Obezita a mikrobiom

MUDr. Jan Boženský

Vítkovická nemocnice, Ostrava

Praha 25.11.2019

DĚTSKÁ OBEZITA A VÝŽIVA V TEORII A PRAXI 2018

Střevo

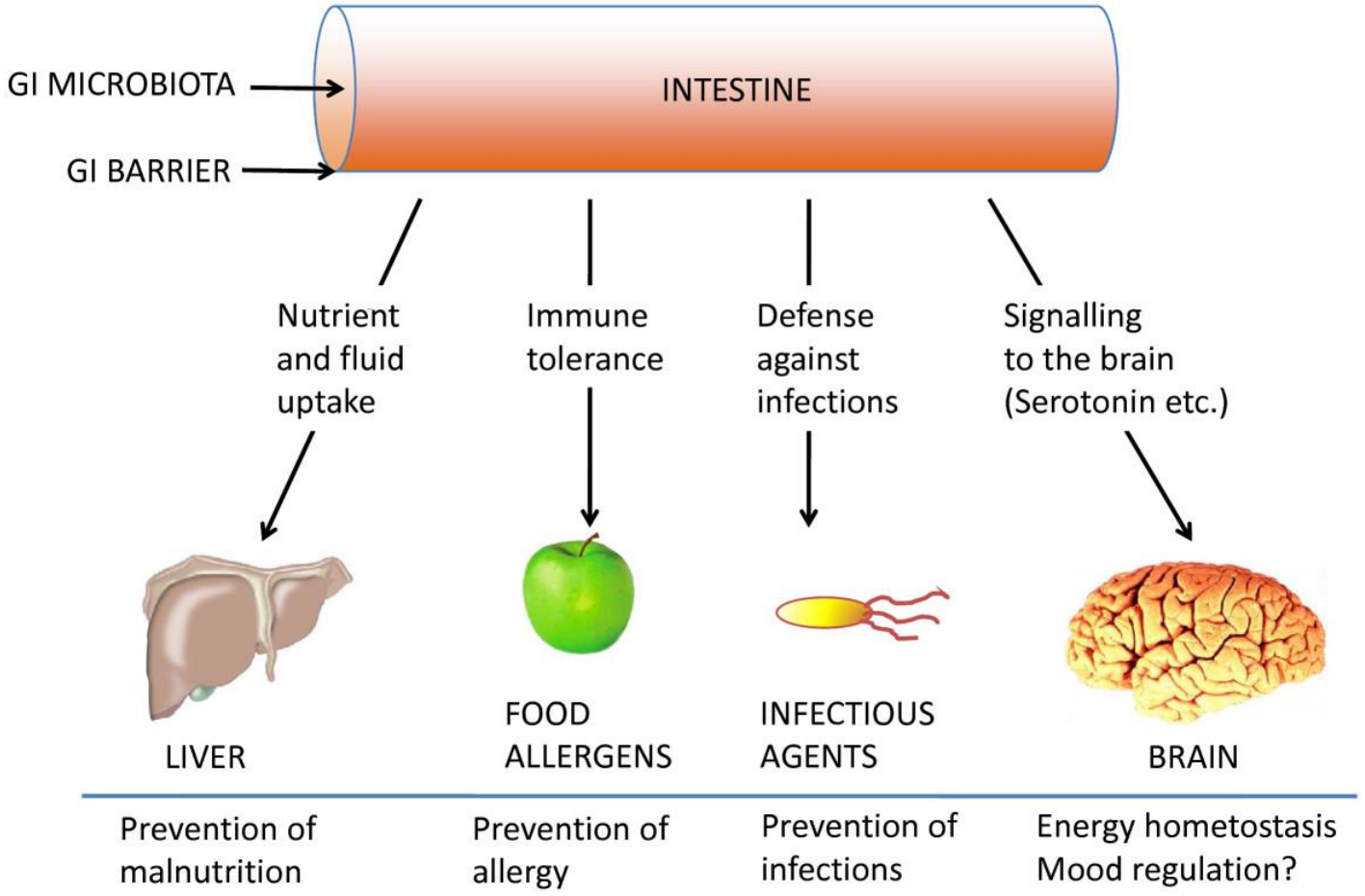
- **Střevo má mnoho jiných funkcí než jen trávení a absorpce**
- **Není to jen prostá mechanická bariéra, ale komplexní funkční systém, který zajišťuje obranu pomocí dynamického imunitního systému, vykonává metabolické funkce, umožnuje komunikaci mezi střevním mikrobiomem a mozkem cestou imunologického endokrinního či střevního nervového systému – označovaného jako osa střevo-mozek**

Bichoff S. Gut health: a new objective in medicine? BMC Med.2011;9:24.

