

Patofyziologie trávicího traktu

ZL 16.4.2020

Fyziologie GIT - opakování

- Digesce je umožněna **produkcí trávicích enzymů a resorbí nutrientů**.
- Obsah střeva se pohybuje v GIT traktu pomocí peristaltiky, umožněné přítomností hladkého svalstva ve střevní stěně. Segmentace hladké svaloviny umožňuje **adekvátní dobu kontaktu a expozici vstřebávajícímu epiteliálnímu povrchu střevní sliznice**.
- Střevo je schopno vstřebat až **9 l tekutin denně**, což se děje zejména prostřednictvím **absorpce tenkým střevem**. Tato tekutina se pohybuje dvěma cestami: **paracelulárně a transcelulárně**.
- Paracelulární cesta pracuje s nutrienty rozpuštěnými ve vodě jejichž absorpce je řízena **změnami v expresi v tight junctions**,
- Transcelulární cesta umožňuje pasáž vody přes apikální a následně bazolaterální membránou enterocytu **pasivní difuzí, kontransportem s ionty nebo živinami nebo pomocí akvaporinů**.
- Během absorpce ve střevech je **střevní bariéra** konstruována speciálně proti pohybu potenciálně ničivého antigenního, toxického nebo infekčního materiálu přes střevní sliznici (Camilleri et al. [2012](#)).

Fyziologie GIT - opakování

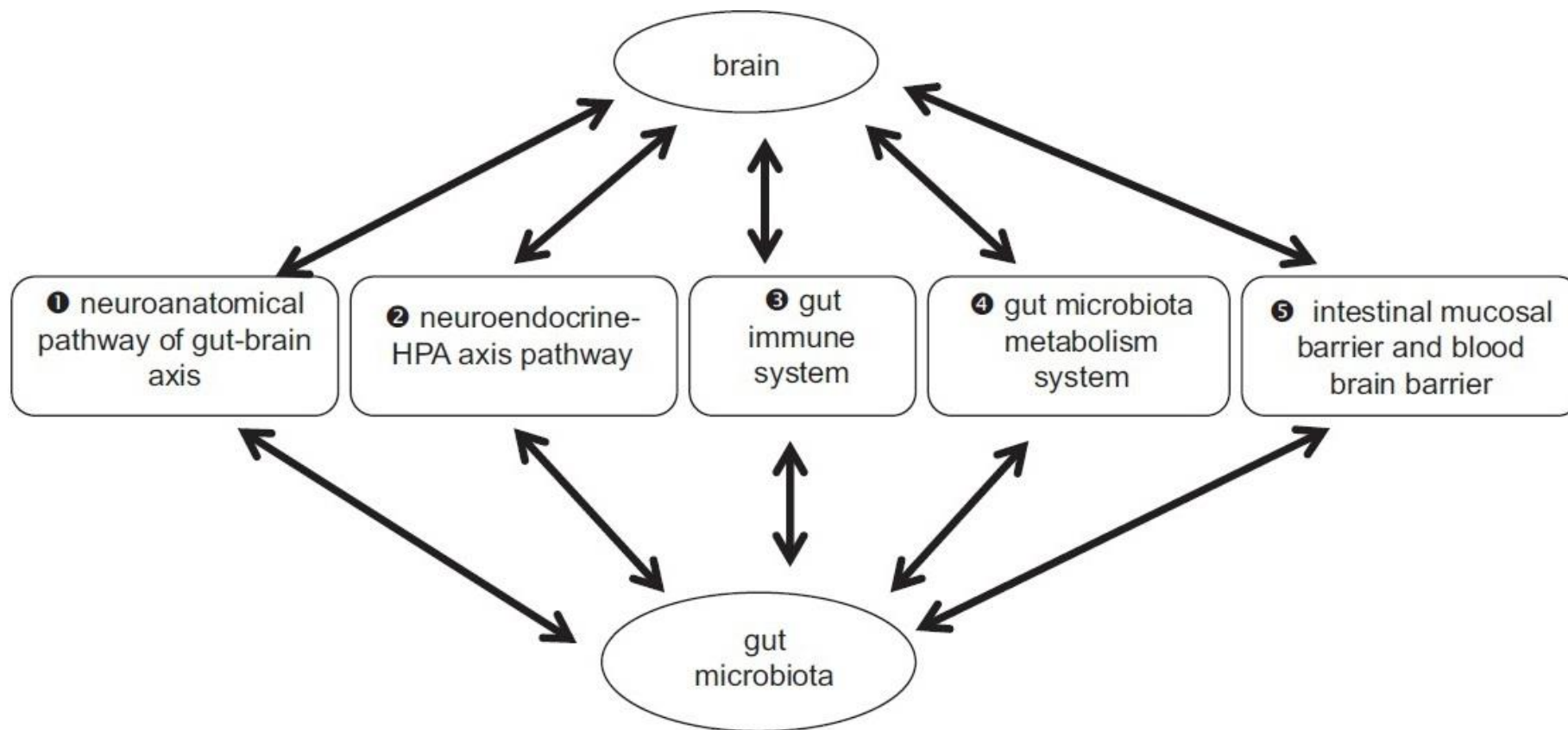
- Aby GIT plnil své funkce (efektivní digesce při „zdravém“ GIT traktu), je zapotřebí **komplexní „spolupráce“ CNS (CNS), nervové sítě ve střevě = enterický nervový systém (ENS) a GI hormony, které modulují funkci specifických buněk a tkání.**
- Specializované epiteliální buňky pocházející z entodermu – enteroendokrinní buňky – vytvářejí největší endokrinní orgán v těle a jsou v GIT široce rozprostřeny. Hrají klíčovou roli ve funkcích GIT, jako jsou **sekrece, motilita, regulace příjmu potravy, postprandiální hladiny glukózy a metabolismus.**

Fyziologie GIT - opakování

- Střevo je také **imunitní orgán** a plní důležité imunitní funkce. Je schopno produkovat mediátory zánětu a povolávat buňky vrozené i získané imunity do střevní stěny, což současně moduluje aktivitu enterické neurální sítě.
- Ve střevě normálně žije **10^{14} mikroorganismů střevní mikroflóry**, která hraje zásadní roli při **vývoji enterického nervového systému**. Střevní mikroflóra zajišťuje aktivaci imunitního systému, produkci mastných kyselin s krátkým řetězcem a správné interakce v ose mozek-střevo.

