. Změna životního stylu zahrnovala detailní stravovací a cvičební plán a jeho dodržování kontroloval lékař.

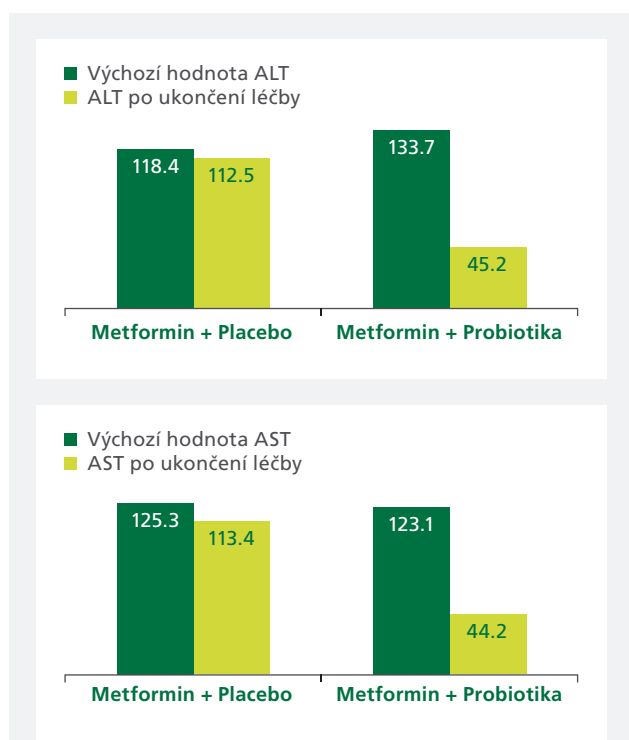
Studii dokončilo všech 66 pacientů a v obou skupinách bylo zaznamenáno zlepšení stavu. Nicméně, mnohem většího zlepšení bylo dosaženo v synbiotické skupině a to v mnoha parametrech:

- AST (P<0,05)
- LDL cholesterol (P<0,001)
- CRP (P<0,05)
- TNF- α (P<0,001)
- HOMA-IR (P<0,001)
- Sérum endotoxinu (P<0,001)
- Histologicky potvrzená steatóza (P<0,05)
- Index aktivity NASH (P<0,05)

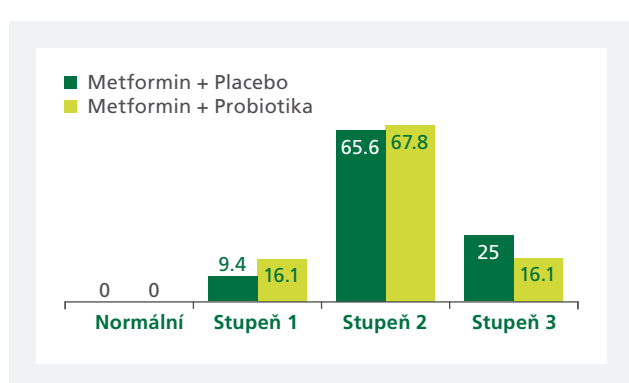
Synbiotická skupina vykazovala výraznější zlepšení ukazatelů funkce jater, zánětů, inzulínové rezistence a hladin endotoxinů a rovněž zlepšení v oblasti ukazatele míry progresu onemocnění.

Podobných výsledků bylo dosaženo ve studii z roku 2013, která zkoumala vliv více kmenového probiotika – 7 kmenů, z toho 4 kmeny *Lactobacillus*, 2 kmeny *Bifidobacteria* a jeden kmen *Streptococcus*³¹. 64 pacientů s histologicky potvrzenou NASH, všem byl podáván metformin a dodržovali doporučení lékaře

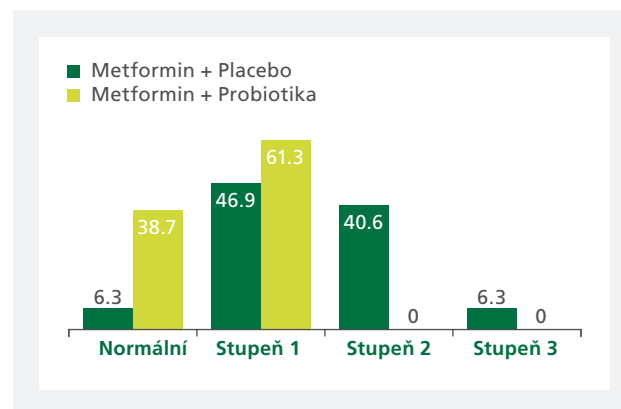
ohledně životního stylu. Náhodně byli rozděleni do dvou stejně velikých skupin, jedna dostávala probiotika, druhá placebo po dobu 28 týdnů. Funkce jater byla vyhodnocována měřením hepatických enzymů a ke stanovení míry onemocnění byl použit ultrazvuk. Tato vyšetření byla provedena na začátku experimentu a na konci léčby s dalším monitorováním stavu pacientů po dobu 6 měsíců. Po skončení léčby bylo zjištěno zlepšení stavu pacientů v obou skupinách, jak se také očekávalo. Nicméně, signifikantně větší zlepšení bylo zaznamenáno v probiotické skupině – hlavní výsledky jsou uvedeny níže:



Obr. 3 a 4. Zlepšení hodnot ALT a AST bylo pozorováno v obou skupinách, ale synbiotická skupina vykazovala signifikantně větší zlepšení jak dokazují hodnoty.



Obr. 5. Rozdělení pacientů a stupně steatózy dle výsledků ultrazvuku před započítáním intervence. Žádný z pacientů neměl normální hodnotu dle ultrazvuku.



Obr. 6. Hodnocení stavu steatózy pacientů po 6 měsících léčby. 38,7% pacientů ve skupině metformin/probiotika mělo normální stupeň dle ultrazvuku; 61,3% mělo stupeň 1 a žádný pacient z této skupiny neměl stupeň 2 a 3. Rozdíly byly statisticky signifikantní ve srovnání se skupinou metformin/placebo (P=0,01).

Výše uvedené výsledky ukazují jednoznačné zlepšení funkce jater a toto zlepšení je doprovázeno dramatickým zlepšením výsledků ultrazvukového vyšetření. Probiotická skupina vykazovala signifikantně větší zlepšení BMI na konci studie.

Tyto výsledky byly potvrzeny studií z roku 2014, kterou prováděla jiná skupina výzkumných pracovníků s použitím stejné směsi probiotik u pacientů s NAFLD³². Do této studie se zapojilo celkem 52 pacientů a těm byly doporučeny dietní změny a změny životního stylu. Náhodně potom byli rozděleni do dvou skupin, jedna dostávala směs probiotik a druhá placebo. Obě skupiny vykazovaly při srovnání s počátečním stavem zlepšení v parametrech ALT, AST, γ -GT, hs-CRP, TNF- α a BMI. Nicméně probiotická skupina vykazovala signifikantní zlepšení ve srovnání s placebo skupinou ve všech biochemických parametrech ($p < 0,001$ ve všech testech). Při srovnání parametru změny BMI u obou skupin nebyly pozorovány žádné rozdíly ($p = 0,13$).

Závěr

Účinky probiotik na NAFLD a NASH ještě musí být řádně prověřeny, ale preklinické a úvodní klinické testy ukazují na velký potenciál těchto přípravků jako bezpečného a účinného léčebného prostředku pro tyto pacienty. Navíc další klinické zkoušky přinesly povzbuzující výsledky u diabetu, při snižování hladiny cholesterolu a při léčbě metabolického syndromu, což ukazuje na potenciál probiotik a jejich využití jako podpůrného prostředku při léčbě onemocnění metabolismu^{33,34,35}. S tím jak se postupně dozvídáme více o způsobu jakým jsou probiotika schopna přinášet pozitivní účinky, stávají se více a více součástí běžné terapie při léčbě těchto složitých onemocnění.

O autorovi:

Dr. Mayur R Joshi MBBS, Bsc., AICSM

Dr. Joshi je registrovaným lékařem a většinu své klinické praxe strávil na kolorektální chirurgii, poté začal pracovat jako odborný poradce pro firmu Probiotics International. V současnosti pracuje jako lékař specializující se na farmaceutika.

Reference:

- 1 Dowman JK, Tomlinson JW, & Newsome PN. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *Qjm* 2010; **103**:2, 71-83.
- 2 Sanyal AJ, Yoon SK, & Lencioni R. The etiology of hepatocellular carcinoma and consequences for treatment. *The oncologist* 2010; **15**:(Supplement 4), 14-22.
- 3 Eslamparast T, Eghtesad S, Hekmatdoost A & Poustchi H. Probiotics and nonalcoholic fatty liver disease. *Middle East journal of digestive diseases* 2013; **5**:3, 129.
- 4 Alba LM, and Lindor K. Non-alcoholic fatty liver disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2003; **17**:8: 977-986.
- 5 British Society of Gastroenterology, Clinical Commissioning Report. NASH and Non alcoholic Fatty Liver Disease. <http://www.bsg.org.uk/clinical/commissioning-report/nash-and-non-alcoholic-fatty-liver-disease.html>
- 6 Lee JY, Kim KM, Lee SG. Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in potential living liver donors in Korea: a review of 589 consecutive liver biopsies in a single center. *Journal of hepatology* 2007; **47**:239-44.
- 7 Tominaga K, Kurata JH, Chen YK. Prevalence of fatty liver in Japanese children and relationship to obesity. *Digestive Diseases and Sciences* 1995; **4**: 2002-9.
- 8 Franzese A, Vajro P, Argenziano A. Liver involvement in obese children. Ultrasonography and liver enzyme levels at diagnosis and during follow-up in an Italian population. *Digestive Diseases and Sciences* 1997; **42**: 1438-2.
- 9 Das K, & Kar P. Non-alcoholic steatohepatitis. *Journal of the Association of Physicians of India* 2005; **53**:195-199.
- 10 Vernon G, Baranova A, & Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2011; **34**:3, 274-285.
- 11 Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two 'hits'? *Gastroenterology*; 1998. **114**:842-5.
- 12 Day CP. From fat to inflammation. *Gastroenterology*; 2006. **130**:207-10.
- 13 Jou J, Choi SS, Diehl AM. Mechanisms of disease progression in nonalcoholic fatty liver disease. *Seminars in Liver Disease* 2008; **28**:370-9.
- 14 Compare D, Coccoli P, Rocco A, Nardone OM, De Maria S, Carteni M & Nardone, G. Gut-liver axis: the impact of gut microbiota on non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 2012; **22**:6, 471-476.
- 15 Nagata K, Suzuki H, Sakaguchi S. Common pathogenic mechanism in development progression of liver injury caused by non-alcoholic or alcoholic steatohepatitis. *Journal of Toxicological Sciences* 2007; **32**:5:453e68.
- 16 Diamant M, Blaak EE, de Vos WM. Do nutrient-gut-microbiota interactions play a role in human obesity, insulin resistance and type 2 diabetes? *Obesity Reviews*; 2011. **12**(4):272e81.
- 17 Riordan SM, Duncombe VM, Thomas MC, Nagree A, Bolin TD, McIver CJ, et al. Small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, and non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 2002; **50**:1:136-8.
- 18 Dyson J, & Day C. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Digestive Diseases* 2014; **32**:5, 597-604.
- 19 Dyson JK, Anstee QM, & McPherson S. Non-alcoholic fatty liver disease: a practical approach to treatment. *Frontline gastroenterology* 2014; **5**:4, 277-286.
- 20 Ryan MC, Itsiopoulos C, Thodis T. The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology* 2013; **59**:138-43.
- 21 Little JP, Gillen JB, Percival ME. Low-volume high-intensity interval training reduces hyperglycemia and increases muscle mitochondrial capacity in patients with type 2 diabetes. *Journal of Applied Physiology* 2011; **111**:1554-60.
- 22 NICE. NICE Clinical guidelines. CG43 Obesity: the prevention, identification, assessment and management of overweight and obesity in adults and children. 2006. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg43>
- 23 Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *New England Journal of Medicine* 2010; **362**:1675-85.
- 24 Boettcher E, Csako G, Pucino F. Meta-analysis: pioglitazone improves liver histology and fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2012; **35**:66-75.
- 25 Schurks M, Glynn RJ, Rist PM. Effects of vitamin E on stroke subtypes: meta-analysis of randomised controlled trials. *British Medical Journal* 2010; **341**:c5702.
- 26 Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *The Journal of the American Medical Association* 2009; **301**:39-51.
- 27 Paolella G, Mandato C, Pierri L, Poeta M, Di Stasi M, & Vajro P. Gut-liver axis and probiotics: their role in non-alcoholic fatty liver disease. *World journal of gastroenterology: WJG* 2014; **20**:42, 15518.

- 28 Esposito E, Iacono A, Bianco G, Autore G, Cuzzocrea S, Vajro P, Canani RB, Calignano A, Raso GM, Meli R. Probiotics reduce the inflammatory response induced by a high-fat diet in the liver of young rats. *Journal of Nutrition* 2009; **139**: 905-911
- 29 Endo H, Niioka M, Kobayashi N, Tanaka M, Watanabe T. Butyrate-producing probiotics reduce nonalcoholic fatty liver disease progression in rats: new insight into the probiotics for the gut-liver axis. *PLoS One* 2013; **8**: e63388
- 30 Malaguarnera M, Vacante M, Antic T, Giordano M, Chisari G, Acquaviva R, & Galvano F. *Bifidobacterium longum* with fructo-oligosaccharides in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Digestive diseases and sciences* 2012; **57**(2), 545-553.
- 31 Shavakhi A, Minakari M, Firouzian H, Assali R, Hekmatdoost A, & Ferns G. Effect of a Probiotic and Metformin on Liver Aminotransferases in Non-alcoholic Steatohepatitis: A Double Blind Randomized Clinical Trial. *International journal of preventive medicine* 2013; **4**(5), 531.
- 32 Eslamparast T, Poustchi H, Zamani F, Sharafkhan M, Malekzadeh R, & Hekmatdoost A. Synbiotic supplementation in non-alcoholic fatty liver disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *The American journal of clinical nutrition* 2014; **99**:3, 535-542.
- 33 Eslamparast T, Zamani F, Hekmatdoost A, Sharafkhan M, Eghtesad S, Malekzadeh R, & Poustchi H. Effects of synbiotic supplementation on insulin resistance in subjects with the metabolic syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *British Journal of Nutrition* 2014; 1-8.
- 34 Panwar H, Rashmi HM, Batish VK, & Grover S. Probiotics as potential biotherapeutics in the management of type 2 diabetes—prospects and perspectives. *Diabetes/metabolism research and reviews* 2013; **29**:2, 103-112.
- 35 Lye HS, Kuan CY, Ewe JA, Fung WY, & Liong MT. The improvement of hypertension by probiotics: effects on cholesterol, diabetes, renin, and phytoestrogens. *International journal of molecular sciences* 2009; **10**:9, 3755-3775.