Střevo

- **Zdravý vývoj střeva má zásadní význam pro mnohé jeho činnosti. Střevo přispívá k celkovému zdraví zajištěním trávení a absorpce nutrientů a vody (prevence malnutrice a dehydratace), obrany proti infekčním patogenům, indukcí slizniční a systémové tolerance v prevenci alergie a poskytuje nezbytné signály do mozku potřebné k zajištění homeostázy**
  Bichoff S. Gut health: a new objective in medicine? BMC Med.2011;9:24.
  Keunen K, van Elburg RM, van Bel F, Benders MJ. Impact of nutrition on brain development and its neuroprotective implications following preterm birth. Pediatr Res. 2015 Jan;77:148-155.
- **Někdy se může střevo označovat termínem „druhý mozek"**
  Mayer EA. Gut feeling: the emerging biology of gut-brain communication. Nat Rev Neurosci.2011;12:453-66.

Střevo



Bischoff S. Gut health: a new objectice in medicine? BMC Med.2011;149:24.

Co možná nevíte

- **Asi 70-80% imunitních buněk lidského těla se nachází ve střevech a vytváří specifický střevní imunitní systém**
  Furness JB, Kunze WA, Clerc N. Nutrient tasting and signaling mechanisms in the gut. II.The intestine as a sensory organ: neural, endocrine, and immune responses. Am J Physiol. 1999;277:G922-G928.
- **Podél střev je lokalizováno 100 milionů neuronů, které produkují specifické neurotransmitery regulující náladu a pocity sytosti**
  Goyal R, Hirano I. The enteric nervous system. N Engl J Med.1996;344:1106-63.
- **Téměř 95% serotoninu lidského těla se nachází ve střevech**
  Baganz NL, Blakely RD. A dialogue between the immune system and brain, spoken in the language of serotitin . ASC Chem Neurosci.2013;4:48-63.
- **Asi 100 bilionu bakterií se nachází ve střevech**
  Mitsuoka, T. Intestinal flora and aging. Nutr Rev.1992;50:438-446.

Distribuce mikrobiomu – kam se všude „dostane“

- **Mikroby, zejména bakterie, jsou schopny kolonizovat každý povrch těla, který je vystaven vnějšímu prostředím.**
  A to je kůže, dutina ústní, urogenitální a gastrointestinální trakt (GIT)
  Gerritsen J, Smidt H, Rijkers GT, de Wos WM. Intestinal microbiota in human healthand disease: the impact of probiotics. Genes Nutr.2011;6:209-240.
- **Kromě toho bylo zjištěno, že v několika orgánech těla, které byly považovány za sterilní, včetně plic, mléčné žlázy a placenty, byly objeveny jedinečné dynamické mikrobiální společenství**
  Beck JM, ABCs of the lung microbiome. Ann Am Thorac Soc.2014;11 Suppl 1:S3-S6.
  Martin R, Nauta AJ, Amor KB, Knipples LMJ, Knol J, Garssen J. Early life: gut microbiota and immune development i infancy. Benef Microbes.2010;1:367-382.
  Aagaard K, Ma J, Antony KM, et al. The placenta harbors a unigue microbiome. Sci Transl Med.2014;6:237ra65.

Střevo

- **Ve srovnání s kůží, která tvoří cca 2 m^2, je plocha střeva mnohem větší. K největšímu zvětšení této plochy je dosaženo v tenkém střevě prostřednictvím klků (7-10x) a mikroklků (zvětšení 15-40x), a celková plocha sliznice střev činí 150–200 m^2**
- **Je odhadováno, že střevo dospělého člověka je osídleno asi 10^{14} žijícími bakteriálními buňkami, tj. 10x větší množství než počet eukaryotických buněk ve všech tkáních lidského těla**

Gerritsen J, Smidt H, Rijkers GT, de Wos WM. Intestinal microbiota in human healthand disease: the impact of probiotics. Genes Nutr.2011;6:209-240.

Složení

- **Složení střevního mikrobiomu záleží na mnohých faktorech** (fysiologické, kulturní i faktory okolního prostředí)
- **Druh porodu a gestační věk při porodu (zralost)**
- **Rodina a typ stravy**
- **Nemoci, stres a hygiena**
- **Životní styl**
- **Užívání antibiotik**

Genotyp

- **Zatímco mnohé druhy střevních bakterií jsou pro střevní mikrobiom společné, vlastní druhové složení je široce individuální a unikátní**
  Oozeer R, Rescigbo M, Ross RP, et al. Gut health: predictive biomarkers for preventive medicine and development of functional foods. Br J Nutr.2010;103:1539-1944.
- **Je zajímavé, že i když genotyp hostitele hraje důležitou roli při určování bakteriálního složení, identická dvojčata sdílejí jen 50-80% střevního mikrobiomu**
  Zoetendal EG, Akkermans ADL, Akkermans-van Vliet WM, et al. The host genotype affects the bacterial community in the human gastrointestinal tract, Microb Ecol Health Dis.2001;13:129-134.

Střevo

- **Složení mikrobiomu se také liší u stejného jedince v průběhu času a to z velké části v důsledku náhodných faktorů okolního prostředí**
  Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, Relman DA, Brown PO. Development of the human infant intestinal microbiota.Plos Biol.2017;5:e177.
- **Nicméně, při krátkodobé změně způsobené nemocí nebo antibiotiky se složení mikrobiomu obvykle vrátí zpět do svého původního složení**
  Voreades N, Kozil A, Weir TL. Diet and development of human intestinal microbiom. Front Microbiol.2014;5:494.
- **Je tedy nemožné jednoduše definovat universální standard střevního mikrobiomu**
  Matamorós S,Gras-Leguen C, Le Vacon F, Potel G, de La Cochetiere MF. Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health. Trends Microbiol.2013;21:167-173.