Patofyziologie GIT

- GIT trakt je zodpovědný za ztrávení a resorpci konzumované potravy a tekutin.
- Základní faktory ovlivňující funkci GIT jsou střevní mikroflóra, chronický stres, zánět a stárnutí které jsou regulovány nervovým systémem GIT pod modulujícím vlivem Interakcí mozek-střevo.
- Nemoci GIT postihují jícnem, žaludek, **tenké střevo, tlusté střevo a rektum.**
- Symptomy častých nemocí GIT zahrnují **bolest břicha, nadýmaní, pálení žáhy, dyspepsii po jídle, nauzeu a zvracení, průjem a zácpu.**
- Znalost patofyziologie je mimořádně důležitá pro dobrou klinickou praxi!!!



Osa střevní mikroflóra-mozek. Pět možných komunikačních cest mezi střevní mikroflórou a mozkiem: střevní slizniční bariéra a hematoencefalická bariéra jsou důležitým základem pro neuroendokrinní osu HPA (stres) , střevní imunitní systém a metabolický systém střevní mikroflóry. Substance produkované těmito cestami se dostávají do cirkulace, případně do mozku pouze přes střevní slizniční bariéru a hematoencefalickou bariéru. HPA: hypotalamicko - hypofyzárně nadledvinová.

Osa střevní mikroflóra-mozek

- Tato cesta představuje opačný směr k ose “mozek-střevní mikroflóra” a popisuje skutečnost, že tyto systémy pracují v obou směrech. Skládá se z vlastní střevní mikroflóry a z jejich metabolických produktů, enterického NS, sympatických a parasympatických cest, neuroimunoendokrinního systému a CNS.
- Komunikaci zajišťuje NS **mezi střevy a CNS, osa HPA, střevní imunitní systém, některé neurotransmitery a regulátory NS syntetizované střevními bakteriemi a bariéra střevní sliznice a hematoencefalická bariéra**. V této komunikační síti ovlivňuje mozek pohyb střev, sensorické a sekreční funkce a střevní signály zase ovlivňují mozek. Např. vegetativní nervový systém je pro funkci předávání signálů ve střevech velmi důležitý. Aktivace vagu má prozánětlivý efekt. Pozitivní efekty střevní mikroflóry a probiotik na mozek zprostředkovává n. vagus aj.

Wang HX, Wang YP. Gut Microbiota-brain Axis. *Chin Med J (Engl)*. 2016;129(19):2373–2380. doi:10.4103/0366-6999.190667