Epidemie obezity, probiotika a vláknina



Natalie Lamb Dip NT CNM mBANT, Bsc. (Hons)
Technický poradce
Probiotics International Ltd.

Prevalence obezity a s ní spojených zdravotních problémů se v posledních dvou dekadách velmi prudce zvyšuje¹. Dodržování různých dietních programů omezujících příjem kalorií je notoricky slabé, obzvláště v dlouhodobém horizontu, kdy jedna až dvě třetiny těchto lidí nabere více než co shodili dietou¹. Existuje ovšem mnoho složitých faktorů, které přispívají k patofyziologii obezity a nejsou to pouze ty, které se výlučně vztahují k nadměrné konzumaci potravin a k nedostatku pohybu. Dalšími faktory, které je třeba brát v úvahu jsou například druh a kvalita konzumovaných potravin, hormonální nerovnováha, úroveň metabolismu, leptinová rezistence, inzulínová rezistence, chuť na sladké, příjem, ukládání toxinů z okolního prostředí a různých přídavných látek z potravin, záněty a v neposlední řadě také vyváženost naší celkové mikrobioty.

Jak se liší střevní mikroflóra obézních lidí?

Při srovnání obézních a štíhlých lidí byla opakovaně pozorována nerovnováha střevní mikrobioty² a menší bakteriální diverzita³ právě u lidí obézních. Zdá se, že obezita je spojena se změnami v populaci dvou dominantních bakteriálních druhů bacteroidetes a firmicutes². Mikrobiální dysbióza byla také pozorována u těch lidí, kteří se přejídali, či neměli takový výběr kvalitních potravin⁴. Výsledky výzkumu ukazují, že „obézní mikrobiom“ má zvýšenou kapacitu spotřebovávat energii ze stravy⁴. Studie z roku 2006 (Turnbaugh a kol.)² zjistila, že kolonizace bezmikrobích myši „obézní mikrobiotou“ má za následek podstatně vyšší tvorbu tělního tuku než kolonizace „štíhlou mikrobiotou“².

Ve své práci z roku 2010 Zhang a kol.⁵ vedou diskuzi o tom, že nikoliv genetika, ale naše strava má dominantní vliv na tvorbu střevní mikroflóry a také na vznik metabolického syndromu. Strava s vysokým obsahem cukru a rafinovaných sacharidů může být důležitým faktorem pro vznik predispozice k nevyvážené střevní mikroflóře, která byla pozorována u obézních subjektů

a matek obezních kojenců. Přítomnost patogenních bakterií a kvasinek navíc může zvyšovat chuť na takové potraviny.

Mohou probiotika pomoci?

Jedním z řešení jako obnovit rovnováhu střevní mikroflóry je doplnit jejich stav o živé bakterie. Zjistilo se, že probiotika mají schopnost podporovat zdravé trávení, pomáhat při rozkládání a vstřebávání živin z potravy k zajištění potřeb našeho organismu. Klinické studie na lidech ukázaly také na schopnost probiotik pomáhat při zmenšování obvodu pasu a boků, při snižování BMI a při snižování míry adipocyty (tvorba tukové tkáně)⁶. Probiotické kmeny firmy Protexin vykazovaly signifikantní zlepšení hladiny krevního cukru, hladiny inzulínu a inzulínové rezistence pravděpodobně prostřednictvím ovlivňování střevních zánětů u pacientů s metabolickým syndromem⁹, zlepšením hodnot BMI, ovlivňováním váhového úbytku a hladiny krevního cukru nalačno u pacientů s nealkoholovou steatohepatidou (NASH)¹⁰ a zlepšením stavu pacientů s NAFLD (nealkoholovým ztučněním jater)¹¹, obě tyto choroby jsou běžné u obézních pacientů¹².

Zajímavé výsledky byly zjištěny u pacientů, kteří se snažili redukovat svou hmotnost a dostávali probiotika *Lactobacillus plantarum* a *Lactobacillus rhamnosus*, u nichž se prokázalo, že produkují konjugovanou lino- leovou kyselinu (CLA), jež je známa pro svůj pozitivní účinek při boji s obezitou^{13,14}. Probiotika mohou také pomáhat se zlepšením nálady¹⁵, což bývá často překážka při dodržování dietního režimu.

Bylo zjištěno, že tzv. POP (persistent organic pollutants – perzistentní organické látky) se hojně vyskytují v potravním řetězci a jsou spojeny s vysokým BMI a obvodem pasu¹⁶. Orgány Evropské Unie definují POP jako chemické látky, které dlouhodobě přetrvávají v prostředí, akumulují se přes potravinový řetězec a představují riziko způsobující nežádoucí účinky na lidské zdraví a životní prostředí. Jsou to např. pesticidy (DDT), průmyslové chemikálie (jako jsou polychlorované bifenylly – PCB) a nežádoucí vedlejší produkty průmyslové výroby (jako jsou dioxiny a furany). Jelikož se POP akumulují hlavně v tukových tkáních, mohou změny v hmotnosti ovlivnit jejich uvolňování a následně koncentrace séra¹⁷. Jedna z teorií proč si tělo drží svou váhu i přes to, že dodržujeme nízkokalorickou dietu je, že náš organismus se nechce zbavit těchto uložených toxinů. Uvolňování toxinů může být příčinou špatné nálady, nevolnosti a dokonce může způsobit, že i přes počáteční váhový úbytek nejsme schopni zhubnout více. *In vitro* studie prokázaly, že probiotika jsou schopna na sebe vázat a odstranit z těla množství těžkých kovů¹⁸ a toxinů¹⁹ ze střev a tím vytvořit příznivější podmínky pro naši snahu.

Může pomoci vláknina?

Dietetická vláknina, nestravitelná část buněčných stěn rostlinných potravin, je důležitou makroživinou, která je všeobecně známa tím, že přispívá ke zdravému pohybu střev. Bylo prokázáno, že glukomanan, ve vodě rozpustná dietetická vláknina z rostliny zvané konjac, přispívá v rámci nízkokalorické diety ke snížení tělesné hmotnosti. Bylo zjištěno, že glukomanan snižuje tvorbu hormonu „hladu“ grehlin²⁰, zvyšuje pocit sytosti²¹ a zlepšuje pohyb stolice^{22,23}. Studie z roku 2014 (De Leo a kol.)²⁴, poukázala na schopnost glukomananu zpomalit přeměnu sacharidů na glukózu, snížit postprandiální nárůst krevního cukru a hladiny inzulínu a sice u žen se syndromem polycystických ovarií a snížit inzulínovou rezistenci.

Prebiotika jsou nestravitelné části potravin, které mají pozitivní účinek na hostitele selektivní stimulací růstu a/nebo aktivity jednoho či více bakteriálních druhů, které se již nacházejí ve střevech a tak mohou přispívat ke zdraví hostitele²⁵. Glukomanan má prokazatelně prebiotický účinek²⁶ podobný inulínu a má také potenciál na sebe vázat a odstraňovat z těla škodlivé toxiny^{28,29}, které se uvolňují z uloženého tuku během redukční diety¹⁷.

Spojení s cukrem

Inzulínová rezistence nastává tehdy, když tělesné buňky nereagují na normální aktivitu inzulínu (hormonu, který uvolňuje slinivka břišní jako reakci na příjem glukózy) a vede k vysoké hladině glukózy v krvi. Toto nadměrné množství cukru se poté ukládá jako tuk v břišních tukových tkáních. Příčinou může být nadměrná konzumace cukru nebo rafinovaných sacharidů a/nebo poškození inzulínových receptorů záněty, které vznikají buď v tukových buňkách nebo z nevyvážené střevní mikroflóry.

Chrómová esenciální nutriční látka, která je z běžných potravin odstraněna různými procesy zpracování a rafinace, obzvláště se to týká obilovin. Chrómová esenciální nutriční látka je nezbytná pro normální funkci inzulínu³⁰ a tak není překvapující, že nízká hladina chrómu je spojena s inzulínovou rezistencí a oba tyto jevy lze pozorovat u obezných jedinců³¹. Ukázalo se, že suplementace chrómu přispívá k udržování normální hladiny krevního cukru, k omezení chuti na sladké³², že pomáhá regulovat pocit hladu a snižovat příznaky deprese u dospělých lidí s nadváhou³⁴. Studie z roku 2005 (Nachtigal a kol.)³⁵ dospěla k závěru, že dlouhodobé užívání nejméně 150 mcg chrómu denně bylo signifikantně spojeno s nižší úrovní váhového přírůstku.

Závěr

Jak bylo výše zmíněno, existuje celá škála faktorů, které přispívají k obezitě, většina z nich má vzájemnou spojitost. Proto se také nabízejí potencionální řešení. Středobodem mnoha výzkumů a pozorování se zdá být střevní mikroflóra, ovlivňující příjem a zpracování energie, tvorbu zánětů a inzulínovou rezistenci.

O autorce:

Natalie Lamb Dip NT CNM, mBANT, BA (Hons)

Natalie je kvalifikovaná nutriční terapeutka, tuto kvalifikaci získala tříletým studiem na College of Naturopathic Medicine (CNM) v Londýně a v roce 2009 se stala plnohodnotným členem britské asociace nutričních terapeutů (BANT-British Association of Nutritional Therapist). Před tím, než v roce 2011 nastoupila do firmy Probiotics International Ltd., pracovala po dobu 2 let na privátní klinice v Londýně. V roce 2000 ukončila Natalie studium na University of Central England (studia obchodu), 10 let pracovala na různých pozicích ve firmách zabývajících se zdravou výživou. Pracovala také 5 let pro charitativní organizaci zabývajících se pomoci lidem trpícím rakovinou a sice pomáhala zvyšovat povědomí o této organizaci, připravovala různé informace a články pro odbornou i širokou veřejnost. V současnosti pracuje jako technický poradce pro výrobky pro lidské zdraví.

Reference:

1. Mann T, Tomiyama AJ, Westling E, Lew AM, Samuels B, Chatman J. Medicare's search for effective obesity treatments: diets are not the answer. *Am Psychol* 2007; **62**(3):220-33.
2. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JL. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006; **444**(7122):1027-31.
3. Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature* 2006; **500**(7464):541-6.
4. Alcock J, Maley CC, Aktipis CA. Is eating behavior manipulated by the gastrointestinal microbiota? Evolutionary pressures and potential mechanisms. *Bioessays* 2014; **36**(10):940-9.
5. Zhang C, Zhang M, Wang S, et al. Interactions between gut microbiota, host genetics and diet relevant to development of metabolic syndromes in mice. *ISME J* 2010; **4**(2):232-41.
6. Jung SP, Lee KM, Kang JH, et al. 2013. Effect of Lactobacillus gasseri BNR17 on Overweight and Obese Adults: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial. *Korean J Fam Med*. Mar; **34**(2):80-9.
7. Sharafedtinov KK, Plotnikova OA, Alexeeva RI, et al. Hypocaloric diet supplemented with probiotic cheese improves body mass index and blood pressure indices of obese hypertensive patients—a randomized double-blind placebo-controlled pilot study. *Nutr J* 2013; **12**:12:138.
8. Kadooka Y, Sato M, Imaizumi K, et al. Regulation of abdominal adiposity by probiotics (Lactobacillus gasseri SBT2055) in adults with obese tendencies in a randomized controlled trial. *Eur J Clin Nutr* 2010; **64**(6):636-43.
9. Eslamparast T, Zamani F, Hekmatdoost A, et al. Effects of synbiotic supplementation on insulin resistance in subjects with the metabolic syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Br J Nutr* 2014; **112**(3):438-45.
10. Shavakhi A, Minakari M, Firouzian H, Assali R, Hekmatdoost A, Ferns G. Effect of a Probiotic and Metformin on Liver Aminotransferases in Non-alcoholic Steatohepatitis: A Double Blind Randomized Clinical Trial. *Int J Prev Med* 2013; **4**(5):531-7.
11. Eslamparast T, Poustchi H, Zamani F, Sharafkhan M, Malekzadeh R, Hekmatdoost A. Synbiotic supplementation in nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Am J Clin Nutr* 2014; **99**(3):535-42.
12. Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010; **51**(1):121-9.
13. Lee K, Paek K, Lee HY, Park JH, Lee Y. Antiobesity effect of trans-10, cis-12-conjugated linoleic acid-producing Lactobacillus plantarum PL62 on diet-induced obese mice. *J Appl Microbiol* 2007; **103**(4):1140-6.
14. Lee HY, Park JH, Seok SH, et al. Human originated bacteria, Lactobacillus rhamnosus PL60, produce conjugated linoleic acid and show anti-obesity effects in diet-induced obese mice. *Biochim Biophys Acta* 2006; **1761**(7):736-44.
15. Steenbergen L, Sellaro R, van Hemert S, Bosch JA, Colzato LS. A randomized controlled trial to test the effect of multispecies probiotics on cognitive reactivity to sad mood. *Brain Behav Immun* 2015; **48**:258-64.
16. Elobeid MA, Padilla MA, Brock DW, Ruden DM, Allison DB. Endocrine disruptors and obesity: an examination of selected persistent organic pollutants in the NHANES 1999-2002 data. *Int J Environ Res Public Health* 2010; **7**(7):2988-3005.
17. Lim JS, Son HK, Park SK, Jacobs DR Jr, Lee DH. Inverse associations between long-term weight change and serum concentrations of persistent organic pollutants. *Int J Obes (Lond)* 2011; **35**(5):744-7.
18. Ibrahim F, Halttunen T, Tahvonen R, Salminen S. Probiotic bacteria as potential detoxification tools: assessing their heavy metal binding isotherms. *Can J Microbiol* 2006; **52**(9):877-85.
19. Salminen S, Nybom S, Meriluoto J, Collado MC, Vesterlund S, El-Nezami H. Interaction of probiotics and pathogens—benefits to human health? *Curr Opin Biotechnol* 2010; **21**(2):157-67.
20. Chearskul S, Kriengsinyos W, Kooptiwut S, et al. Immediate and long-term effects of glucomannan on total ghrelin and leptin in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; **83**(2):e40-2.
21. Salas-Salvadó J, Farrés X, Luque X, et al. Effect of two doses of a mixture of soluble fibres on body weight and metabolic variables in overweight or obese patients: a randomised trial. *Br J Nutr* 2008; **99**(6):1380-7.
22. Keithley J, Swanson B. Glucomannan and obesity: a critical review. *Altern Ther Health Med* 2005; **11**(6):30-4.
23. Chen HL, Cheng HC, Wu WT, Liu YJ, Liu SY. Supplementation of konjac glucomannan into a low-fiber Chinese diet promoted bowel movement and improved colonic ecology in constipated adults: a placebo-controlled, diet-controlled trial. *J Am Coll Nutr* 2008; **27**(1):102-8.
24. De Leo V, Tosti C, Cappelli V, Morgante G, Cianci EA. [Combination inositol and glucomannan in PCOS patients]. *Minerva Ginecol* 2014; **66**(6):527-33. [Article in Italian]
25. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr* 1995; **125**(6):1401-12.
26. Wu WT, Yang LC, Chen HL. Effects of konjac glucomannan, inulin and cellulose on acute colonic responses to genotoxic azoxymethane. *Food Chem* 2014; **155**:304-10.
27. Yeh SL, Lin MS, Chen HL. Inhibitory effects of a soluble dietary fiber from Amorphophallus konjac on cytotoxicity and DNA damage induced by fecal water in Caco-2 cells. *Planta Med* 2007; **73**(13):1384-8.
28. Colakoglu F, Donmez HH. Effects of aflatoxin on liver and protective effectiveness of esterified glucomannan in Merino rams. *ScientificWorldJournal* 2012; **462925**.
29. Chua M, Baldwin TC, Hocking TJ, Chan K. Traditional uses and potential health benefits of Amorphophallus konjac K. Koch ex N.E.Br. *J Ethnopharmacol* 2010; **128**(2):268-78.
30. Racek J, Sindberg CD, Moesgaard S, et al. Effect of chromium-enriched yeast on fasting plasma glucose, glycated haemoglobin and serum lipid levels in patients with type 2 diabetes mellitus treated with insulin. *Biol Trace Elem Res* 2013; **155**(1):1-4.
31. Guimarães MM, Martins Silva Carvalho AC, Silva MS. Chromium nicotinate has no effect on insulin sensitivity, glycemic control, and lipid profile in subjects with type 2 diabetes. *J Am Coll Nutr* 2013; **32**(4):243-50.
32. Docherty JP, Sack DA, Roffman M, Finch M, Komorowski JR. A double-blind, placebo-controlled, exploratory trial of chromium picolinate in atypical depression: effect on carbohydrate craving. *J Psychiatr Pract* 2005; **11**(5):302-14.
33. Anton SD, Morrison CD, Cefalu WT, et al. Effects of chromium picolinate on food intake and satiety. *Diabetes Technol Ther* 2008; **10**(5):405-12.
34. Brownley KA, Von Holle A, Hamer RM, La Via M, Bulik CM. A double-blind, randomized pilot trial of chromium picolinate for binge eating disorder: results of the Binge Eating and Chromium (BEACH) study. *J Psychosom Res* 2013; **75**(1):36-42.
35. Nachtigal MC, Patterson RE, Stratton KL, Adams LA, Shattuck AL, White E. Dietary supplements and weight control in a middle-age population. *J Altern Complement Med* 2005; **11**(5):909-15.