Střevo

- **Nicméně i přes tyto velké individuální rozdíly v mikrobiálním složení, funkčnost střevního mikrobiomu je zhruba srovnatelná v celé lidské populaci a vytváří základní mikrobiom na funkční úrovni**
  Parfrey LW, Kinght R. Spatial and temporal variability of human microbiota. Clin Microbiol Infect.2012;18 Suppl4:8-11.
- **Spíše než základní skupiny mikrobiálních druhů je výzkum zaměřen na definování základních funkcí prováděných mikroby ve zdravém střevě**

Vitamíny

- **Navíc střevní mikrobiom produkuje mnoho esenciálních mikronutrientů, jako je vitamín B_{12}, vitamín K a kyselinu listovou, které si lidské tělo neumí vytvořit**
  LeBlanc JG, Milani C, de Giori GS, et al. Bacteria as vitamin suppliers to their host: a gut microbita perspective. Curr Opin Biotechnol.2013;24:160-168.
- **Některé střevní mikroby jsou také schopny metabolizovat žlučové kyseliny, což je důležitý krok v recyklaci žlučových kyselin a homeostázy**
  Tremaroli V, Backhed F. Functinal interactions between the gut microbiota and host metabolism. Nature.2012;489:242-249.

Slizniční imunitní systém

- Metody molekulární genetiky se dostává gastrointestinální mikrobiologie do nové éry, tzv. *metagenomiky*
- Tyto metody umožňují identifikaci celých mikrobiálních populací ve fyziologickém stavu bez kultivace
- Cílem je stanovení genetického vybavení (mikrobiomu)

Slizniční imunitní systém

- **Na podkladě genomické analýzy je prokázáno, že mikrobiom zdravých i nemocných jedinců obsahuje převážně zástupce jen dvou mikrobiálních kmenů (phyla):**
- **Firmicutes (grampozitivní, 65 % klonů)**
- **Bacteroidetes (gramnegativní, 23 % klonů)**
- **Počet rodů (genera) se odhaduje na 1 800 a počet druhů (species) na 15 000–36 000**
- **Nejpočetnější jsou rody Bacteroides, Clostridium, Fusobacterium, Peptococcus a Bifidobacterium, menší jsou rody Escherichia coli a Lactobacillus**

Frank DN, Pace NR. Gastrointestinal microbiology enters the metagenomics era. Curr Opin Gastroenterol 2008; 24: 4–10.

Slizniční imunitní systém

- **Aby to nebylo tak jednoduché , tak u zdravých osob se liší luminální flóra tračníku od slizniční flóry, která je v kontaktu s epitelem a dendritickými buňkami imunitního systému**
- **Složení slizniční flóry v jednotlivých segmentech tračníku se příliš neliší pravděpodobně v důsledku stálejšího fyzikálně chemického prostředí ve srovnání s lumen**
- **Mikrobiologické vyšetření vzorku stolice neinformuje v dostatečné míře o složení slizniční mikroflóry**

Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. Science 2005; 308: 1635–1638.