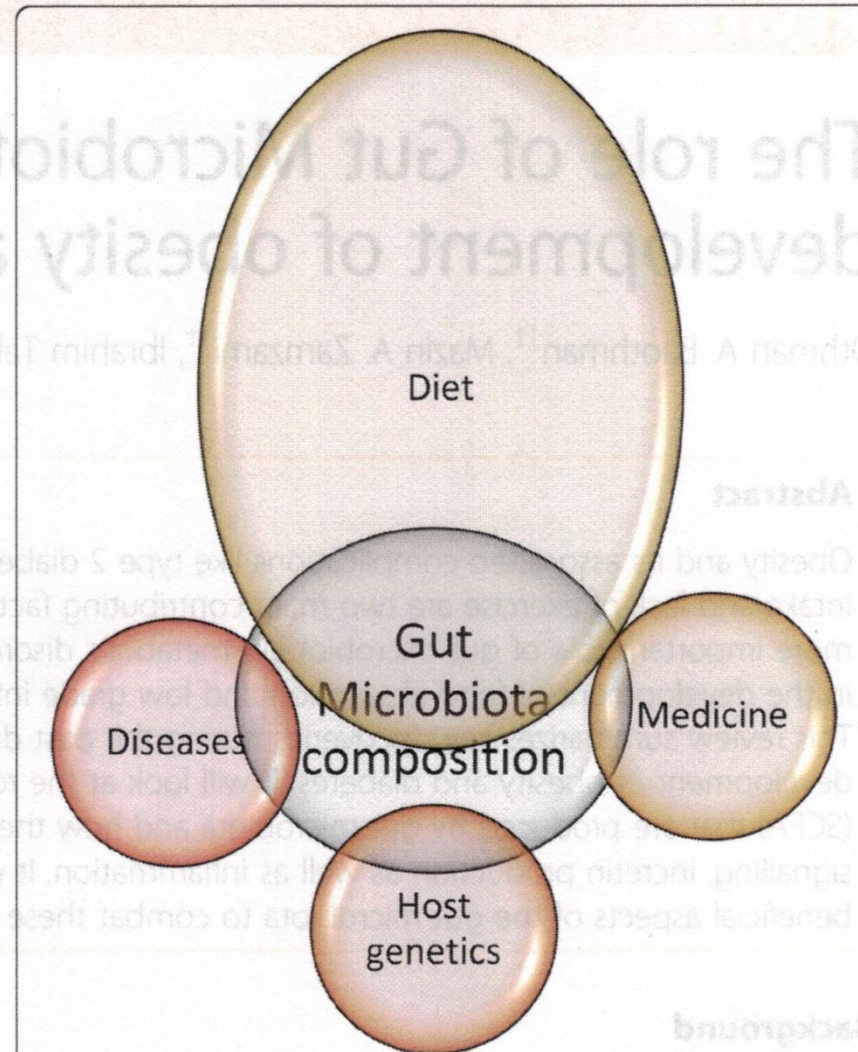
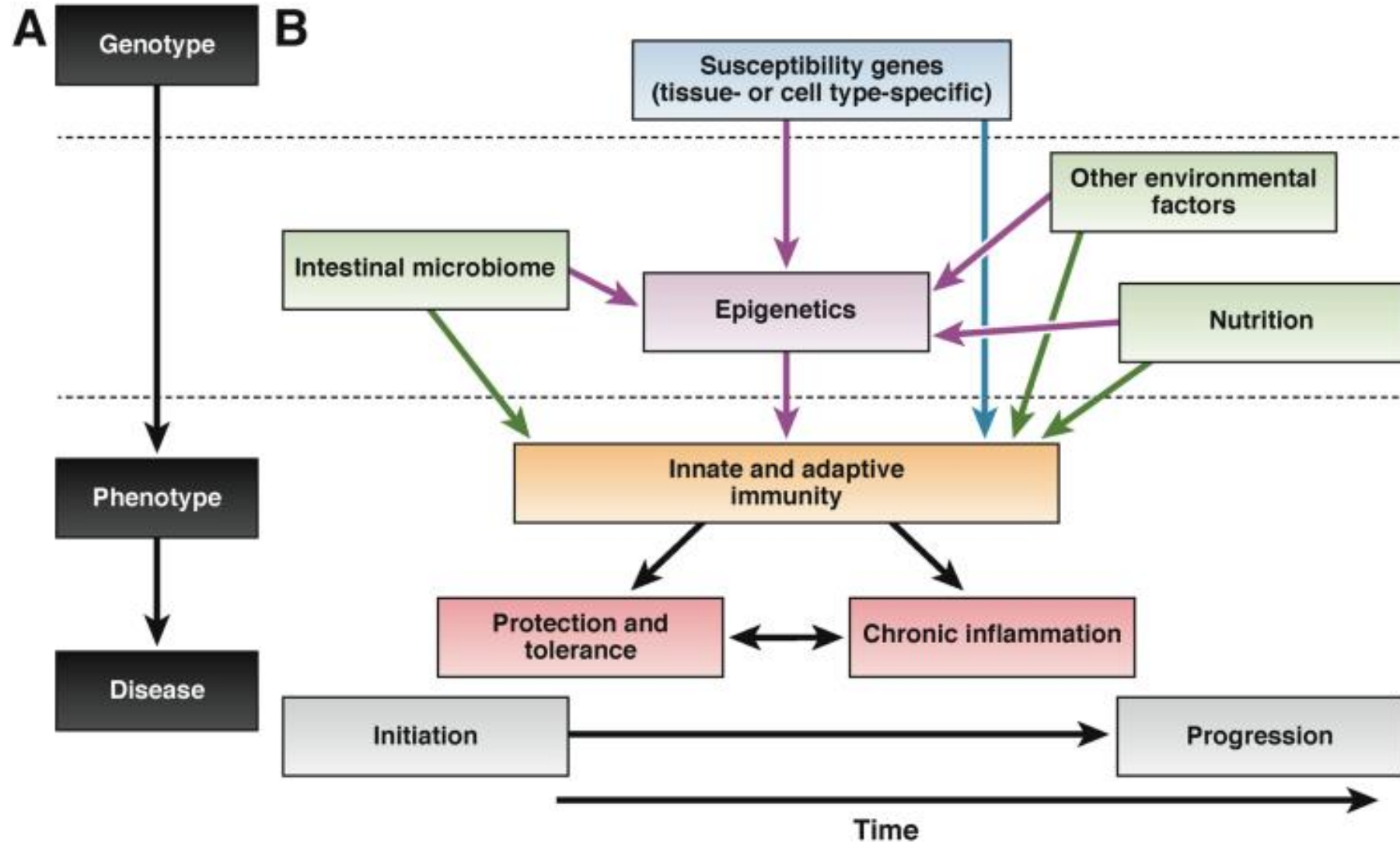