Využití probiotik v orálním zdraví



Janine Barlow, Bsc. (Hons)
Manager pro vývoj produktů
Probiotics International Ltd.

Jak víme, veřejnosti je známa spousta informací o pozitivním účinku probiotik na trávicí ústrojí. V poslední době se zvyšuje také zájem o probiotika v souvislosti s udržováním zdraví dutiny ústní a v boji s orálními infekcemi. I když na tomto poli bylo doposud provedeno pouze několik studií, ty které byly dokončeny ukazují na významný potenciál probiotik.

Studie z roku 2003 (Kazor a kol.)¹ zjistila, že v naší ústní dutině žije více než 600 bakteriálních druhů. Mezi tyto druhy patří bakterie, které se běžně nevyskytují v našem trávicím ústrojí, ale také ty, které jsou známější, jako je *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus rhamnosus* a *Lactobacillus salivarius*². Rovnováha všech těchto mikroorganismů může být velmi snadno narušená a výskyt patogenních bakterií může vést k různým zdravotním problémům dutiny ústní včetně zubních kazů, periodontitidy a halitózy.

Zubní kazy

Zubní kaz je onemocnění, kdy bakteriální proces poškozuje tvrdou strukturu zubu a je charakterizováno kyselou demineralizací zubní skloviny³. Tento proces vede k tvorbě kazů na povrchu zubu. Změny mikroflóry ústní dutiny vedou k přerůstání různých bakterií včetně *Streptococcus sorbinus*, *Streptococcus mutans* a *Porphyromonas gingivalis*, které jsou označovány za primární příčinu vzniku zubních kazů^{4,5,6}.

Zubní kaz je jedním z nejčastějších onemocnění na světě, před ním je jen běžné nachlazení⁴ a projevuje se bolestí, případně ztrátou zubu, infekcí a v závažnějších případech dokonce může vést i k úmrtí člověka. Tvorba plaku na povrchu zubu je vícestupňový mechanismus. Nejdříve se na povrchu zubu uchytí *S. mutans*, následně dochází k rozmnožení této bakterie a k tvorbě sesilní komunity známé jako biofilm. Biofilm je velmi stabilní komunita, která je odolná vůči nízkému pH, anti-

krobiálním produktům a nedostatku živin či kyslíku. *S. mutans* také produkuje bakteriocin (mutacin), který je aktivní proti jiným streptokokovým druhům a nonstreptokokovým grampozitivním bakteriím⁷.

Fotografie bakterie *Streptococcus mutans* (růžová) pořízená elektronovým mikroskopem v dentálním plaku.



Tvorba mutacinu vede k účinné kolonizaci tohoto patogenního mikrobu dutiny ústní a jeho výsledkem je zubní kaz. Druhy *Streptococcus* jsou acidogenní a vytváří v zubním plaku prostředí s nízkým pH, čímž způsobují demineralizaci zubní skloviny.

Zubní kaz je velkým problémem většiny industrializovaných zemí, postihující většinu dospělé populace a 60–90% školní mládeže⁸. Studie z roku 2006 (Sohn a kol.)⁹ zjistila, že existuje spojitost mezi konzumací sycených nápojů a výskytem zubního kazu u dětí. Příčinou může být právě bakterie *S.mutans*, která je schopna fermentovat cukry z těchto nápojů a ty jí pomáhají udržet se v ústní dutině.

Ukazuje se, že probiotika by mohla mít pozitivní účinek na snížení kazivosti zubů, právě pro velkou různorodost mikroflóry dutiny ústní a díky mechanismům, kterými fungují tyto prospěšné bakterie.

V tabulce č. 1 je uveden stručný přehled studií zaměřených na účinky probiotik na snížení kazivosti zubů.

Periodontální onemocnění

Periodontální onemocnění může být dvojího typu: gingivitida – zánět dásní a periodontitida – progresivní

onemocnění, které postihuje všechny podpůrné tkáně zubů. Hlavními patogenními agens jsou *P. gingivalis*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia* a *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*¹⁴.

Stejný tým výzkumných pracovníků zjistil, že tyto patogeny mají výhodu, že mohou vytvářet širokou škálu virulentních faktorů, které jim umožňují kolonizovat subgingivální místa, uniknout obrannému mechanismu hostitele a poškodit celou strukturu zubu¹⁴. Studie z roku 2005 (Koll-Kleis a kol.)¹³ zjistila, že u zdravých jedinců, ve srovnání s jedinci, kteří trpěli chronickou periodontitidou, převažují v dutině ústní bakterie *Lactobacillus gasseri* a *L.fermentum*.

Navíc tato studie zjistila, že laktobacily potlačují růst periodontopatogenů, což jasně demonstruje vliv laktobacilů na ústní dutinu u zdravých jedinců.

Další studie¹⁵ zjistila, že denní konzumace bakterií mléčného kvašení v nápoji snižuje odhalování zubních krčků (čili ztráty tkání dásní) ve srovnání s těmi, kteří konzumovali méně mléčných nápojů. U skupiny, která denně konzumovala sýry a mléčné výrobky nebyly pozorovány stejné charakteristiky.

Reference	Kmeny	Studie
Náse a kol., 2001 ¹⁰	<i>L.rhamnosus</i>	Suplementace dětí ve věku 1–6 let kmenem <i>L.rhamnosus</i> po dobu 7 měsíců významně snížila riziko vzniku zubního kazu.
Strahnic a kol., 2007 ¹¹	<i>L.salivarius</i> & <i>L.fermentum</i>	Oba kmeny vykazovaly neutralizující aktivitu na růst <i>S.mutans</i> a <i>Streptococcus pneumoniae</i> . <i>L.salivarius</i> byl schopen přežít v prostředí s nízkým pH, které je produkováno bakteriemi <i>S.mutans</i> .
Chung a kol., 2004 ¹²	<i>L.fermentum</i>	<i>L.fermentum</i> byl zjištěn ve slinách zdravých dětí. Tento kmen významně potlačuje tvorbu nerozpustného glukanu produkovaného <i>S.mutans</i> . Tento proces neovlivnil rozmnožování tohoto patogenního kmene, ale zcela zamezil jeho přichycení na stěny květy.
Stamatova a kol., 2007 ⁶	<i>L.rhamnosus</i> & <i>Lactobacillus bulgaricus</i>	Inhibiční účinek proti <i>P. gingivalis</i> , <i>Fusobacterium nucleatum</i> a <i>streptococcus spp.</i>
Koll-Klais a kol., 2005 ¹³	Různé kmeny laktobacilů	69% těchto kmenů mělo inhibiční účinek na <i>S.mutans</i> , 82% na <i>P. gingivalis</i>

Tab. č. 1: Stručný přehled některých studií zaměřených na probiotika a na jejich účinek proti tvorbě zubního kazu



Zkažené zuby a ustupující dásně u pacienta trpícího kazivostí zubů a periodontálním onemocněním.

Halitóza

Vznik halitózy může mít množství příčin (zápach z úst) – např. konzumace některých potravin, poruchy metabolismu, infekce dýchacích cest, ale nejčastější příčina je spojena s nerovnováhou komenzální mikroflóry dutiny ústní⁶.

I když je halitóza společensky velmi omezující onemocnění, které se promítá i do osobních vztahů a obecně omezuje komunikaci člověka, jen málokdy je příčinou proč by lidé navštívili svého zubaře. A to je také důvod, proč postihuje až 1/3 světové populace¹.

Nevyvážená orální mikroflóra je spojena s tvorbou látek, které způsobují špatný dech, tyto látky se označují jako těkavé sirnaté sloučeniny (volitale sulphur com-

pounds VSCs). Ty jsou vedlejším produktem mikrobiální degradace bílkovin, krve, mucinů ze slin a zbytků potravy, které ulpěly na povrchu dutiny ústní¹.

Studie z roku 2003 (Kazor a kol.)¹ zkoumala druhy bakterií, které se nalézají na jazyku pacientů trpících halitózą a srovnávala je s druhy bakterií na jazyku zdravých jedinců. Mezi druhy bakterií, které převažovaly u nemocných pacientů byly *Atopobium parvulum*, *Eubacterium sulci*, *Fusobacterium periodonticum*. U zdravých jedinců převažoval kmen *Streptococcus salivarius*, což se vysvětluje schopností tohoto kmene produkovat bakteriociny, které mohou přispívat k omezování počtu bakterií tvořících VSCs⁵.

Závěr

Současná zjištění o potencionálním využití probiotik v souvislosti se zdravím dutiny ústní jsou velmi povzbudivá. Ačkoliv důkazy pro jejich použití při léčbě paradentózy jsou méně četné než např. pro léčbu kazivosti zubů je zřejmé, že právě omezením kazivosti zubů můžeme předcházet paradentóze. V této oblasti je určité potřeba dalších studií, ale použití probiotik k ovlivňování orální mikroflóry je velmi účinným pomocníkem při boji s chorobami dutiny ústní, které trápí velké množství lidí.

O autorce:

Janine Barlow, Bsc. (Hons)

Janine vystudovala zootechniku na Writtle College v Essexu, studia ukončila v roce 2002. Ve firmě Probiotics International nastoupila jako oblastní manager pro východní Anglii, prodávala veterinární výrobky firmy a v roce 2007 se posunula na pozici technického manažera a to jak pro sektor veterinární tak i pro sektor humánní. V současnosti se věnuje ve firmě hlavně vývoji nových výrobků.

Reference:

1. Kazor CE, Mitchell PM, Lee AM, Stokes LN, Loesche WJ, Dewhirst FE, Paster BJ. 2003. Diversity of bacterial populations on the tongue dorsa of patients with halitosis and healthy patients. *J. Clin. Microbiol.* **41**(2): 558-563.
2. Teanpaisan R, and Dahlen G. 2006. Use of Polymerase chain reaction techniques and sodium dodecyl sulphate-polyacrylamide gel electrophoresis for differentiation of oral Lactobacillus species. *Oral Microbiol Immunol.* **21**(2): 79-83.
3. Selwitz RH, Ismail AI, Pitts NB. 2007. Dental Caries. *Lancet.* **369** (9555).
4. Islam B, Khan S, Khan A. 2007. Dental Caries: From Infection to Prevention. *Med Sci Monit.* **13**(11): RA196-203.
5. Bonifait L, Chandad F, Grenier D. 2009. Probiotics for Oral Health: Myth or reality? *JCDA.* **75**(8): 555-590.
6. Stamatova I, Kari K, Meurman H. 2007. In Vitro evaluation of antimicrobial activity of putative probiotic lactobacilli against oral pathogens. *Intl. J. Probiotics and Prebiotics.* **2**(4): 225-232.
7. Hamada S, Ooshima T. 1975. Production and properties of bacteriocins (mutacins) from Streptococcus mutans. *Arch Oral Biol.* **20**: 641-48.
8. WHO. 2000. What is the burden of Oral Disease? (online). (Accessed January 2010). Available from: www.who.int/oral_health/disease_burden/global/en/print.html.
9. Sohn W, Burt BA, Sowers MR. 2006. Carbonated soft drinks and dental caries in the primary dentition. *J Dent Res.* **85**(3): 262-6.
10. Nase L, Hatakka K, Savilahti E, Saxelin M, Ponka A, Poussa T, Meurman JH. 2001. Effect of long term consumption of a probiotic bacterium *Lactobacillus rhamnosus* GG, in milk on dental caries and caries risk in children. *Caries Res.* **35**: 412-420.
11. Strahinic I, Busarcevic M, Pavlica D, Milasin J, Golic N, Topisirovic L. 2007. Molecular and biochemical characterizations of human oral lactobacilli as putative probiotic candidates. *Oral Microbiol Immunol.* **22**(2): 111-7.
12. Chung J, Ha ES, Park HR, Kim S. 2004. Isolation and characterization of Lactobacillus species inhibiting the formation of Streptococcus mutans biofilm. *Oral Microbiol Immunol.* **19**(3): 214-6.
13. Koll-Klais P, Mandar R, Leibur E, Marcotte H, Hammarstrom L, Mikelsaer M. 2005. Oral Lactobacilli in chronic periodontitis and periodontal health: species composition and antimicrobial activity. *Oral Microbiol Immunol.* **20**(6): 354-61.
14. Houle MA, Grenier D. 2003. Maladies parodontales: Connaissances actuelles. Current Concepts in periodontal diseases. *Medicine et maladies infectieuses.* **33**(7): 331-40.
15. Shimazaki Y, Shiota T, Uchida K, Yonemoto K, Kiyohara Y, Iida M, Saito T, Yamashita Y. 2008. Intake of dairy products and periodontal disease: the Hisayama Study. *J Periodontol.* **79**(1): 131-7.
16. Scully G, Greenman J. 2008. Halitosis (breath Odor). *Periodontology 2000.* **48**: 667-75.