Slizniční imunitní systém

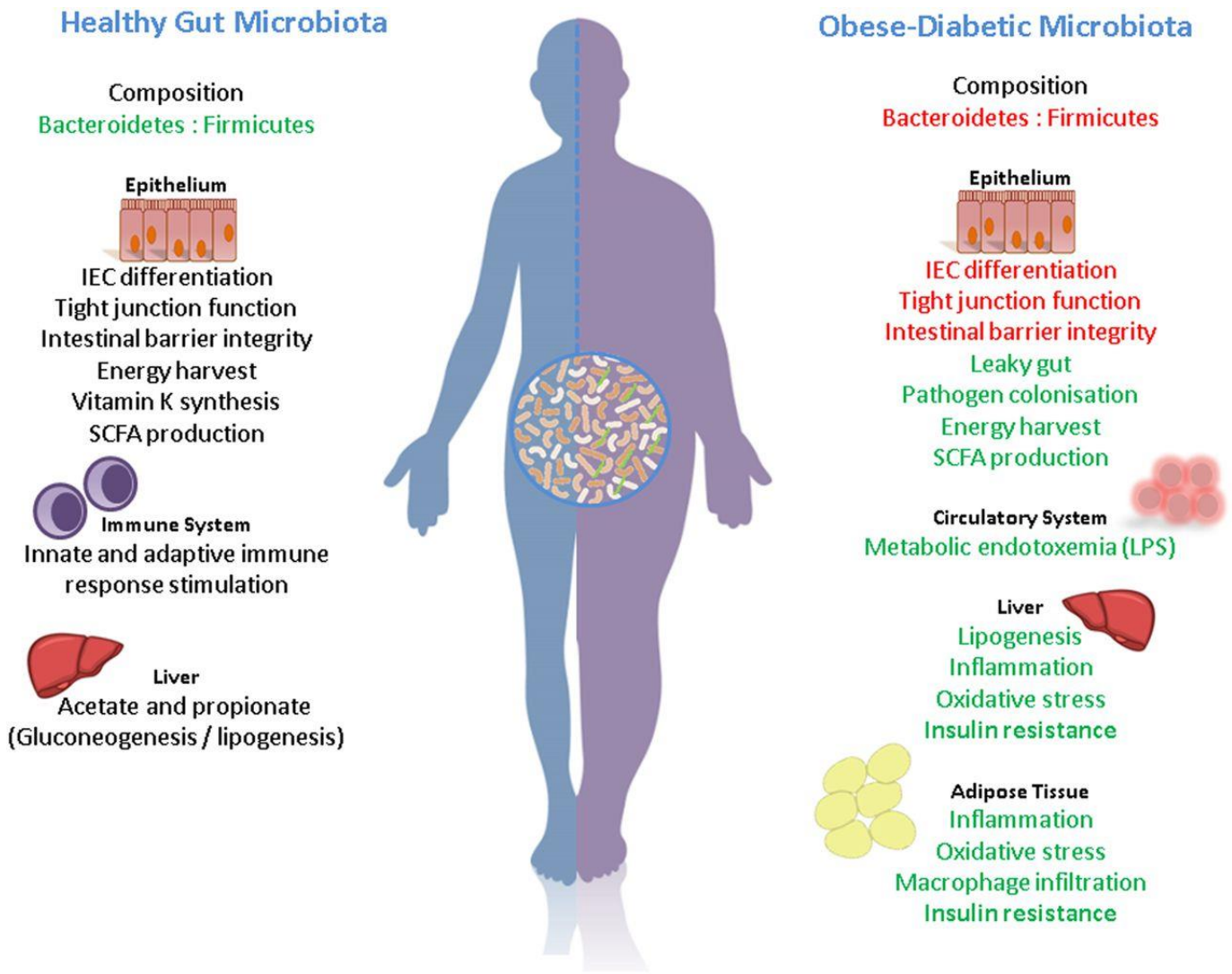
- **Molekulárně genetická analýza mikrobiomu u obézních osob prokázala významné zvýšení mikrobů kmene Firmicutes a snížení Bacteroidetes ve srovnán s normostenickými jedinci**
- **Mikrobiální kmen Firmicutes je enzymovým vybavením dobře adaptován k trávení nestravitelných součástí potravy a poskytuje tak svému nositeli další energetický zdroj**
- **Po jednom roce nízkoenergetické diety s omezením tuků nebo glycidů se složení mikrobiomu obézních osob přiblížilo poměrům u osob s normální hmotností**

Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JL. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. Nature 2006; 444: 1022–1023.