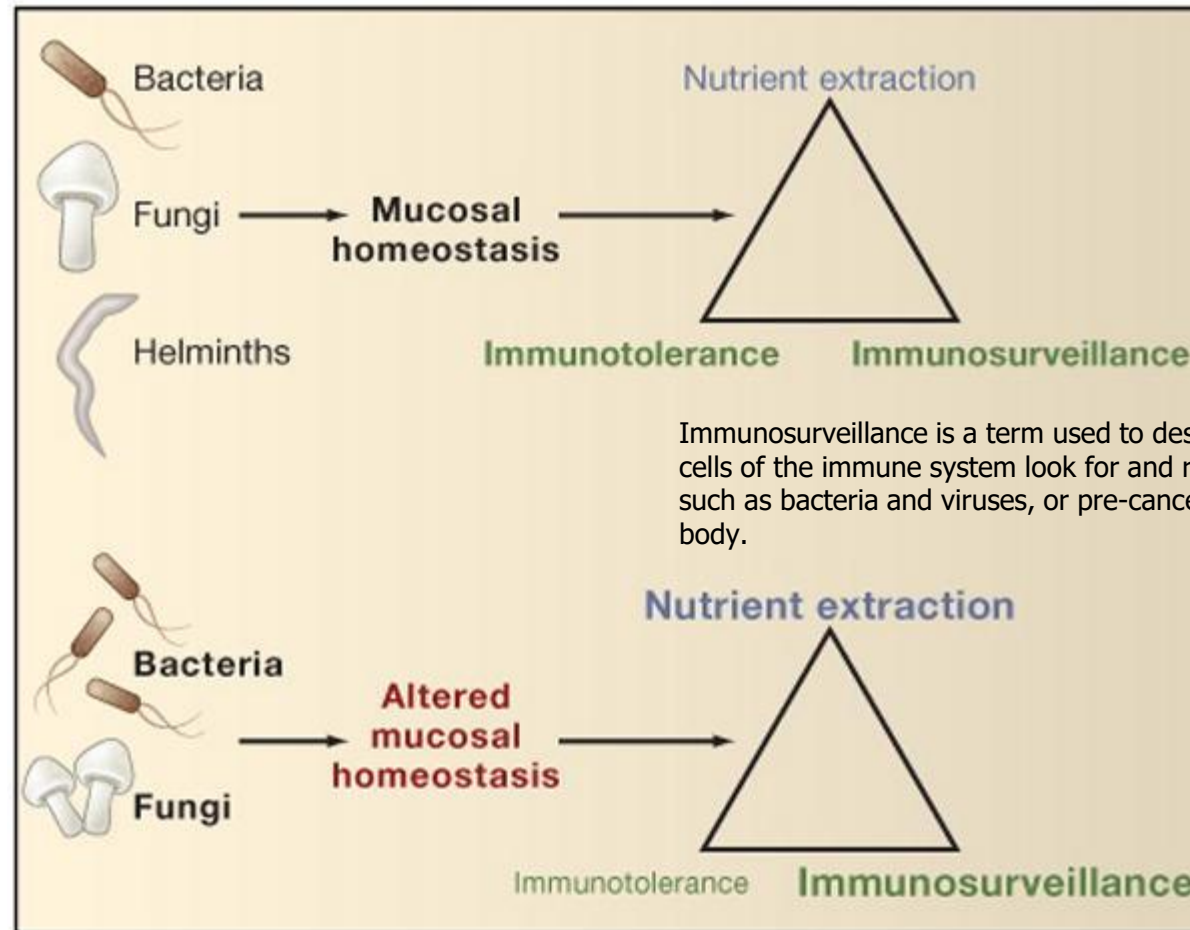