Mohou probiotika pomáhat při zánětech močových cest?



Natalie Lamb Dip NT CNM mBANT, Bsc. (Hons)
Technický poradce
Probiotics International Ltd.

Co jsou záněty močových cest?

Záněty močových cest (ZMC) jsou infekční záněty jakékoli části močového ústrojí. Záněty spodních částí močového ústrojí, tedy močového měchýře se obecně označují jako cystitidy. Dalšími onemocněními močových cest jsou uretritida (zánět močové trubice) a pyelonefritida (současný zánět ledvinové pánvičky a ledviny), ty jsou považovány za závažnější. Pokud se tyto záněty neléčí, může probíhající infekce vést ke komplikacím jako je poškození ledvin či dokonce smrt.

Nejčastějšími příznaky ZMC jsou¹:

- dysurie – bolestivé močení, často řezavá bolest či pálení při močení
- častá potřeba močení – často jen malého množství
- nokturie – potřeba močení v noci
- abnormální barva moči – tmavá
- nepříjemně nebo silně páchnoucí moč
- občasná hematurie – krev v moči
- pyurie – zvýšené množství bílých krvinek a hnisu v moči

Závažnější formy zánětu, které mohou vyžadovat pozornost lékaře mohou způsobit:

- bolesti zad či bolesti břicha
- pokud se infekce rozšíří do ledvin: zvýšená teplota, nachlazení, nevolnost a zvracení
- je možné pocítit i zmatenost, zejména u strašících lidí

ZMC je jedno z nejčastějších onemocnění vyžadující ošetření praktickým lékařem¹.

Co je příčinou ZMC?

Více než 80% ZMC je způsobeno přemnožením bakterie *Escherichia coli* (*E.coli*), která má svůj původ v trávicím ústrojí nebo ve vagíně, méně často pak v krvi². Nejběžnější je proto infekce z trávicího ústrojí, protože se patogenní bakterie mohou snadno přemístit ze střev do konečníků, odkud je pak krátká cesta do močové trubice¹. To je také pravděpodobně důvod proč se ZMC častěji vyskytuje u žen než u mužů. Odhaduje se, že asi polovina všech žen měla ZMC alespoň jedenkrát za život a 25–50% má zkušenosti s jeho opakováním^{1,2}. Je známo, že laktobacily, které jsou dominantním bakteriálním kmenem ve vagíně zdravé ženy mají potenciál preventivně působit proti vaginálním patogenům a bránit tak v jejich putování močovým ústrojím³.

Různé kmeny bakterií *E.coli* žijí bezproblémově ve střevech⁴ v harmonii s ostatními mikroorganismy a k tomu, aby se přemnožily a staly se z nich patogenní bakterie musí být ve střevech vytvořeno pro ně příznivé prostředí. K tomu, aby se mohly úspěšně rozmnožovat a způsobit infekci musí být schopny uchytit se na střevních stěnách. A právě znemožnění tohoto mechanismu je velmi důležitou strategií v boji se ZMC.

Jaké se v současnosti nabízejí standardní způsoby léčby?

K okamžitému boji s infekcí předepíše lékař antibiotika, nižší dávky antibiotik potom mohou být předepisovány, aby se zabránilo opakovanému výskytu zánětu. Antibiotika jsou určitě účinná, jejich časté užívání ovšem vede ke vzniku rezistentních bakterií⁵ a to až ve 20% případů². U mnoha pacientů se často vyskytují gastrointestinální vedlejší účinky jako je průjem, u některých pacientů se vyskytují i jiné příznaky např. svědivé vyrážky⁵. Antibiotika také likvidují jiné, i prospěšné, bakterie ve střevech a tak umožňují přerůstání patogenních bakterií jako jsou *Candida* spp nebo *Clostridium difficile*⁵. I vzhledem k tomu, že téměř 50% žen trpí opakovanými záněty, je velmi žádoucí hledat jiné preventivní způsoby, jak se s těmito záněty vypořádat.

Důkazy o prospěšnosti probiotik

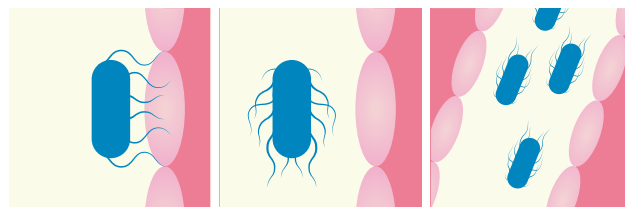
Existuje úzká spojitost mezi úbytkem normální genitální mikrobioty, obzvláště bakterií druhu *Lactobacillus*, a zvýšeným výskytem ZMC³ a je proto nanejvýš vhodné doplnění těchto bakterií. Prokázalo se, že obnovení střevní a vaginální mikroflóry pomocí probiotik je prospěšné³ a to zejména pro jejich antimikrobiální aktivitu proti *E.coli*⁶. Studie z roku 2009 (Reid a kol.)⁷ zjistila mechanismy, kterými určitá probiotika druhu *Lactobacillus* zlepšují urogenitální zdraví, a sice ovlivňování imunity, omezování přenosu patogenních bakterií z rekta a konkurenční boj s patogeny. Studie z roku 2001 (Reid a kol.)³ zase ukázala, že užívání probiotik je bezpečné a že doporučená dávka k obnovení a udržování normální urogenitální mikroflóry se při perorálním podávání pohybuje okolo 1×10^8 CFU (100 milionů) životaschopných bakterií denně. Studie z roku 2006⁸ prokázala zlepšení stavu vaginální mikroflóry (množství bakterií *Lactobacillus*) u probiotické skupiny o 96% ve srovnání s kontrolní skupinou (53%) a to při perorálním podávání probiotik *Lactobacillus rhamnosus* v množství 1×10^9 CFU (1 miliarda) a *Lactobacillus reuteri* v množství rovněž 1×10^9 CFU (1 miliarda).

In vitro studie kmenů *Lactobacillus plantarum* a *Lactobacillus rhamnosus* prokázala schopnost těchto kmenů potlačit přilnavost *E.coli* ke střevním stěnam a sice tím, že podporují tvorbu mucinu (přilnavé látky pokrývající epiteliální buňky, známé tím, že brání adhezii patogenů)⁹. *In vitro* studie z roku 2011, která byla provedena na univerzitě v Readingu⁶, zjistila, že dva probiotické

kmeny *Lactobacillus acidophilus* PXN 35 a *Lactobacillus plantarum* PXN 47 mají velmi dobré antibakteriální účinky právě proti *E.coli*. Studie z roku 2003 (Kontiokari a kol.)¹⁰ zkoumala skupinu 139 žen s opakovanými ZMC a druhou skupinu 185 žen bez těchto potíží a zjistila, že užívání probiotik více než třikrát týdně je spojeno se snížením rizika ZMC. Další dvojité slepá, placebem kontrolovaná studie ze Seatlu z roku 2011¹¹ podávala 100 mladých žen se ZMC antibiotika. ZMC se znovu objevily u 15% těchto žen, které dostávaly intravaginálně laktobacily ve srovnání s 27% v placebo skupině. Vaginální kolonizace kmeny *Lactobacillus* byla spojena se signifikantním snížením výskytu ZMC. Tyto povzbudivé výsledky ukazují, že suplementace probiotiky může být prospěšná v udržování zdravého močového ústrojí a určitě volají po dalším výzkumu.

Důkazy o prospěšnosti brusinek

Již delší dobu se doporučuje konzumace brusinek jako prevence a řešení potíží se ZMC. Původně se předpokládalo, že kyselá povaha brusinek (obsah kyseliny hippurové) vytváří kyselé prostředí v moči, jež neprospívá patogenním bakteriím¹². V současnosti již víme, že brusinky obsahují specifickou směs antioxidantů zvaných proantokyandiny (PACS) (zvláště typu A), které brání bakteriím *E.coli*, aby se uchytily na buňkách sliznice močového ústrojí a tím snižují možnost vzniku infekce¹³. Bylo také prokázáno, že omezují tvorbu adhezinu, mění tvar a velikost bakterií a jejich fimbrií¹⁴ a omezují také jejich schopnost mezi sebou komunikovat chemickou cestou¹⁵. Následně jsou pak bakterie vyplaveny močí z močového ústrojí. Výzkum prokázal, že dávka 36 mg PAC z brusinek má anti-adhezivní účinek proti kmenům, a sice jednak těm které jsou na antibiotika citlivé a i těm které jsou vůči antibiotikům rezistentní¹⁶. Ve světle rostoucího množství kmenů re-



1. Bakterie přichycené k buňkám pomocí vlásečkovitých fimbrií
2. PAC z brusinek ovlivňuje schopnost fimbrií přichytit se k buňkám
3. Bakterie, které nejsou schopny se přichytit jsou z těla vyplaveny

Anti-adhezivní schopnost PAC z brusinek

zistentních vůči antibiotikům roste také zájem o techniky, které jsou schopny potlačit bakteriální adhezi u ZMC, jako protipólu ke zničení bakterií.

Metanalýza z roku 2012 (Cochrane)¹ zkoumala 24 studií (celkem 4473 účastníků) a zjistila, že lidé, kteří konzumovali výrobky z brusinek trpěli méně často ZMC ve srovnání s placebo skupinou, i když tento poměr nebyl až tak výrazný. Nicméně autor dospěl k závěru, že brusinkový džus nemá takové preventivní účinky proti ZMC a z dlouhodobého hlediska mohou mít někteří lidé problémy s jeho konzumací. Proces zpracování brusinkového džusu je totiž náročnější než proces zpracování extraktu z brusinek, ten obsahuje i více PAC A, většinou obsahuje až 20x méně cukru, nemá kyselou či trpkou chuť. Denní konzumace většího množství brusinkového džusu je problémová, obzvláště u starších lidí a tak jsou kapsle často jasnou volbou. Studie z roku 2002 (Stothers a kol.)¹⁷, která zkoumala skupinu 150 žen, zjistila, že brusinkový extrakt (Cranmax 500 mg) užívaný denně po dobu 12 měsíců byl schopen signifikantně snížit opakovaný výskyt ZMC a byl účinnější než 750 ml brusinkového džusu nebo než placebo. Další studie z roku 2009 (McMurdo a kol.)⁵ zkoumala po dobu 6 měsíců 137 starších žen se záněty horních částí močového ústrojí. Tato studie prokázala, že extrakt z brusinek (Cranmax 500 mg) byl stejně účinný v prevenci tohoto zánětu jako antibiotika a měl méně vedlejších účinků než antibiotika. Brusinkový extrakt by proto měl být zvažován jako alternativa k řešení problémů se ZMC.

Důkazy o prospěšnosti vitamínu A

Vitamín A má schválené zdravotní tvrzení od EFSA, podle něhož přispívá k normální funkci imunitního systému a k udržování normální sliznice. Sliznice (nacházející se v různých částech těla, včetně střev, vagíny a močového ústrojí) je důležitou bariérou a může dojít k jejímu poškození vlivem patogenní infekce. Bylo prokázáno, že současným užíváním antibiotik a vitamínu A dochází k signifikatnímu snížení míry infekce, což je slibný výsledek pro použití vitamínu A v prevenci opakovaného výskytu ZMC¹⁸.

Jaké faktory životního stylu mohou ovlivnit ZMC?

Infekce mají tendenci se vracet, dokud nejsou odstraněny predispoziční faktory⁴. Ke snížení rizika vzniku a opakování těchto zánětů je vhodné dodržovat následující doporučení:

- v období akutních atak vypijte až 3 litry vody denně a poté alespoň 2 litry, aby se bakterie lépe vyplavily z močového měchýře, pravidelné močení je totiž primárním obranným mechanismem proti infekci
- vyhněte se dlouhému zdržování moče
- vyhněte se pohlavnímu styku, dokud infekce neodezní
- umývejte se teplou vodou před i po pohlavním styku
- někdy se doporučuje nosit bavlněné spodní prádlo, vyhněte se každopádně nošení příliš upnutých kalhot, používání parfémovaných mýdel, vaginálních deodorantů, vlhčených ubrousků a tampónů
- vyhněte se nápojům s vysokým obsahem cukru, které mohou přispívat k přerůstání patogenů.

Záněty močových cest u mužů

Ačkoliv se ZMC daleko častěji vyskytují u žen než u mužů: asi 81% ZMC mají ženy², může se bakteriální cystitida (často označovaná jako akutní cystitida) objevit i u mužů. Příznaky tohoto zánětu jsou u mužů obdobné jako u žen, včetně dysurie, častého močení, tmavé moči, méně často pak hematurie a často jsou spojeny s pyurií (přítomnost hnisu v moči)¹. Muži také mohou trpět chronickou (opakovanou) bakteriální prostatitidou (zánětem předstojné žlázy). Všeobecně se předpokládá, že patogenese tohoto onemocnění pravděpodobně zahrnuje vzestupnou infekci nebo reflux uropatogenů¹⁹. Tak jako u žen, i u mužů jsou nejčastější příčinou těchto infekcí bakterie *E.coli*¹⁹. U starších mužů se zvětšenou prostatou (benigní prostatická hyperplazie) existuje větší riziko prostatitidy, je proto namístě se v takovém případě více věnovat prevenci.

Studie z roku 2011 (Kim a kol.)¹⁹ se věnovala zkoumání krys a prokázala jisté pozitivní výsledky v prevenci chronické bakteriální prostatitidy při užívání brusinek. I když se v této krátké studii prokázalo, že brusinky signifikantně snížily zánět prostaty a vykazovaly antimikrobiální účinek proti *E.coli*, nebyl tento výsledek tak významný jako při užívání antibiotik. Brusinky nicméně přispěly ke snížení rizika nežádoucích vedlejších účinků a ke snížení rizika vzniku rezistence na antibiotika.

Probiotika by měla být zvažována jako možnost jak držet pod kontrolou počáteční přemnožení *E.coli* ve střevech. Ke snížení rizika vzniku vedlejších účinků lze doporučit při léčbě bakteriální prostatitidy vedle antibiotik i více-kmenová probiotika.