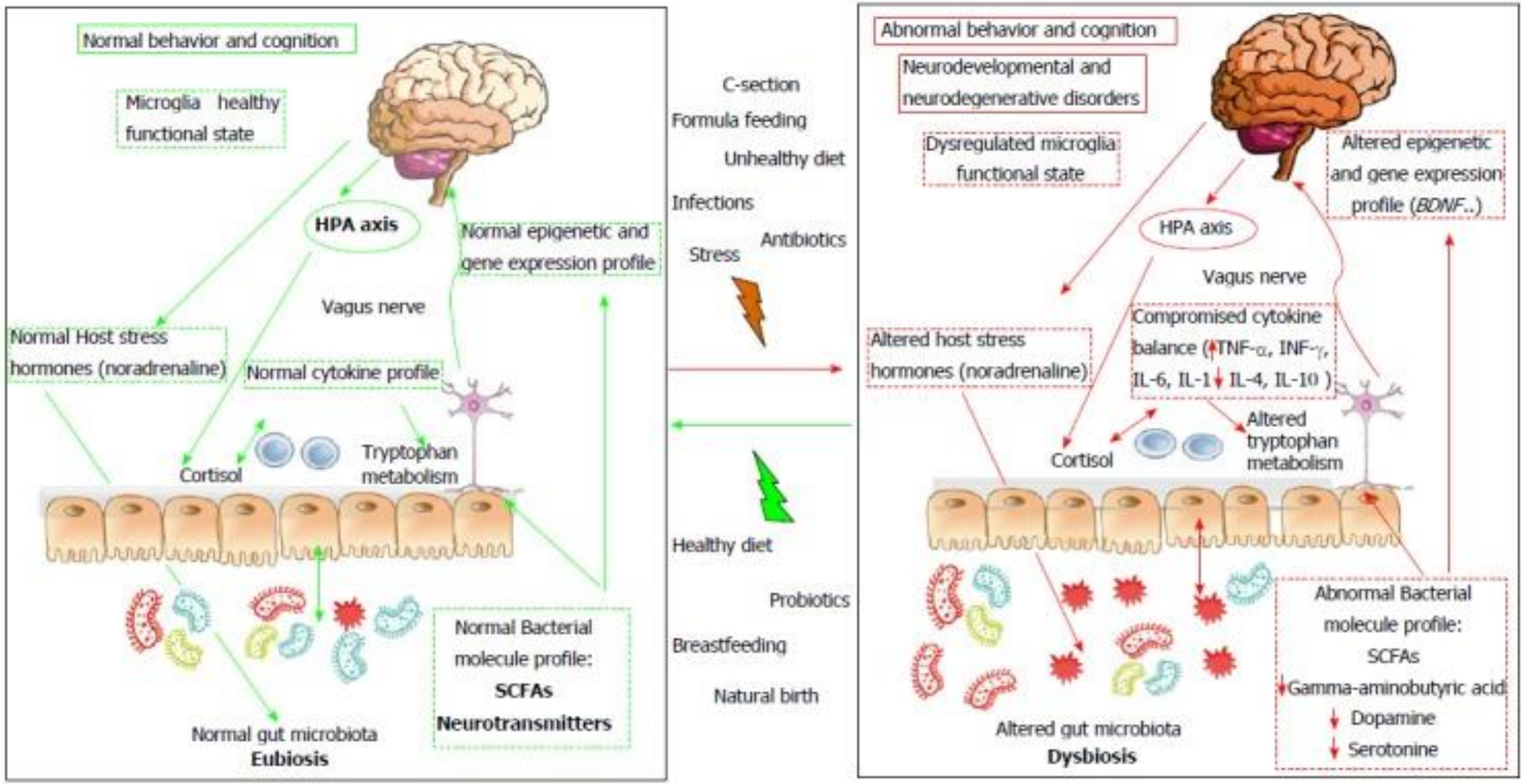
Poruchy trávení

- **Již bylo uvedeno, že střevní mikrobiom hraje významnou roli při trávení a vstřebávání živin a narušení rovnováhy pak může vést až k rozvoji obezity a insulinové rezistence**
  Gerritsen J, Smidt H, Rijkers GT, de Wos WM. Intestinal microbiota in human healthand disease: the impact of probiotics. Genes Nutr.2011;6:209-240.
  Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, et al. Transfer or intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome, Gastroenterol.2012;143:913-916.e7.
- **Narušená střevní rovnováha pak vede ke změně metabolického zpracování využitelné energie a zvyšování skladování tuků, ale stále zůstává otázka co je příčina a následek, špatná strava, obezita a pak střevní nerovnováha či střevní nerovnováha, obezita, insulinová resistence a špatná strava**
  Gerritsen J, Smidt H, Rijkers GT, de Wos WM. Intestinal microbiota in human healthand disease: the impact of probiotics. Genes Nutr.2011;6:209-240.
- **Ale transplantace (transfer) stolice štíhlého člověka příjemci s metabolickým syndromem vede k signifikantnímu zvýšení insulinové senzitivity už 6 týdnů po aplikaci**
  Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, et al. Transfer or intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome, Gastroenterol.2012;143:913-916.e7.

Mikrobiom a obezita



Elaine Patterson, Paul M Ryan, John F Cryan, Timothy G Dinan, R Paul Ross, Gerald F Fitzgerald, Catherine Stanton. ***Gut microbiota, obesity and diabetes****. Postgrad Med J 2016;92:1087 286-300.*



María Carmen Cenit, et al. Influence of gut microbiota on neuropsychiatric disorders. World J Gastroenterol. 2017 Aug 14;23(30):5486-5498..

Cell

Leading Edge
Previews

Toward Effective Probiotics for Autism and Other Neurodevelopmental Disorders

Jack A. Gilbert,[1,2] Rosa Krajmalnik-Brown,[3,4] Dorota L. Porazinska,[5] Sophie J. Weiss,[5] and Rob Knight[5,6,*]
[1]Institute for Genomic and Systems Biology, Argonne National Laboratory, 9700 South Cass Avenue, Argonne, IL 60439, USA
[2]Department of Ecology and Evolution, University of Chicago, 5640 South Ellis Avenue, Chicago, IL 60637, USA
[3]Swette Center for Environmental Biotechnology Biodesign Institute at Arizona State University, 1001 South McAllister Avenue, Tempe, AZ 85287-5701, USA
[4]School of Sustainable Engineering and the Built Environment, Arizona State University, Tempe, AZ 85287-5701, USA
[5]Department of Chemistry and Biochemistry and BioFrontiers Institute, University of Colorado at Boulder, Boulder, CO 80309, USA
[6]Howard Hughes Medical Institute, Boulder, CO 80309, USA
*Correspondence: rob.knight@colorado.edu
http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2013.11.035