Fig. 1 A diagram showing main factors affecting the gut microbiota composition highlighting the great impact of diet on this composition

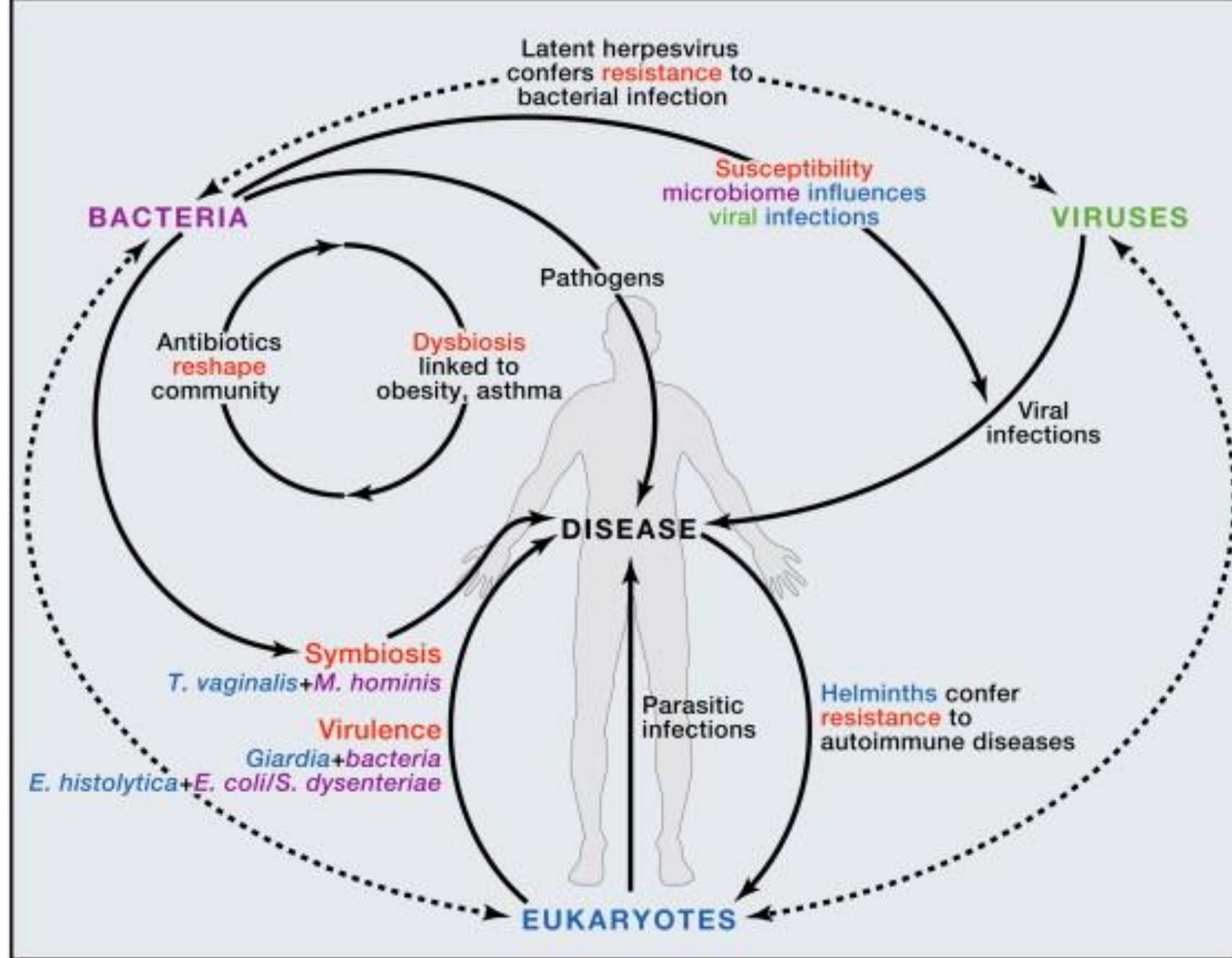
Pathogeneze nemoci



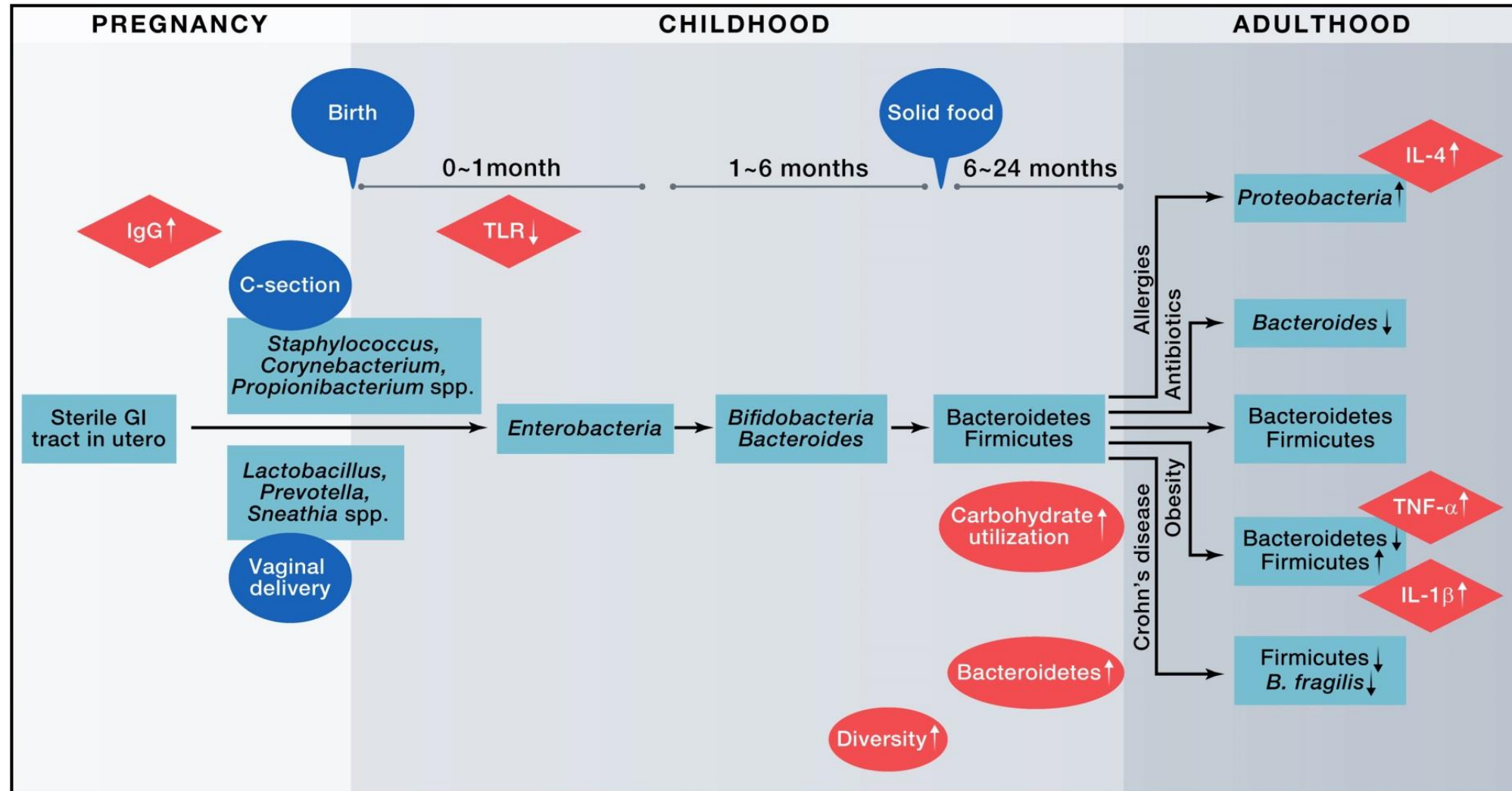
[Beyond Gene Discovery in Inflammatory Bowel Disease: The Emerging Role of Epigenetics](#)
Gastroenterology. 2013 August;145(2):293-308.



The loss of universal helminth infection as occurred in earlier human evolution may alter the numbers or types of bacterial and fungal commensals and thus affect normal mucosal tissue homeostasis. In susceptible or highly exposed individuals, such alterations might alter the balance between immunotolerance, immunosurveillance and nutrient extraction. This imbalance may contribute to the appearance of inflammatory systemic dysregulation at mucosal surfaces, resulting in increases in asthma and allergic diseases, particularly in the setting of environmental changes that have increased exposure to indoor allergens and pollutants, and even to increases in obesity, which can be a risk factor for severe asthma.