Studie z roku 2006 (Zhou *a kol.*)²⁰ prokázala, že chronická bakteriální prostatitida vyvolává zvýšený oxidativní stres a oxidativní poškození. U skupiny 70 pacientů s chronickou bakteriální prostatitidou byla hladina důležitých antioxidantů signifikantně nižší. Autor této

studie uvádí, že chronická bakteriální prostatitida zvyšuje tvorbu a uvolňování volných radikálů, které ovlivňují progresi této nemoci. Dřívější studie z roku 1999²¹ prokázala schopnost bioflavonoidů snižovat oxidativní stres u nebakteriální prostatitidy a poukázala na možný ochranný účinek brusinek a jiných bioflavonoidů jako je quercetin při snižování výskytu příznaků choroby.

O autorce:

Natalie Lamb Dip NT CNM, mBANT, BA (Hons)

Natalie je kvalifikovaná nutriční terapeutka, tuto kvalifikaci získala tříletým studiem na College of Naturopathic Medicine (CNM) v Londýně a v roce 2009 se stala plnohodnotným členem britské asociace nutričních terapeutů (BANT-British Association of Nutritional Therapist). Před tím, než v roce 2011 nastoupila do firmy Probiotics International Ltd., pracovala po dobu 2 let na privátní klinice v Londýně. V roce 2000 ukončila Natalie studium na University of Central England (studia obchodu), 10 let pracovala na různých pozicích ve firmách zabývajících se zdravou výživou. Pracovala také 5 let pro charitativní organizaci zabývající se pomoci lidem trpícím rakovinou a sice pomáhala zvyšovat povědomí o této organizaci, připravovala různé informace a články pro odbornou i širokou veřejnost. V současnosti pracuje jako technický poradce pro výrobky pro lidské zdraví.

Reference:

- 1 Jepson RG, Williams G, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 10:CD001321.
- 2 Salvatore S, Salvatore S, Cattoni E, et al. Urinary tract infections in women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; **156**(2):131-6.
- 3 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; **32**(1):37-41.
- 4 Gould BE. Pathophysiology for the Health Professions, Third Edition. Elsevier, Toronto, Canada. 2006: 504-506.
- 5 McMurdo T, Argo I, Phillips G, Daly F, Davey P. Cranberry or trimethoprim for the prevention of recurrent urinary tract infections? A randomized controlled trial in older women. *J. Antimicrobial chemotherapy* 2009; **63**: 389-395.
- 6 Chapman CM, Gibson GR, Todd S, Rowland I. Comparative in vitro inhibition of urinary tract pathogens by single- and multi-strain probiotics. *Eur J Nutr* 2013; **52**(6):1669-77.
- 7 Reid G, Dols J, Miller W. Targeting the vaginal microbiota with probiotics as a means to counteract infections. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009; **12**(6):583-7.
- 8 Anukam K, Osazuwa E, Ahonkhai I, et al. Augmentation of antimicrobial metronidazole therapy of bacterial vaginosis with oral probiotic Lactobacillus rhamnosus GR-1 and Lactobacillus reuteri RC-14: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Microbes Infect* 2006; **8**(6):1450-4.
- 9 Mack DR, Michail S, Wei S, McDougall L, Hollingsworth MA. Probiotics inhibit enteropathogenic *E. coli* adherence in vitro by inducing intestinal mucin gene expression. *Am J Physiol* 1999; **276**(4 Pt 1):G941-50.
- 10 Kontiokari T, Laitinen J, Järvi L, Pokka T, Sundqvist K, Uhari M. Dietary factors protecting women from urinary tract infection. *Am J Clin Nutr* 2003; **77**(3):600-4.
- 11 Reid G, Bruce AW. Probiotics to prevent urinary tract infections: the rationale and evidence. *World J Urol* 2006; **24**(1):28-32.
- 12 Bodel PT, Cotran R, Kass EH. Cranberry juice and the antibacterial action of hippuric acid. *J Lab Clin Med* 1959; **54**:881-8.
- 13 Howell AB, Reed JD, Krueger CG, Winterbottom R, Cunningham DG, Leahy M. A-type cranberry proanthocyanidins and uropathogenic bacterial anti-adhesion activity. *Phytochemistry* 2005; **66**(18):2281-91.
- 14 Liu Y, Black M A, Caron L, Camesano TA. Role of Cranberry Juice on Molecular-Scale Surface Characteristics and Adhesion Behavior of *Escherichia coli*. *Biotechnology and Bioengineering*. 2006; **93**(2) p:297-305.
- 15 Jepson RG, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (1):CD001321.
- 16 Lavigne JP, Bourg G, Combescurie C, Botto H, Sotto A. In-vitro and invivo evidence of dose-dependent decrease of uropathogenic *Escherichia coli* virulence after consumption of commercial *Vaccinium macrocarpon* (cranberry) capsules. *Clin Microbiol Infect* 2008; **14**(4):350-5.
- 17 Stothers L. A randomized trial to evaluate effectiveness and cost effectiveness of naturopathic cranberry products as prophylaxis against urinary tract infection in women. *Can J Urol* 2002; **9**:1558-62.
- 18 Yilmaz A, Bahat E, Yilmaz G, Hasanoglu A, Akmen S, Guven A. Adjuvant effect of vitamin A on recurrent lower urinary tract infections. *Paediatrics International* 2007; **49**: 310-313.
- 19 Kim SH, Ha US, Lee HR, et al. Do *Escherichia coli* extract and cranberry exert preventive effects on chronic bacterial prostatitis? Pilot study using an animal model. *J Infect Chemother* 2011; Jun; **17**(3):322-6.
- 20 Zhou JF, Xiao WQ, Zheng YC, Dong J, Zhang SM. Increased oxidative stress and oxidative damage associated with chronic bacterial prostatitis. *Asian J Androl* 2006; **8**(3):317-23.
- 21 Shoskes DA, Zeitlin SI, Shahed A, Rajfer J. Quercetin in men with category III chronic prostatitis: a preliminary prospective, double-blind, placebo-controlled trial. *Urology* 1999; **54**(6):960-3.

Probiotika v chirurgii



Dr. Ashton Harper MBBS, Bsc., MRCS
Odborný poradce
Probiotics International Ltd.

Odhaduje se, že operační patologie může stát až za 30% všech úmrtí¹. Budoucí ekonomický dopad této skutečnosti bude pravděpodobně obrovský. Studie publikovaná v letošním roce v *The Lancet* přináší výhled finančních ztrát spojených z pooperačními komplikacemi, které by měly v letech 2015-2030 dosáhnout částky 20,7 biliónu US dolarů². Ve snaze zachránit lidské životy a omezit ekonomický dopad operačních zákroků je třeba investovat do výzkumů a vývoje inovativních strategií. Operační technologie zaznamenaly v posledním století obrovský vývoj, včetně využití robotů, což byla pro dřívější generace lékařů věc zcela nepředstavitelná. Stejný pokrok bylo dosaženo v postoperativním ošetřování pacientů v oblastech jako je kontrola infekcí, chemoterapie a podpora procesu rekonvalescence. Vývoj těchto postoperativních aspektů péče nám poskytl významný nástroj v boji proti operační patologii.

Oblast operativního výzkumu se velmi významně zaměřila také na oblast probiotik. Obecná definice probiotik byla formulována v roce 2001 Světovou zdravotnickou organizací a sice tak, že „probiotika jsou živé mikroorganismy, které pokud jsou podávány v přiměřeném množství, přispívají ke zdraví hostitele³“. Mnoho studií se zabývalo problematikou použití probiotik v řadě oblastí operačních zákroků od pediatrie až po geriatrii a také preventivní aplikací probiotik k podpoře postoperativní rekonvalescence.

Tento článek se zabývá rozsáhlou a zajímavou aplikací probiotik právě v oblasti operačních zákroků.

Pooperační infekce u chirurgických zákroků

Jedním z nejvýznamnějších objevů v oblasti využití probiotik v této oblasti bylo, že probiotika pomáhají omezit výskyt infekcí, které pacienti mohou dostat po operačním zákroku v oblasti břicha. Tento druh infekcí patří k těm nejčastějším, které mohou po operačním zákroku pacienti dostat a léčba takového pacienta stojí více než 5000 liber⁴. Pacienti s takto získanou infekcí jsou nejenom finančním problémem pro nemocnici, ale může u nich dojít k nutnosti prodloužení hospitalizace a existuje také až dvojnásobné riziko mortality. Meta-analýza z roku 2015, zkoumající 20 klinických studií, dospěla k závěru, že probiotika signifikantně

omezují vznik těchto infekcí a také infekcí močového ústrojí, spojených s operačními zákroky v dutině břišní⁵. Výsledky také ukazují, že tento efekt je dosažen bez evidentního rizika pro pacienta a že šetří náklady nemocnic⁵.

Hepatobiliární operace (operace jater) a transplantace

Hepatocelulární karcinom (HCK) je světově nejrozšířenějším primárním tumorem jater⁶. Ve většině případů je nemoc detekována v pozdním stádiu a mortalita v těchto případech je téměř 100%ní. V těch případech, kdy je možná operace, je post-operativní fáze často ovlivněna špatným hojením tkáně a selháním jater.

Výsledky nedávné studie, která zkoumala vliv probiotik při operaci rakoviny jater prokázala urychlenou regeneraci jater a snížení markerů zánětu u pacientů, kterým byla podávána probiotika. U této skupiny pacientů byly také zjištěny signifikantně menší post-operativní komplikace a mortalita (intra i post-operativní). Tyto výsledky byly potvrzeny studiemi, které zjistily pozitivní přínos probiotik na vznik post-operativní infekce při operaci biliární rakoviny^{7,8}.

Transplantace jater může zachránit život pacienta, trpícího selháním jater. Výsledek transplantace zlepšují imunosupresivní léky, ačkoliv je to na úkor možnosti vzniku post-transplantační infekce, která má významný vliv jak na morbiditu tak i na mortalitu. Nedávno publikovaná meta-analýza zkoumající použití probiotik při transplantaci jater došla k závěru, že použití probiotik vede k relativní redukci rizika vzniku post-transplantační infekce o téměř 80%⁹.

Kolorektální chirurgie (operace střev)

Kolorektální chirurgie zahrnuje celou škálu procedur směřujících k léčbě různých zdravotních problémů postihujících tlusté střevo, rektum a anus. Většina takových operací je zaměřena na rakovinu, divertikulární onemocnění a nespecifické střevní záněty.

Kolorektální karcinom (KRK) je 4. nejrozšířenější rakovinné onemocnění ve Velké Británii s téměř 41 000 případy každý rok¹⁰. Ačkoliv v posledních dekádách dochází k poklesu v úmrtnosti na toto onemocnění, je stále tento druh rakoviny druhým největším rakovinným zabijákem ve Velké Británii. Výsledky celonárodního auditu kolorektálního karcinomu v roce 2013 ukázaly, že zhruba 60% KRK je nutno řešit operativně¹¹. Toto velké číslo pacientů, kteří každoročně podstupují operaci vedlo k tomu, že se zvedla vlna zájmu výzkumníků o strategie pre-operativní optimalizace a post-operativní rekonvalescence. Nedávno zveřejněná studie demonstruje, že probiotika signifikantně zlepšují příznaky a kvalitu života u přeživších KRK pacientů¹². Roste také množství důkazů o tom, že probiotika mohou redukovat riziko vzniku KRK, ačkoliv je nutno říct, že v této oblasti je ještě potřeba dalších studií, které by potvrdily přínos probiotik¹³.

Divertikulární onemocnění je charakteristické tvorbou výčlipek na střevních stěnách, které se mohou zanítit a tak hrozí kolitida, tvorba abscesu a nebo dokonce perforace střeva. Toto onemocnění je poměrně

častým problémem v rozvinutých zemích, kde, mimo jiné, představuje nemalou finanční zátěž pro zdravotnický systém. Pokud dojde k rozsáhlému zánětu střevních stěn, může dojít k ruptuře a život pacienta ohrožující infekci dutiny břišní, která je zvládnutelná pouze operačním zákrokem a silnými antibiotiky. Bylo prokázáno, že probiotika mají schopnost zlepšit břišní symptomy u nekomplikovaných onemocnění¹⁴ a mají také schopnost prodloužit období remise mezi ataky divertikulitidy¹⁵.

Chirurgické řešení obezity (bariatrické operace)

V roce 2014 se uvádělo, že obezita ohrožuje zdraví až 600 miliónů obyvatel planety¹⁴. Tato nemoc je spojena s řadou nemocí ohrožujících život jako je diabetes typu II, hypertenze a rakovina. V případě morbidní obezity (závažná obezita) zůstává bariatrická operace jediným účinným a trvalým řešením¹⁷. Jednou z komplikací takové operace je přemnožení bakterií, které je způsobeno změnou v anatomii pacienta a které vede k nepříjemným trávicím projevům jako je bolest břicha a nadýmání¹⁸ a může vést k deficitu vitamínu B12. V nedávno publikované studii¹⁹, která zkoumala pacienty jimž byl proveden bariatrický zákrok bylo zjištěno, že probiotika signifikantně potlačují přemnožení bakterií a rovněž signifikantně zvyšují hladinu vitamínu B12 a podporují úbytek váhy.

Urologie (operace ledvin, močového měchýře a prostaty)

Tvorba ledvinových kamenů (nefrolitiáza) je postupný proces a výsledné kameny se mohou vytvářet z množství vylučovaných látek. Jednou z takových látek je kyselina šťavelová, mající svůj původ v potravinách, která může vytvářet nerozpustné krystalky (oxalát vápenatý), jež jsou zodpovědné za více než 70% všech ledvinových kamenů²⁰. Ledvinové kameny mohou pacientovi způsobovat extrémní bolesti, často vysilující a komplikace z nich vzniklé mohou být i smrtelné. V případech, kdy kameny nemohou z těla odejít přirozenou cestou nebo s pomocí medikamentů, je nutná invazivní operace přinášející sebou ovšem riziko dalších komplikací pro pacienta a rovněž finanční zátěž pro zdravotnický systém. Existuje již nyní několik studií, které potvrzují, že probiotika jsou schopna rozkládat soli kyseliny šťavelové ve střevech a tak preventivně působit proti tvorbě kamenů v močovém ústrojí²⁰.

Závěr

Tento článek ukazuje na velké množství různých aplikací probiotik v různých chirurgických disciplínách. Nespočet lidských životů byl v posledních desítkách let zachráněn díky pokroku v chirurgických vědních oborech a doufejme, že ještě více životů bude zachráněno díky použití probiotik.