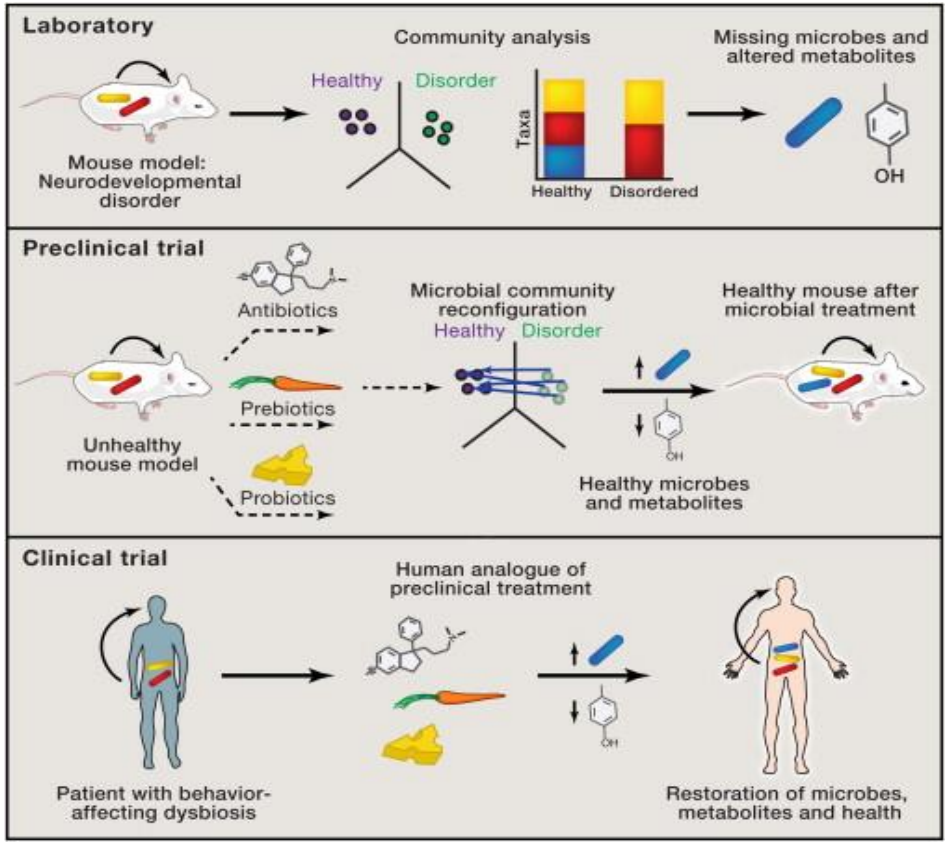
Hsaio and colleagues link gut microbes to autism spectrum disorders (ASD) in a mouse model. They show that ASD symptoms are triggered by compositional and structural shifts of microbes and associated metabolites, but symptoms are relieved by a *Bacteroides fragilis* probiotic. Thus probiotics may provide therapeutic strategies for neurodevelopmental disorders.

Rapid advances in analytical and sequencing technologies have spurred a renaissance of research into connections between the microbial communities that inhabit our gut and physiological conditions. Given the complexity of gut microbial communities, estimated to contain 500–1,000 species that considerably expand our metabolic potential beyond what the human genome encodes, it is perhaps unsurprising that they can influence many aspects of our physiology and gut-linked health and disease. For example, TLR5 knockout mice can become obese because an altered microbial community, instead of affecting metabolic efficiency, increases its appetite

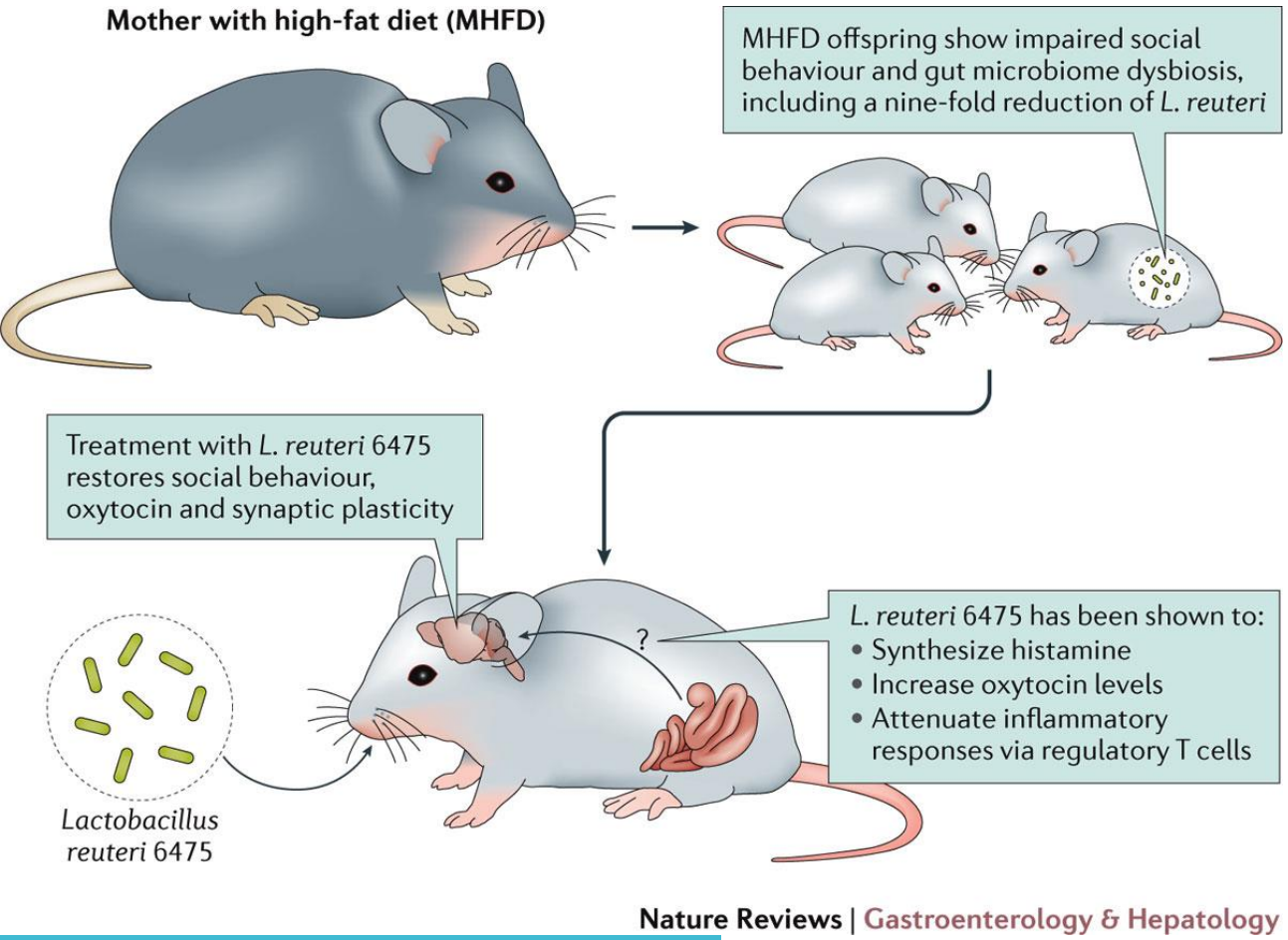
in the serum and that these lead to the onset of autism-like behaviors. Moreover, administering a beneficial bacterium, *Bacteroides fragilis*, reversed the physiological, neurological, and immunological anomalies.