Vývoj střevní mikroflóry během vývoje



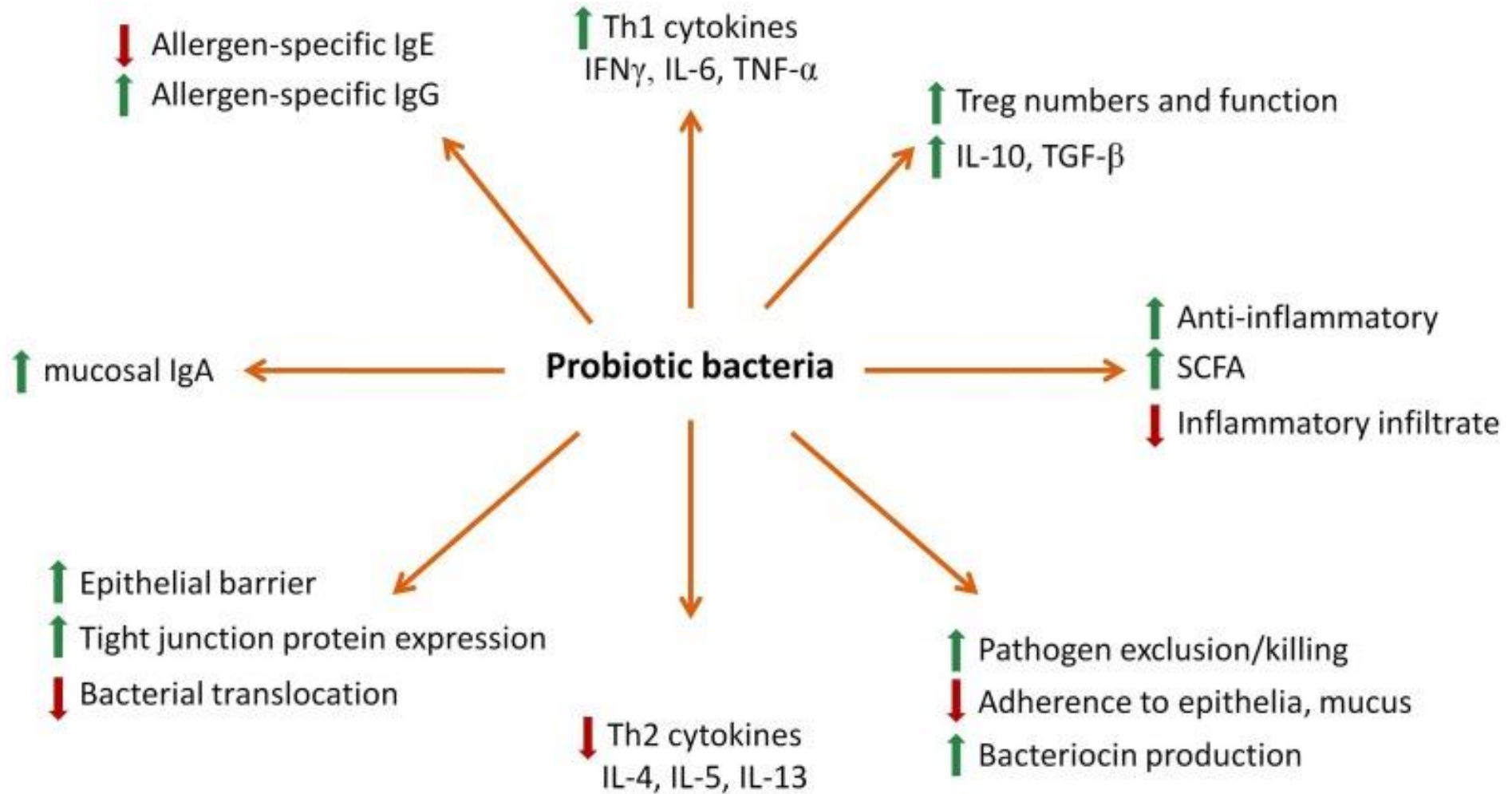


Table 2 The effect of various diets on the composition of gut microbiota diversity

Diet Type	Effect on bacteria
High Fat Diet	<p>Decrease of genera within the class Clostridia in the ileum. Increase Bacteroidales in large intestine [130]</p> <p>Increase Lactobacillus spp., Bifidobacterium spp., Bacteroides spp., and Enterococcus spp. Decrease Clostridium leptum and Enterobacter spp. [131]</p> <p>Increase Firmicutes to Bacteroidetes ratio. And increased Enterobacteriaceae [132]</p> <p>increase Bacteroidales, Clostridiales and Enterobacteriales [133]</p>
Vegetarian Diet	<p>Decrease Actinobacteria spp., Bifidobacterium spp., Escherichia coli and Enterobacteriaceae spp. [134]</p> <p>Decrease Enterobacteriaceae and increase Bacteroides [135]</p> <p>Increase Bacteroidetes, and decrease Firmicutes and Enterobacteriaceae [136]</p>
Calorie restricted	Decrease Firmicutes to Bacteroidetes ratio [137]

Enterický nervový systém (ENS)

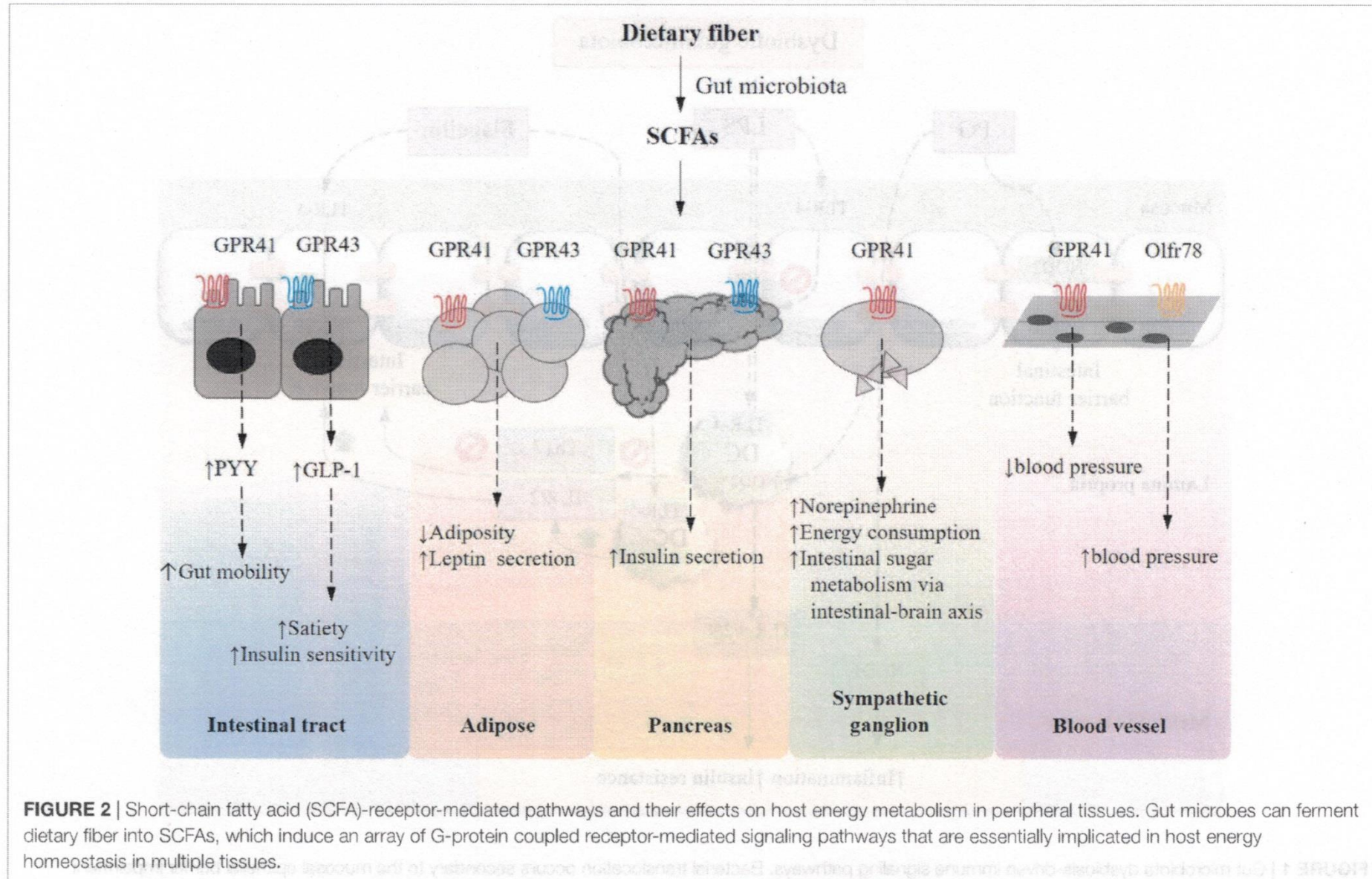
- Vztah mezi střevní mikroflórou a neurony je relativně komplexní.
 1. Střevní **mikroflóra může ovlivnit samotný vývoj ENS**, což má za následek různou aktivitu ENS a produkci neuropeptidů
 2. Střevní mikroorganismy mohou užívat **různé typy komunikace s ENS neurony**, včetně “sensing” s vnitřními primárními aferentními neurony nebo uvolnění různých bakteriálních „poslů“ (např. neurotransmitterů, bioaktivních lipidů, plynů). **Buňky imunitního systému ve střevním epitelu také komunikují se střevní mikroflórou.**