O autorovi:

Dr. Ashton Harper MBBS, Bsc., MRCS

Dr. Ashton Harper získal bakalářský titul v oboru fyziologie a farmakologie v roce 2007 na University College v Londýně, kde také v roce 2010 získal titul doktora medicíny. Dalších 5 let pracoval v NHS (National Health Service), kde se projevil jeho zájem o léčbu gastrointestinálních onemocnění. Během své práce na chirurgickém oddělení gastroenterologie se stal členem Royal College of Surgeons (Královská společnost chirurgů) a získal stipendium na postgraduální studium na Cleveland Clinic v USA, kde měl možnost pozorovat největší kapacity při léčbě nespecifických střevních zánětů. Publikoval na téma výživy a gastrointestinálních onemocnění a svou práci mnohokrát prezentoval na národních i mezinárodních kongresech a seminářích. Ashton se stal odborným poradcem firmy Probiotics International Ltd. a poskytuje odborné poradenství, aby firma mohla úspěšně rozvíjet své aktivity.

Reference:

- 1 Shrimme MG, Bickler SW, Alkire BC, Mock C. Global burden of surgical disease: an estimation from the provider perspective. *Lancet Glob Heal* 2015; **3**: S8–9.
- 2 Alkire BC, Shrimme MG, Dare AJ, Vincent JR, Meara JG. Global economic consequences of selected surgical diseases: a modelling study. *Lancet Glob Heal* 2015; **3**: S21–7.
- 3 Food and Agricultural Organization of the United Nations and World Health Organization. Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. 2001 [ftp://ftp.fao.org/esn/food/probio_report_en.pdf](http://ftp.fao.org/esn/food/probio_report_en.pdf).
- 4 Jenks PJ, Laurent M, McQuarry S, Watkins R. Clinical and economic burden of surgical site infection (SSI) and predicted financial consequences of elimination of SSI from an English hospital. *J Hosp Infect* 2014; **86**: 24–33.
- 5 Lytvyn L, Quach K, Banfield L, Johnston BC, Mertz D. Probiotics and synbiotics for the prevention of postoperative infections following abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hosp Infect* 2015; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhi.2015.08.010>.
- 6 Rifatbegovic Z, Mesic D, Ljuga F, et al. Effect of probiotics on liver function after surgery resection for malignancy in the liver cirrhotic. *Med Arh* 2010; **64**: 208–11.
- 7 Kanazawa H, Nagino M, Kamiya S, et al. Synbiotics reduce postoperative infectious complications: a randomized controlled trial in biliary cancer patients undergoing hepatectomy. *Langenbeck's Arch Surg* 2005; **390**: 104–13.
- 8 Sugawara G, Nagino M, Nishio H, et al. Perioperative Synbiotic Treatment to Prevent Postoperative Infectious Complications in Biliary Cancer Surgery. *Ann Surg* 2006; **244**: 706–14.
- 9 Sawas T, Al halabi S, Hernaez R, Carey WD, Cho WK. Patients Receiving Prebiotics and Probiotics Before Liver Transplantation Develop Fewer Infections Than Controls: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; **13**: 1567–74.e3.
- 10 Cancer Research UK. Bowel cancer. 2014. http://publications.cancerresearchuk.org/downloads/Product/CS_KF_BOWEL.pdf.
- 11 Greenaway K. National Bowel Cancer Audit Annual Report 2013. 2013.
- 12 Lee J-Y, Chu S-H, Jeon JY, et al. Effects of 12 weeks of probiotic supplementation on quality of life in colorectal cancer survivors: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Dig Liver Dis* 2014; **46**: 1126–32.
- 13 Chong ESL. A potential role of probiotics in colorectal cancer prevention: review of possible mechanisms of action. *World J Microbiol Biotechnol* 2014; **30**: 351–74.
- 14 Lahner E. High-fibre diet and *Lactobacillus paracasei* B21060 in symptomatic uncomplicated diverticular disease. *World J Gastroenterol* 2012; **18**: 5918.
- 15 Scaiola E, Colecchia A, Marasco G, Schiumerini R, Festi D. Pathophysiology and Therapeutic Strategies for Symptomatic Uncomplicated Diverticular Disease of the Colon. *Dig Dis Sci* 2015. DOI:10.1007/s10620-015-3925-0.
- 16 World Health Organization (WHO). WHO obesity factsheet 2015 - website factsheet. 2015; : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en>.
- 17 Christou N V, Sampalis JS, Liberman M, et al. Surgery decreases long-term mortality, morbidity, and health care use in morbidly obese patients. *Ann Surg* 2004; **240**: 416–23; discussion 423–4.
- 18 Dallal RM, Cottam D. 'Candy cane' Roux syndrome-a possible complication after gastric bypass surgery. *Surg Obes Relat Dis* 2007; **3**: 408–10.
- 19 Woodard GA, Encarnacion B, Downey JR, et al. Probiotics Improve Outcomes After Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery: A Prospective Randomized Trial. *J Gastrointest Surg* 2009; **13**: 1198–204.
- 20 Okombo J, Liebman M. Probiotic-induced reduction of gastrointestinal oxalate absorption in healthy subjects. *Urol Res* 2010; **38**: 169–78.

Použití probiotik u dětí



Natalie Lamb Dip NT CNM mBANT, Bsc. (Hons)
Technický poradce
Probiotics International Ltd.

Střevní mikroflóra v ranném stádiu života

Při narození získává kojenec střevní mikroflóru od své matky a z okolního prostředí. Původně se předpokládalo, že dítě se rodí sterilní, nové výzkumy ukazují, že některé mikroby¹, či přinejmenším jejich bakteriální části, mohou putovat skrze placentu k plodu. Dítě narozené přirozeným způsobem je během porodu vystaveno hlavně mikrobům, které mají svůj původ ve vagíně a gastrointestinálním traktu matky, dítě přicházející na svět císařským řezem získává střevní mikroflóru hlavně z kůže matky a z okolního prostředí². Mateřské mléko je dalším přirozeným zdrojem bakterií a predominantním druhem u kojenců jsou bifidobakterie¹. Tím nejběžnějším druhem je *Bifidobacterium breve*², zatímco u uměle vyživovaných dětí se vyskytují jiné, škodlivé bakterie, z nichž dominantní jsou *Enterococci* a *Clostridia*². V prvních letech života se naše střevní mikrobiota poměrně rychle vyvíjí a to co do množství tak i do druhů, v dospělém věku je pak tato mikrobiota relativně stabilní¹. Časná osídlení střevního prostředí výrazně ovlivňují hygienické podmínky, antimikrobiální postupy, kontakt se zvířaty, kvalita mikrobioty matky, strava a životní styl¹.

Střevní mikroflóra a imunita

Obzvláště v ranném stadiu ovlivňuje složení střevní mikroflóry rozvoj imunitního systému a sliznici střev¹. Tento fakt není překvapující, protože až 70% imunitních buněk se nachází ve střevech³. Tzv. hygienická hypotéza uvádí, že sterilní prostředí, které obklopuje

lidi moderního světa omezilo také náš vzájemný vztah s okolními mikroby a tím došlo ke snížení nezbytné stimulace rozvoje imunitního systému⁴.

Střevní mikroflóra a trávení

Vyvážená střevní mikroflóra je pro kojence nezbytná k tomu, aby dítě mohlo strávit mléko, aby mělo pravidelnou a zdravou stolicí a má rovněž významnou úlohu při ochraně sliznice střev (kde dochází ke vstřebávání živin z potravy). Jakákoliv nerovnováha může být příčinou trávicích potíží, jako je zácpa, řídká stolice, nadýmání, plynatost a křeče. Mnoho studií dospělo k závěru, že u kojenců trpících kolikou dojde k narušení rovnováhy střevní mikroflóry, tedy ke zvýšené koncentraci mikroorganismů způsobujících nadýmání jako je *Escherichia coli*⁵ a k výraznému poklesu prospěšných bakterií *Lactobacillus*⁶.

Aplikace probiotik u dětí:

Ukázalo se, že probiotika pozitivně ovlivňují rovnováhu střevní mikroflóry kojence⁷ a rozvoj imunitního systému⁸ a slibné výsledky jsou i v řadě jiných oblastí. Těch studií je velmi mnoho a tak i jejich výsledky se různí, často se ukazuje, že probiotika jsou účinnější v prevenci než v samotné léčbě⁹.

Infekční průjem

Infekční gastrointestinální onemocnění mohou být způsobena jak viry tak i bakteriemi. Použití probiotik v této oblasti k podpoře nezralého imunitního systé-

mu je primární částí, na kterou se zaměřuje výzkum. Randomizovaná, klinická studie z roku 2010 (Expedtto a Yala)¹⁰ zkoumala skupinu 51 pacientů ve věku od 2 měsíců do 2 let s akutní gastroenteritidou. Ukázalo se, že skupina, která kromě standardní léčby (rehydratační roztok a suplementace zinkem) dostávala probiotika (Protexin PXN) vykazovala signifikantní snížení míry vyprazdňování a průjmu a zároveň došlo ke zlepšení konzistence stolice a ke zkrácení doby hospitalizace.

Průjmy spojené s užíváním antibiotik (AAD - Antibiotic Associated Diarrhoea)

Je již všeobecně známo, že antibiotika mění složení střevní mikroflóry a umožňují tak patogenním bakteriím nekontrolovatelně se množit, čímž se zvyšuje riziko dalších střevních infekcí, jejímž hlavním příznakem je průjem. Randomizovaná, paralelní, kontrolovaná studie (Cochrane revid. Johnston a kol.)¹¹ z roku 2011 zkoumala skupinu dětí ve věku od 0 do 18 let, která dostávala probiotika. I přesto, že byly použity různé probiotické kmeny, v různých dávkách, podávání probiotik trvalo různě dlouho atd., celkové výsledky ukazují, že probiotika mají ochranný účinek v prevenci vzniku AAD u dětí a to proto, že obnovují jejich střevní mikroflóru.

Zácpa

Ukazuje se, že kojenci, kteří trpí nějakým trávicím problémem, jako je např. zácpa, mají nevyváženou střevní mikroflóru ve srovnání s těmi, kteří takové problémy nemají. Tento stav může být obzvláště nepříjemným pro malé děti. Vhodným řešením k obnovení rovnováhy střevní mikroflóry a ke zlepšení pohybu stolice ve střevech se jeví být užívání probiotik. Jedním z mechanismů, který by vysvětloval tento přínos, je zvýšení pH ve střevech a tím zlepšení peristaltiky, čili pohybu střev pomocí něhož se potrava a nestrávené zbytky posunují ze střev do konečníku¹². Dvojitě zaslepená, randomizovaná, placebem kontrolovaná studie, dávka 1 x 10⁹ (1 miliarda) CFU, 7kmenové synbiotikum (Protexin PXN), prokázala zlepšení symptomů zácpy až o 50% a to ve skupině 97 dětí ve věku od 4 do 12 let.

Kolika

Randomizovaná, kontrolovaná studie z roku 2014 (Kianifar a kol.)¹⁴ prokázala, že 7kmenové synbiotikum (Protexin PXN) signifikantně zlepšilo symptomy koliky



Kojenecká kolika je charakteristická nadměrným, neutišitelným pláčem a může způsobovat pocity frustrace jak kojenci tak rodičům.

u kojenců ve věku od 2 týdnů do 4 měsíců. Nebyly zaznamenány žádné vedlejší účinky. Otázka nutnosti léčit koliku kojenců se neustále diskutuje. Nicméně, je třeba zmínit, že byla zjištěna souvislost mezi kolikou v raném věku a pozdějším vznikem takových zdravotních problémů jako jsou alergická onemocnění⁵, bolestivé migrény¹⁵ a psychologická onemocnění⁵, takže určitě stojí za to, abychom se nerovnováhou střevní mikroflóry zabývali již od útlého věku.

Nekrotizující enterokolitida (NEK)

Lze předpokládat, že nezralé střevní prostředí u předčasně narozených kojenců může přispívat k rozvoji NEK. Mnoho klinických studií prokázalo ochranný účinek probiotik. Jedním z možných mechanismů, kterým mohou probiotika pomáhat je změna aktivace zánětlivých procesů. Systematická studie z roku 2013 (Bernardo a kol.)¹⁶ zkoumající 11 randomizovaných klinických studií celkem 2 887 předčasně narozených dětí došla k závěru, že skupina dětí, která dostávala probiotika vykazovala nižší incidenci NEK, nižší míru úmrtnosti a neonatální sepse a rovněž se zkrátila doba hospitalizace.

Atopická onemocnění

Výskyt alergických onemocnění jako je ekzém, astma a senná rýma se stále zvyšuje a to již v raném stádiu života a tato onemocnění jsou spojena se změnou nebo nižší diverzitou střevní mikroflóry, s narušenou sliznicí střev a se špatnou funkcí imunitního systému¹⁷. Systematická studie a meta-analýza z roku 2015 (Zuccotti a kol.)¹⁸ zkoumala údaje 4755 dětí 17 nejčer-

stvějších randomizovaných, placebem kontrolovaných klinických studií o použití probiotik během těhotenství a v prvních dnech života kojenců za účelem prevence alergických onemocnění. Kojenci, kteří dostávali probiotika vykazovali signifikantně nižší riziko vzniku ekzému ve srovnání s kontrolní skupinou, obzvláště ti, kterým byla podávána směs probiotik. Nicméně, žádný signifikantní rozdíl nebyl pozorován pokud se jedná o prevenci astmatu, ztíženého dýchání nebo rino konjunktivitidy, takže v této oblasti bude potřeba dalšího výzkumu. Studie z roku 2011 (Farid *a kol.*)¹⁹ zjistila, že více kmenový synbiotický přípravek (Protexin PXN) signifikantně snížil výskyt symptomů u kojenců a malých dětí a to během 8 týdnů.

Infekce dýchacích cest

Běžná nachlazení a infekce dýchacích cest jsou častým problémem malých dětí ve školkách a školách. Jelikož se 70% imunitních buněk nachází ve střevech, jsou probiotika dobrou volbou jak podpořit jejich imunitu. Systematická studie z roku 2015²⁰ zkoumala 11 randomizovaných klinických studií, kterých se účastnilo 2 417 dětí mladších 10 let a zjistila povzbudivé výsledky v oblasti snížení výskytu nových epizod infekcí dýchacích cest. Další studie prokázala signifikantní zkrácení doby trvání infekce dýchacích cest²¹, zkrácení doby trvání

nemocenské, omezení komplikací spojených s těmito infekcemi a také omezení potřeby antibiotické léčby²².

Onemocnění autistického spektra

Bylo zjištěno, že gastrointestinální symptomy mají významnou souvislost se závažností autismu²³. U těchto dětí je opakovaně pozorována abnormální střevní mikroflóra²². Patogenní mikroorganismy produkují toxiny, které se mohou potencionálně krví dostat do mozku a ovlivňovat jeho vývoj. Studie z roku 2013 (West *a kol.*)²³ prokázala u skupiny 33 dětí, že každodenní užívání vícekmenového probiotika po dobu 3 týdnů snížilo výskyt průjmů o 48% a zácpy o 52% a zlepšilo symptomy onemocnění autistického spektra jako je špatná řeč, jazyk, komunikace, sociabilita, sensorické a kognitivní vlastnosti a to o 88%.