Autism diagnoses have increased rapidly over the last decade (currently 1 in 88 births, versus 1 in 150 reported in 2000; http://www.cdc.gov/ncbddd/autism/data.html), but no clear relationships between genetic factors and ASD symptoms have yet been found. However, gastrointestinal ASD symptoms suggest a potential breakdown in normal symbiotic relationships between the host and its microbes (a dysbiosis), which

digm to model autism-like behaviors in mice. In this animal model, pregnant mice were injected with an immunostimulant, polyinosinic:polycytidylic acid (poly(I:C)), which mimics a viral infection. MIA results in offspring with ASD-like behavioral symptoms and neuropathology. They showed that this mouse model for MIA reduced intestinal integrity through altered gut bacterial community. In offspring with reduced gut barrier integrity, the authors identified ~8% of assayed bacterial metabolites that differed significantly in abundance compared to those with intact gut barrier function. When the MIA offspring mice were fed with *Bacteroides fragilis*, a gut microbe



Autoři spojují střevní mikrobiom s poruchami autistického spektra **ASD(**Autism Spectrum Disorders) na myším modelu. Prokazují, že symptomy ASD jsou vyvolány skladbou a strukturálními posuny mikrobů spojené s produkcí specifických metabolitů. Ukazují, že tyto symptomy jsou pozitivně ovlivněny probiotikem Bacteroides fragilis. Zde může podávání probiotik poskytnou možnost v terapii specifických neurologických onemocnění.



- **Ukazuje se na zvířecích modelech vztah mezi „high-fat diet" matky a poruchou chování jejich potomků**
- **Zde hraje roli množství specifických komponentů produkovaných patologickou mikrobiotou, které pak mohou ovlivnit nejen rozvoj obesity, ale i poruchy chování jako např. autismus**
- **Porucha tvorby oxytocinu, prozánětlivých neurostransmiterů a synaptické plasticity …**

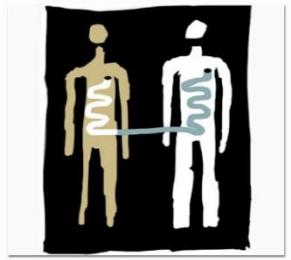
(Buffington, Shelly A. et al. "Microbial Reconstitution Reverses Maternal Diet-Induced Social and Synaptic Deficits in Offspring." Cell 165.7 (2016): 1762–1775. PMC. Web. 6 May 2018)

The real story.
Uncovered.

The New York Times

Saturday, September 23, 2017 | Today's Paper | Video | 70°F
Dow -0.04%

The New York Times Sale.
Get 60% off for one year.



The New York Times

Inconvenient facts. Uncovered.

The New York Times Sale. Get 60% off for one year.

A Promising Pill, Not So Hard to Swallow

By PAM BELLUCK OCT. 11, 2014

This pill goes down easier if you forget what is in it.