Př.: „Glucagon-like peptide-1 „(GLP-1)

- „Glucagon-like peptide-1“ (GLP-1) je klíčovým endokrinním faktorem, který je schopen participovat na kontrole osy střev-mozek prostřednictvím střevní mikroflóry, protože je produkován v tenkém střevě.
- GLP-1 může působit na neurony ENS k modifikaci osy střev-mozek prostřednictvím kontroly příjmu potravy a metabolismu glukózy.

Endokanabinoidní systém (ECS)

- V kontextu energetické homeostázy hraje tento systém významnou roli.
- Endokanabinoidy (eCBs) jsou bioaktivní lipidy, které jsou v těle syntetizovány a účastní se regulace metabolismu a chuti k jídlu.
- Na úrovni střevní sliznice eCBs fungují buď jako **“gate opener” (anandamide)**, nebo jako **“gate keeper”** (palmitoyletanolamin, 2-oleoylglycerol).
- **Střevní mikroflóra může modulovat tonus střevních endokanabinoidů.** “Obezitní mikroflóra” je asociována se zvýšenou střevní hladinou anandamide, takže má zvýšenou propustnost střeva pro nutrienty.



GIT pathophysiology

- A generally accepted hypothesis is that dysfunction of the bidirectional communication between the brain and the gut in response to chronic stress activates the hypothalamic pituitary (HPA) axis and autonomic nervous system and plays a role in the symptomatology of functional GI disorders such as IBS. Inflammation of the gut mucosal surface has substantial effects on enteric and extrinsic afferent neuronal function through complex changes in neuroimmune interaction.
- Although the effects of an intestinal inflammation on the CNS are not fully understood, patients with IBD exhibit centrally mediated **comorbidities including anxiety, depression, and fatigue**, which strongly suggests altered brain function in response to peripheral inflammation perhaps through alterations in central immune-mediated mechanisms.
- Recent evidence points to changes in the gut microbiota playing a key role in GI disorders. Specifically, disorders directly affecting the GI tract have been shown to exhibit microbial dysbiosis. Gut inflammation causes marked alterations in the gut microbiota populations and may play a role in gut-brain miscommunication. Another important factor altering the physiology of the GI tract is age. The normal functioning of the gut is compromised as we age, with the elderly often complaining of constipation, hemorrhoids, heartburn, decreased energy, and food allergies.

Malabsorpce

Malabsorpce znamená zhoršený příjem nutrientů, iont a vody prostřednictvím GIT, které se objevuje společně s morfologickými změnami nebo bez nich na střevní sliznici.

Rozlišujeme poruchy digesce (**mal digesce**) a absorpce (**mal absorpce**) nebo obojí (**mal asimilation**).

Malabsorpce se projevuje jako důsledek poruch primárního transportu (bez morfologických změn) nebo poruch sekundárního transportu v důsledku morfologických změn, kdy dochází **k redukci plochy pro absorpci nebo k postižení transportu živin ze střeva.**

Dle lokalizace a rozsahu poruchy rozlišuje funkční postižení **parciální, globální nebo kompenzované.**

Disease		
Whipple's disease	Lamina propria macrophages with PAS-positive material	Biopsy, PCR, EM
Intestinal lymphoma	Lymphoma cells in the lamina propria and submucosa	Biopsy, T-cell receptor clonality
Intestinal lymphangiectasia	Dilated lymphatic ducts with partial villus atrophy	Biopsy
Eosinophilic gastroenteritis	Eosinophilic infiltrates	Biopsy
Amyloidosis	Amyloid deposits	Biopsy
Crohn's disease	Skip lesions with detection of granuloma	Biopsy
Infectious diseases	Detection of microorganisms	Stool microbiology, serum titre and PCR
Mastocytosis	Mast cell infiltrates	Biopsy, IgE
Celiac disease	Villus reduction, crypt hyperplasia, increased intraepithelial lymphocytes	Biopsy, tissue transglutaminase antibodies, HLA-DQ2
<i>Giardia lamblia</i> infection	Partial villus atrophy	Stool ELISA, indirect immunofluorescence
Blind loop syndrome	Partial villus atrophy and increased intraepithelial lymphocyte count	H ₂ -test (glucose), quantitative culture from small intestinal mucus
Vitamin-B12 deficiency	Macrocytotic anaemia, ileal inflammation, gastric resection or atrophic gastritis	Serum vitamin B ₁₂ , parietal cell antibodies, Schilling test, gastric pH
Radiation enteritis	Inflammation of the intestine	Endoscopy
Zollinger–Ellison syndrome	Ulcers and erosions of gastric mucosa and small intestinal partial villus atrophy	Serum gastrin, endoscopic ultrasound, CT
Starvation, malnutrition or parenteral nutrition	Mucosal hypotrophy (villus and crypt reduction)	Biopsy