Bezpečnost probiotik pro děti

Užívání probiotik malými dětmi i kojenci je považováno za bezpečné. Souhrnná studie z roku 2011 (Cochrane revid. Jonston *a kol.*)¹¹, která se zabývala výsledky 16 klinických studií – celkem tedy 3 432 dětí, jimž byla podávána probiotika, dospěla k závěru, že nebyly pozorovány žádné vážnější vedlejší účinky.

O autorce:

Natalie Lamb Dip NT CNM, mBANT, BA (Hons)

Natalie je kvalifikovaná nutriční terapeutka, tuto kvalifikaci získala tříletým studiem na College of Naturopathic Medicine (CNM) v Londýně a v roce 2009 se stala plnohodnotným členem britské asociace nutričních terapeutů (BANT-British Association of Nutritional Therapist). Před tím, než v roce 2011 nastoupila do firmy Probiotics International Ltd., pracovala po dobu 2 let na privátní klinice v Londýně. V roce 2000 ukončila Natalie studium na University of Central England (studia obchodu), 10 let pracovala na různých pozicích ve firmách zabývajících se zdravou výživou. Pracovala také 5 let pro charitativní organizaci zabývajících se pomoci lidem trpícím rakovinou a sice pomáhala zvyšovat povědomí o této organizaci, připravovala různé informace a články pro odbornou i širokou veřejnost. V současnosti pracuje jako technický poradce pro výrobky pro lidské zdraví.

Reference:

- 1 Nylund L, Satokari R, Salminen S, de Vos WM. Intestinal microbiota during early life - impact on health and disease. *Proc Nutr Soc* 2014; **73**(4):457-69.
- 2 Fanaro S, Chierici R, Guerrini P, Vigi V. Intestinal microflora in early infancy: composition and development. *Acta Paediatr Suppl* 2003; **91**(441):48-55.
- 3 Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989; **299**(6710):1259-60.
- 4 Vassallo MF, Walker WA. Neonatal microbial flora and disease outcome. *Nestle Nutr Workshop Ser Paediatr Program* 2008; **61**:211-24
- 5 Savino F, Castagno E, Bretto R, Brondello C, Palumeri E, Oggero R. A prospective 10-year study on children who had severe infantile colic. *Acta Paediatr Suppl* 2005; **94**(449):129-32.
- 6 Savino F, Cresi F, Pautasso S, et al. Intestinal microflora in breastfed colicky and non-colicky infants. *Acta Paediatr* 2004; **93**(6):825-9.
- 7 Roos S, Matteuzzi D. Lactobacillus reuteri DSM 17938 in infantile colic: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics* 2010; **126**(3):e526-33.
- 8 Cross ML. Microbes versus microbes: immune signals generated by probiotic lactobacilli and their role in protection against microbial pathogens. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2002; **34**(4):245-53.
- 9 Lee J, Seto D, Bielory L. Meta-analysis of clinical trials of probiotics for prevention and treatment of pediatric atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008; **121**(1):116-121.e11.
- 10 Expedtto T and Yala MD. The clinical efficacy of multi-strain probiotics (Protexin) in the management of acute gastroenteritis in children two months to two years old. *PIDSP Journal* 2010; **11**(2):86-91.
- 11 Johnston BC, Goldenberg JZ, Vandvik PO, Sun X, Guyatt GH. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; **(11)**:CD004827.
- 12 de Milliano I, Tabbers MM, van der Post JA, Benninga MA. Is a multispecies probiotic mixture effective in constipation during pregnancy? 'A pilot study'. *Nutr J* 2012;**11**:80.
- 13 Khodadad A, Sabbaghian M. Role of synbiotics in the treatment of childhood constipation: a double-blind randomized placebo controlled trial. *Iran J Paediatr* 2010; **20**(4):387-92.
- 14 Kianifar H, Ahanchian H, Grover Z, et al. Synbiotic in the management of infantile colic: A randomised controlled trial. *J Paediatr Child Health* 2014; **50**(10):801-5.
- 15 Romanello S, Spiri D, Marcuzzi E, et al. Association between childhood migraine and history of infantile colic. *JAMA* 2013; **309**(15):1607-12.
- 16 Bernardo WM, Aires FT, Carneiro RM, Sá FP, Rullo VE, Burns DA. Effectiveness of probiotics in the prophylaxis of necrotizing enterocolitis in preterm neonates: a systematic review and meta-analysis. *J Paediatr (Rio J)* 2013; **89**(1):18-24.
- 17 Ly NP, Litonjua A, Gold DR, Celedón JC. Gut microbiota, probiotics, and vitamin D: interrelated exposures influencing allergy, asthma, and obesity? *J Allergy Clin Immunol* 2011; **127**(5):1087-94.
- 18 Zuccotti G, Meneghin F, Aceti A, et al. Probiotics for prevention of atopic diseases in infants: systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2015; [Epub ahead of print]
- 19 Farid R, Ahanchian H, Jabbari F, Moghiman T. Effect of a New Synbiotic Mixture on Atopic Dermatitis in Children: a Randomized-Controlled Trial. *Iran J Paediatr* 2011; **21** (2): 225-230.
- 20 de Araujo GV, de Oliveira Junior MH, Peixoto DM, Sarinho ES. Probiotics for the treatment of upper and lower respiratory-tract infections in children: systematic review based on randomized clinical trials. *J Paediatr (Rio J)* 2015; [Epub ahead of print]
- 21 Marseglia GL, Tosca M, Cirillo I, et al. Efficacy of Bacillus clausii spores in the prevention of recurrent respiratory infections in children: a pilot study. *Ther Clin Risk Manag* 2007; **3**(1):13-7.
- 22 Hatakka K, Savilahti E, Pönkä A, et al. Effect of long term consumption of probiotic milk on infections in children attending day care centres: double blind, randomised trial. *BMJ* 2001; **322**(7298):1327.
- 23 West R, Roberts E, Sichel L, Sichel J. Improvements in gastrointestinal symptoms among children with autism spectrum disorder receiving Delpro® probiotic and immunomodulator formulation. *J Prob Health* 2013; **1**:1.
- 24 Parracho HM, Bingham MO, Gibson GR, McCartney AL. Differences between the gut microflora of children with autistic spectrum disorders and that of healthy children. *J Med Microbiol* 2005; **54**(Pt 10):987-91.

Probiotika a prebiotika – jsou přínosem pro starší lidi?



Professor Ian Rowland, Bsc. PhD RNutr
Vedoucí útvaru Hughha Sinclaira na oddělení výživy potravin a biovědeckých disciplín na univerzitě v Readingu

Probiotika jsou živé organismy, které, pokud jsou podávány v přiměřeném množství, přispívají ke zdraví svého hostitele. Prebiotika jsou definována jako nestavitelné složky potravin, které mají pozitivní účinek na hostitele tím, že selektivně stimulují růst a/nebo aktivitu jednoho nebo většího množství druhů bakterií (např. bifidobakterií nebo laktobacilů) ve střevech a tím se vytváří potenciální možnost zlepšení zdraví hostitele. Primárním cílem takového druhu funkčních složek potravin jsou střeva, ačkoliv existuje řada důkazů, že mohou být prospěšné i pro jiné části našeho těla.


Existují důkazy, že střevní mikroflóra se v průběhu stárnutí mění s tím, že se zvyšuje množství jejich druhů a snižuje se množství bifidobakterií. V 70. letech demonstroval Dr. Mitsuoka, jak se během života mění složení střevní mikroflóry a jak se zmenšuje množství bifidobakterií, zatímco dochází k nárůstu onemocnění střev¹. Nebylo ovšem možno z tohoto poznání dovodit přímou souvislost s celkovým zdravím člověka. Existuje velký počet studií, které prokazují pozitivní vliv prebiotik na zvýšení počtu bifidobakterií, ale pouze malé množství těchto studií bylo zaměřeno na starší populaci.

Choroby trávicího ústrojí, jako je průjem anebo zácpa, jsou u starších lidí třetím nejčastějším důvodem pro návštěvu praktického lékaře.

Průjem je častá komplikace spojená s užíváním antibiotik (Antibiotic Associated Diarrhoea: AAD) a je běžným jevem, se kterým se můžeme často setkat v nemocnicích či v léčebnách dlouhodobě nemocných. AAD obvykle trvá 2–8 týdnů po antibiotické kúře,

pravděpodobně v důsledku narušení střevní mikroflóry, které vzniká přemnožením oportunních enterických patogenů, obzvláště *Clostridium difficile*. Meta-analýza 25 klinických studií (ovšem nejen starších pacientů) ukázala pozitivní účinek probiotik na výskyt AAD (ukazatel relativního rizika = 0,43, $p < 0,001$)². Randomizovaná, placebem kontrolovaná studie³ starších, hospitalizovaných pacientů (průměrný věk 74 let), kteří dostávali antibiotika uvádí, že probiotický nápoj obsahující *Lactobacillus casei* snížil výskyt průjmů (poměr šancí 0,25) a působil preventivně proti infekci *C. difficile* (0% vs. 17% v skupině placebo). Tyto výsledky byly potvrzeny v další studii s jiným kmenem *L. casei*⁴. Něco málo studií bylo provedeno také s prebiotiky, všem jejich výsledky nebyly konzistentní.

U starších pacientů se zácpou byla provedena také řada klinických studií s použitím konvenčních a probiotiky obohacených jogurtů a fermentovaných mléčných výrobků. Z celkem sedmi studií jich pět vykazovalo významné laxativní účinky a jedna pak vykazovala významné zlepšení v ukazateli doba tranzitu. Existují také studie, které ukazují, že prebiotika, jako jsou fruktooli-



***Clostridium difficile* je běžnou příčinou průjmů spojených s užíváním antibiotik.**

gosacharidy, galaktooligosacharidy a inulín mají mírně projímavý účinek, ačkoliv doposud žádná z těchto studií nedosáhla statistické významnosti.

Studie zvířecích modelů poskytují důkazy o tom, že probiotika a prebiotika mohou pozitivně ovlivňovat různá stádia při vzniku a vývoji rakoviny tlustého střeva. Je ovšem skutečností, že existují jen velmi omezené důkazy z epidemiologických studií o ochranném účinku výrobků obsahujících probiotika a prebiotika,



Imunitní systém s rostoucím věkem postupně slábne.

ale nedávno zveřejněné dietetické intervenční studie zdravých subjektů a pacientů s polypy a rakovinou přinesly slibné výsledky na bázi biomarkerů rizika rakoviny (snížená proliferace buněk a snížení poškozené DNA při rektální biopsii) a vývoje kolorektálních tumorů^{5,6}.

Co se týče pozitivního účinku probiotik a prebiotik na jiné části našeho těla, tím nejlépe zdokumentovaným je účinek na náš imunitní systém, který je s rostoucím věkem slabší a slabší. Prokázalo se, že suplementace probiotiky zlepšuje biomarkery imunity a ovlivňuje výskyt a trvání infekcí^{7,8}.

Závěr

Celkově lze říci, že důkazy o pozitivním účinku probiotik a prebiotik na starší lidi jsou slibné, ačkoliv bude potřeba ještě provést větší, rozsáhlejší intervenční studie.

O autorovi:

Profesor Ian Rowland, Bsc. PhD RNutr

Profesor Rowland má titul, Bsc. a PhD z mikrobiologie na Univerzitě College London a je registrovaným nutričním poradcem. Je vedoucím nutričního útvaru Hughha Sinclaira na oddělení potravin a výživových odvětví na Univerzitě v Readingu. Jeho výzkum se zabývá vlivem stravy (obzvláště probiotik, prebiotik, fytoestrogenů a fytochemikálií) na zdraví člověka a otázkami snížení rizika chronických onemocnění.

Ian je autorem více než 300 vědeckých statí a za svou práci o výživě a riziku rakoviny obdržel čestný doktorát na Univerzitě v Gentu.

Reference:

- 1 Mitsuoka T. 1978. Intestinal Bacteria and Health. Harcourt Brace Jovanovich, Japan.
- 2 McFarland LV. 2006. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of Clostridium difficile disease. *Am J Gastroenterol.* Apr; **101**(4): 812-22.
- 3 Hickson M, D'Souza AL, Muthu N, Rogers TR, Want S, Rajkumar C, Bulpitt CJ. 2007. Use of probiotic Lactobacillus preparation to prevent diarrhoea associated with antibiotics: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ.* Jul **14**: 335(7610):80.
- 4 Stockenhuber A, Kamhuber C, Leeb G, Adelman K, Prager E, Mach K and Stockenhuber F. 2008. Preventing diarrhoea associated with antibiotics using a probiotic Lactobacillus casei preparation. *Gut* 57(Suppl II) A20.
- 5 Rafter J, Bennett M, Caderni G, Clune Y, Hughes R, Karlsson PC, Klinder A, O'Riordan M, O'Sullivan GC, Pool-Zobel B, Rechkemmer G, Roller M, Rowland I, Salvadori M, Thijs H, Van Loo J, Watzl B, Collins JK. 2007. Dietary synbiotics reduce cancer risk factors in polypectomized and colon cancer patients. *Am J Clin Nutr.* Feb; **85**(2): 488-96.
- 6 Ishikawa H, Akedo I, Otani T, Suzuki T, Nakamura T, Takeyama I, Ishiguro S, Miyaoka E, Sobue T, Kakizoe T. 2007. Randomized trial of dietary fiber and Lactobacillus casei administration for prevention of colorectal tumors. *Int J Cancer.* 20; **116**(5): 762-7.
- 7 Turchet P, Laurenzano M, Auboiron S, Antoine JM. 2003. Effect of fermented milk containing the probiotic Lactobacillus casei DN-114001 on winter infections in free-living elderly subjects: a randomised, controlled pilot study. *J Nutr Health Aging.* 7(2): 75-7.
- 8 Vanderstichele H, De Vreese K, Blennow K, Andreasen N, Sindic C, Ivanoiu A, Hampel H, Bürger K, Parnetti L, Lanari A, Padovani A, DiLuca M, Bläser M, Olsson AO, Pottel H, Hulstaert F, Vanmechelen E. 2006. Analytical performance and clinical utility of the INNOTEST PHOSPHO-TAU181P assay for discrimination between Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. *Clin Chem Lab Med.* **44**(12): 1472-80.

Jak vybrat dobrá probiotika?



Aileen Green, Bsc. Hons MPhil
Ředitelka oddělení kvality
Probiotics International Ltd.

Jak si vybrat z toho obrovského množství probiotických přípravků, které se během posledních několika let objevily na trhu? Které z nich fungují? Jak si ověřit kvalitu výrobku, který si kupujete? Informace, které přináší tento článek vám pomohou při rozhodování, který výrobek zvolit.