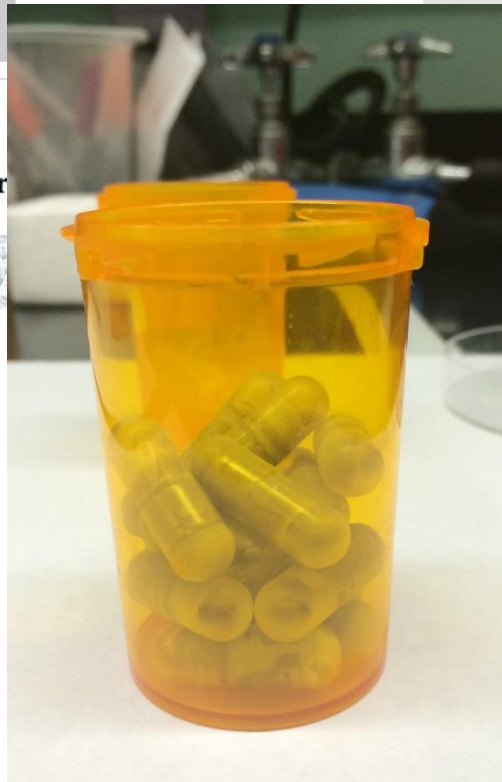
Inside the experimental capsule is human feces — strained, centrifuged and frozen. Taken for just two days, the preparation can cure a dangerous bacterial infection that has defied antibiotics and kills 14,000 Americans each year, researchers said Saturday.

If the results are replicated in larger trials, the pill,

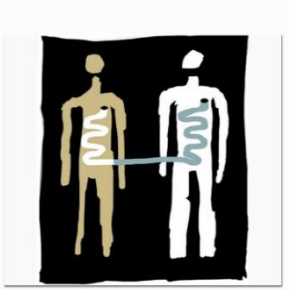
Opinion

How Parks Lose Their Playfulness
By THOMAS de MONCHAUX
When cities rely on private donors, we end up with sterile, controlled environments.

· Stephens: That Queasy



45
40
35
30
25
20
15
10
5
ml



Fecal Transplant At Home – DIY Instructions

DISCLAIMER:

These "Fecal Transplant At Home – DIY Instructions" are based on the experiences of one person, the anecdotal reports of others and questions most frequently asked by e-Patients. They are not medical advice. FMT is still considered an experimental procedure without known future consequences.
Please read the disclaimer and discuss your options with your doctor before doing fecal microbiota transplant (FMT). It is critical that your doctor test your donor before FMT. An outwardly healthy person could carry an asymptomatic parasite or blood borne illness that could wreak havoc in your fragile system.

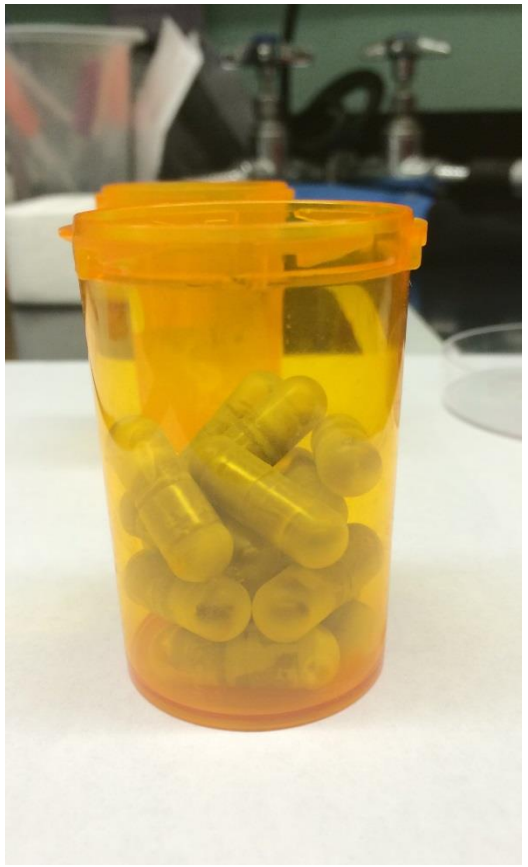
Fecal Transplant At Home – DIY Instructions
Step 1: DIY FMT-Prep Before The Big Day (Shopping List)
How to find a Fecal Transplant Donor
Step 2: Donor Pathology Tests
Step 3: DIY FMT – The Big Day!
Step4: DIY FMT – After The Big Day
How to Make Microbiota Capsules
Freezing Your Donor Stool

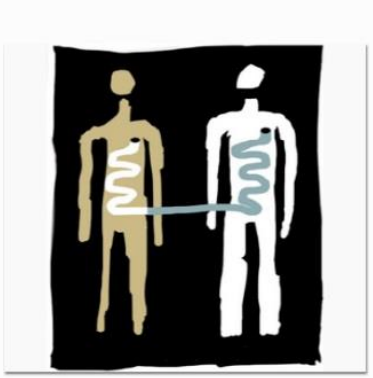
Introduction

In these instructions we will go over all the steps to take to ensure the best possible outcome for your fecal transplant. We do encourage that you do this treatment in conjunction with a doctor's supervision. Even doctors who are limited by country regulations for fecal transplants are often very aware of the benefits of FMT for other health conditions and are often willing to act as a consult or to test your donor.

If you are doing it yourself, having a supervising physician is the best possible option. Please see our list of FMT practitioners to contact a physician or practitioner near you that might be willing to help.

LIVING
SOLUTIONS





- Děkuji za pozornost