Výběr kmenů, fermentace, kryoprotekce a sušení za nízkých teplot

Probiotické kmeny musí být pečlivě vybírány. Důležitým faktorem při rozhodování je schopnost probiotických kmenů přežít v žaludku (a schopnost odolat žaludečním šťávám) a schopnost přežít za normálních skladovacích podmínek. Pokud probiotický kmen není dostatečně odolný vůči žaludečním šťávám, je málo pravděpodobné, že se dostane do další oblasti trávicího ústrojí, ve kterém by se měl teprve projevit jeho účinek.

Fermentace probiotických bakterií je velmi speciální proces, který vyžaduje vysoce specializované technické vybavení a vysoce kvalifikovaný personál – na světě je jenom pár firem, které mohou tyto požadavky splnit.

Proces začíná tím, že tzv. „mateřský kmen“ se přidá do kultivačního média, zvětší se jeho množství, dále se kmen přenesse do fermentačních komor a pokračuje se v plnohodnotné výrobě.

Fermentační médium se poté několikrát filtruje k tomu, aby se oddělilo od bakterií. Koncentrované bakterie se v další fázi smíchají s kryoprotektantem. I když proces kryoprotekce není považován za skutečnou mikroenkapsulaci, jedná se o proces, který chrání mikrobiální buňky před mrazem v průběhu sušení/lyofilizace a rovněž chrání tyto buňky před kyselým prostředím žaludku.

Filtrované bakterie v tekuté formě jsou potom okamžitě zmrazeny při teplotě $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, čímž se zaručí její dlouhá životnost. Ledové krystalky jsou nakonec přeměněny na páru, tím se na povrchu bakterie vytvoří pevná krusta, která bakterii chrání.

Balení, obal

Probiotika jsou velmi náchylná na vlhkost a změny teplot. Proto je velmi důležitý způsob balení a samotný obal, který chrání výrobek před vlivem okolního prostředí. Vystavení produktu těmto faktorům má zásadní vliv na záruční dobu výrobku a na jeho účinnost. Velmi důležité je také omezit vliv vlhkosti a teploty na výrobek již během samotné výroby. Toho lze dosáhnout neustálou kontrolou výrobních podmínek a sice relativní vlhkosti a teploty, minimalizací časových úseků mezi jednotlivými stádii výrobního procesu, používáním obalových materiálů s vysokou odolností proti vlhkosti a zajištěním integrity blistrů, sáčků apod.

Garance kvality

Dodržování vysokých standardů výroby je při výrobě jakýchkoliv probiotických přípravků naprosto zásadní. Jedině dodržováním těchto standardů lze dosáhnout vysoce kvalitního produktu, který nejenom, že bude odpovídat tomu co je na uvedeno na obale, ale bude také účinný a bezpečný.

SVP (Správní výrobní praxe), ISO 9001:2008 (Mezinárodní systém řízení kvality) a HACCP (Systém řízení kritických bodů) to jsou základní předpolady pro to, aby výrobce mohl tvrdit, že jeho produkt je vyráběn dle vysokých standardů.

Výrobek by navíc měl být testován nezávislou, akreditovanou laboratoří, která je odborně způsobilá počítat probiotické kmeny. Garance kvality by měla být na tom nejvyšším místě pro každého výrobce probiotik a schopnost sledovat jednotlivé komponenty výrobku až k jejich samotnému počátku by měla být naprosto samozřejmým standardem.

Bezpečnost

Pokud hovoříme o bezpečnosti probiotik, musíme zmínit tři hlavní body:

- Opravdu obsahuje výrobek ty druhy probiotik, které jsou deklarovány?
- Nenese probiotický kmen nějaké geny patogenního původu?
- Jsou ve výrobku obsažené probiotické kmeny používány již delší dobu a jsou v tzv. European Qualified Presumption of Safety List (EQPS - Evropský seznam kvalifikovaného předpokladu bezpečnosti)?

Přesnost identifikace mikrobů

Pokud probiotický výrobek neobsahuje druhy a kmeny, které jsou deklarovány, existuje zvýšené riziko při konzumaci takového výrobku a to kvůli nejisté charakteristice mikrobů. Nesprávné označování na obalech výrobků může být způsobeno řadou příčin od reklasifikace mikrobů až po nezkušenost laborantů a špatnou kontrolu kvality.

Na obalu výrobku by měly být probiotické kmeny plně označeny, tzn. včetně rodu, druhu a kódu kmene. Takové značení pomáhá rozlišovat mezi jednotlivými druhy, protože ne všechny druhy mají stejný účinek.

Patogenní geny

Každý kmen je třeba plně identifikovat a otestovat, aby bylo zajištěno, že nenese žádné patogenní geny. Patogenní geny mohou způsobovat řadu zdravotních problémů včetně otravy potravou a produkce toxinů. Každý probiotický kmen by měl mít svůj originál uložený ve sbírce kultur, kdy podle tohoto originálu lze



Probiotika by měla být testována v nezávislé, plně akreditované laboratoři. Jen tak lze zajistit, že výrobek obsahuje to co je na obalu deklarováno.

jednoznačně zjisti, jestli v průběhu času nedošlo ke genetickým změnám.

Seznam kvalifikovaných předpokladů bezpečnosti

Při výrobě potravin i krmiva se používá široká škála mikrobiálních druhů. Některé z nich mají dlouhodobou historii se zjevně bezpečným používáním, ale jiné jsou zase méně prozkoumané a jejich používání může znamenat riziko pro toho, kdo je užívá. V Evropě byl vytvořen systém tzv. „Kvalifikovaného předpokladu bezpečnosti“, jenž hodnotí bezpečnost vybraných skupin mikroorganismů před jejich uvedením na trh. Tento systém v podstatě hodnotí bezpečnost definovaných taxonomických skupin (např. genů nebo skupiny blízkých druhů) na čtyřech plířích, kterými jsou vytvoření identity, souhrn znalostí, možná patogeneze a konečné použití¹.

Výzkum

Jak zjistíte, že probiotika, která užíváte mají takový účinek, jaký očekáváte? I když výzkumy ukazují, že určitý výrobek či probiotický kmen má takový a takový účinek, je poměrně těžké zaručit, že tento účinek bude mít skutečně na každého z nás. Je to způsobeno rozdílnými podmínkami a stavem každého člověka. Výzkum je zajiště velmi dobrým vodítkem, které nám napoví, jaké účinky lze očekávat a je tak důležitým faktorem pro naše rozhodování. Výzkum v této oblasti může mít různé formy, včetně in vitro studií, studií na modelu střev, na modelech zvířat a nebo to mohou být také plnohodnotné klinické studie. Kromě výzku-

mu účinnosti probiotik je také důležitý výzkum jejich bezpečnosti a toxicity.

Více kmenová a více druhová probiotika

Vzhledem k tomu, že zdravý jedinec má ve střevech více než 500 různých mikrobiálních druhů, je užívání více kmenových a více druhových probiotik opodstatněné. Různé druhy mikroorganismů lze nalézt v různých zákoutích trávicího ústrojí a vyznačují se rozdílnými mechanismy jejich fungování. Studie z roku 2004 (Timmermann *a kol.*)² zkoumala výsledky 6 samostatných studií, které srovnávaly jedno kmenová a více kmenová probiotika a tato studie dospěla k závěru, že více důkazů hovoří pro více kmenová probiotika. Další studie z roku 2011 (Chapman *a kol.*) prokázala, že probiotická směs je účinnější při zvládnání různých zdravotních potíží a symptomů než probiotika obsahující jeden či několik málo kmenů³.

Probiotics International Ltd.

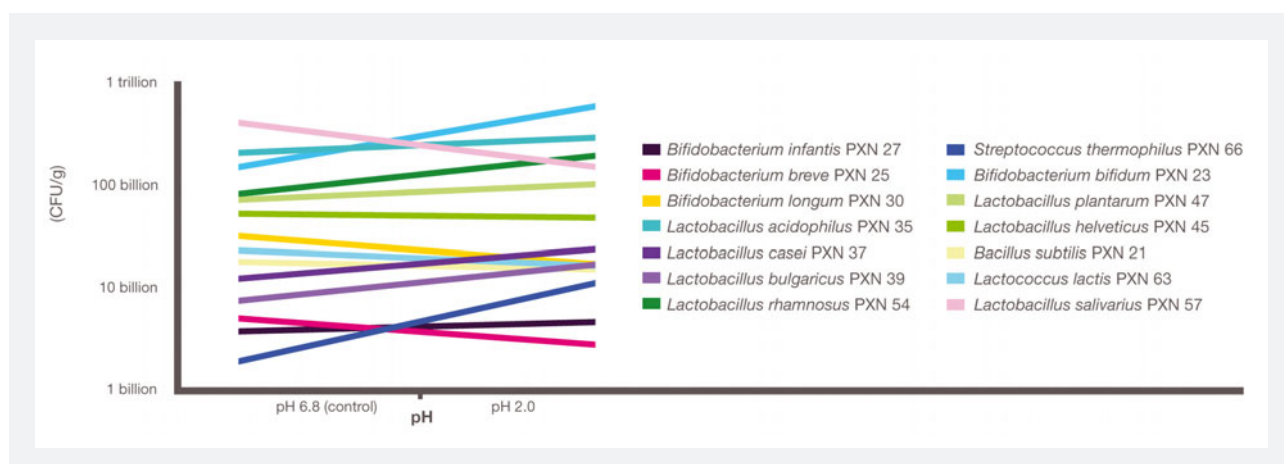
V naší firmě Probiotics International se věnujeme výrobě produktů té nejvyšší kvality, které jsou podpořeny inovativním výzkumem, výrobků pro humánní i pro veterinární použití. Máme značnou zkušenost ve výrobě probiotických výrobků, protože je vyrábíme již více než 25 let, což společně s vysokými standardy kvality a s naší akreditací z nás dělá předního hráče na trhu s probiotiky.

Kvalita a bezpečnost

Zajištění kvality je pro nás prvořadé a ve firmě máme zavedený velmi přísný systém kontroly kvality. Náš moderní závod, který byl pro účely výroby probiotik nedávno zbudován v hrabství Somerset je certifikován MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) pro SVP (Správná výrobní praxe) a je pravidelně auditován na ISO 9001:2008 podle britských standardů. Máme plně zdokumentovaný systém řízení kvality, který zahrnuje systém řízení rizik, analýzu kritických bodů (HACCP) a kontrolu kvality. Máme rovněž zavedený program sledování surovin až k počátku jejich vzniku, všechny šarže surovin a hotových výrobků jsou podrobovány analýze a to jak během jednotlivých fází výrobního cyklu, tak i po celou dobu jejich záruční doby. Pracujeme s tzv. pozitivním systémem uvolňování surovin a hotových výrobků, kdy daná surovina je držena v karanténě dokud není kompletně dokončeno její testování a u hotových výrobků dokud není zcela prokázáno, že svým složením plně odpovídají požadované specifikaci. Teprve poté je surovina či hotový výrobek uvolněn ze skladu.

Všechny testy provádí nezávislá, akreditovaná laboratoř UKAS.

Naše probiotické kmeny jsou fermentovány individuálně dle jednotlivých šarží na zařízeních vysoké technické kvality, jejichž funkčnost je ověřena a jejichž provoz je řízen speciálně vyškoleným personálem. Každý kmen jednotlivě je ošetřen tzv. kryoprotekcí a suší se za velmi nízkých teplot, což zaručuje ochranu těchto kmenů



Obr. 1: Acido stabilita kmenů firmy Probiotics International v *in vitro* testu v pH 2,0 po dobu 2 hodin. Po tuto dobu nebyla zaznamenána žádná výraznější změna životaschopnosti jednotlivých kmenů.

před nízkým pH v žaludku (viz obr. 1) a umožňuje skladování hotových výrobků za normálních pokojových teplot. U všech výrobků firmy Probiotics International garantujeme jejich kvalitu na konci expirační doby a tyto výrobky jsou podrobovány farmaceutickým testům stability na vlhkost a teplotu.

Neustále pracujeme na proškolení našich zaměstnanců, abychom zajistili vysoce kvalifikovanou pracovní sílu. Náš moderní závod je vybaven nejvyspělejší technikou a technologií, ve výrobních i skladovacích prostorách je neustále kontrolována teplota i vlhkost prostředí a to nám umožňuje vyrábět širokou škálu různých výrobků. Všechny naše probiotické kmeny jsou plně identifikované a jejich použití je bezpečné. Originály kmenů jsou uloženy ve sbírce kultur NCIMB (National Collection for Industrial, Marine and Food

Bacteria), která se nachází v Aberdeenu, ve Velké Británii, čímž je zajištěna schopnost reprodukce kmenů bez genetických změn. Kmeny, které používáme jsou rovněž dle výboru European Qualified Presumption of Safety považovány za bezpečné.

Výzkum a vývoj

Abychom si zajistili naši pozici a byli na popředních místech v oblasti výzkumu, spolupracujeme s celou řadou významných výzkumných ústavů a univerzit nejenom ve Velké Británii, ale také na celém světě. Tento výzkum nám pomáhá lépe pochopit, jak naše výrobky mohou lidem pomáhat zlepšit jejich zdravotní stav a přispívá k tvorbě inovativních výrobků blízké budoucnosti.

O autorce:

Aileen Green, Bsc. Hons MPhil

Aileen vystudovala veterinu na University of Wales, od roku 1996 se věnovala na univerzitě v Liverpoolu výzkumu účinků probiotik na drůbež a rovněž pracovala jako nutriční poradce. Do firmy Probiotics International Ltd. nastoupila Aileen v roce 2000 a v současné době pracuje na postu ředitele pro kvalitu. Je zodpovědná za to, že výrobky i výroba odpovídají zákonným požadavkům a předpisům a je zodpovědná za řízení a monitoring systému řízení kvality firmy.

Reference:

- 1 EFSA. 2007. Introduction of a Qualified Presumption of Safety (QPS) approach for assessment of selected microorganisms referred to EFSA. [online]. [Jan 2010]. Available from: http://www.efsa.europa.eu/en/scdocs/doc/sc_op_ej587_qps_en.pdf
- 2 Timmerman HM, Konig CJ, Mulder L, Rombouts FM, Beynen AC. 2004. Monostrain, multistain and multispecies probiotics – A comparison of functionality and efficacy. *International Journal of Food Microbiology* **96**: 219-233
- 3 Chapman CM, Gibson GR, Rowland I. 2011. Health benefits of probiotics: are mixtures more effective than single strains? *Eur J Nutr.* Feb;**50**(1):1-17.



Protexin®

Copyright Probiotics International Ltd. (Protexin)
Lopen Head, Somerset TA 13 5JH. Velká Británie

www.protexin.com
www.probiotics-provita.cz

Protexin je registrovaná ochranná známka
firmy Probiotics International Ltd. (Protexin)
Všechna práva vyhrazena.
Určeno pouze pro odbornou veřejnost.

Originál publikován v červnu 2016