Malabsorpční syndromy:
parciální, globální,
kompenzované

Celiakie

- Celiakie je častá příčina malabsorpce u Evropanů. Objevuje se ve všech věkových skupinách.
- Nemáme spolehlivý funkční diagnostický test. Biopsie v kombinaci se specifickými protilátkami (anti-gliadin, anti-endomysial, anti-tissue transglutaminase) je diagnostickým testem volby. Téměř všichni pacienti s celiakálním sprue mají určitý haplotyp v [HLA-DQ2](#) (DQA1*0501+DQB1*0201).
- Zlatým standardem pro Dg je přítomnost **abnormální střevní biopsie a klinická a histopatologická odpověď na eliminaci glutenu ze stravy.**
- Protože průjem má u celiakie několik patogenetických mechanismů, je často potřeba vyloučit také deficit laktázy, intoleranci glukózy nebo dokonce malabsorpci žlučových kyselin. U některých pacientů se totiž může klinický stav zlepšit i omezením laktózy, fruktózy nebo tuků v potravě.

Giardia lamblia infection

- In the Western world chronic infection with *Giardia lamblia* is probably the most important infectious agent causing malabsorption in the immunocompetent as well as in immunocompromised people (mainly humoral defect of the immune system).
- **Diarrhoea** is thought to result mainly from malabsorption due to a partial villous atrophy and reduced disaccharidase activity, although there is also a leak-flux and secretory component to this type of diarrhoea.

Whipple's disease

- Whipple's disease is characterized by **diarrhoea, steatorrhea, weight loss, arthropathy and fever**. It is caused by the ubiquitous bacterium Tropheryma whipplei. New experimental approaches point to defects in T-cell and macrophage immunity in these patients. The steatorrhea is generally considered to be secondary to small intestinal mucosal injury and lymphatic obstruction due to the **massive infiltration of PAS-positive macrophages in the lamina propria**.

Syndrom krátkého střeva

- Syndrom krátkého střeva se objevuje jako parciální nebo globální malabsorpční syndrom.
- Tpokud se jedná o stav po resekci střev, je nutno se zorientovat, jak velký resekční výkon a v které oblasti střev byl realizován.

„Bacterial overgrowth“ syndrom

- Je charakterizován **průjmem, ztrátou hmotnosti, nadýmáním a makrocytární anémií** a je způsoben zvýšeným počtem bakterií podobných kolonickým v tenkém střevě.
- Fyziologicky je počet bakterií v tenkém střevě regulován vlastní **antegrádní peristaltikou**, intaktní **ileocekální chlopní, HCl, žlučí a přítomností proteolytických enzymů**. Střevní slizniční bariéra je také zdrojem **imunologických antibakteriálních mechanismů** vrozené (defenziny) i získané (IgA) imunity.
- Na tomto syndromu se může podílet také stáza tráveniny ve střevě způsobená funkční poruchou peristaltiky (sklerodermie, amyloidóza, diabetes) nebo změnami střevní anatomie (anatomická stáza, např. striktura, divertikuly aj).

„Bacterial overgrowth“

- Přítomnost zvýšeného množství bakterií ve střevě vede k funkčním změnám.
- 1. Bakterie **dekonjugují žlučové kyseliny** v proximální části tenkého střeva, takže nedochází k jejich vstřebání a, což vede **k poklesu zásoby žlučových kyselin** až k jejich vymizení ze střeva. To vede k **malabsorpci s následnou steatorheou**. Zánět a poškození epitelu bakteriálními proteázami nebo exotoxiny.
- 2. Protože většina mikroorganismů potřebuje k růstu kobalamin, zvýšené koncentrace bakterií mohou vést **k deficitu kobalaminu a megaloblastickou anémií**, případně **neurologickými deficity**. Typickým laboratorním nálezem pro tuto situaci budou ale **zvýšené hladiny folátů**, protože většina bakterií produkuje foláty, které jsou potom absorbovány enterocyty.

Malabsorpce cukrů

- Cukry představují rychlý a podstatný zdroj energie a jsou v potravě přítomny ve formě škrobů, disacharidů (sacharóza a laktóza) a glukózy a fruktózy. Jsou absorbovány v tenké m stěvě jako monosacharidy. Musí být zpracovány slinnou a pankreatickou amylázou, žaludeční HCl a disacharidázami kartáčového lemu střevního epitelu (maltáza, izomaltáza, laktáza, sacharáza) na monosacharidy (glukóza, fruktóza a galaktóza).
- Absorpce glukózy a galaktózy je zajišťována prostřednictvím transportního proteinu **SGLT1**. Jedná se o střevní kotransportér **Na⁺- glukóza SGLT1, který používá Na⁺ a elektrický gradient pře apikální membránu enterocyту ke zpětné resobci cukru a vody proti jejich koncentračnímu gradientu**. Glukóza a galaktóza jsou obě zachyceny SGLT1, zatímco fruktóza je transportována přes kartáčkový lem enterocytů pomocí vlastního transportéru GLUT5.
- Všechny tři monosacharidy mají společný transport přes bazolaterální membránu enterocyту prostřednictvím dalšího transportéru (**GLUT2) do portální krve**.
- Expresi GLUT2 je možno pozorovat také na apikální membráně, kde reprezentuje velmi dynamickou a nízké afinitní cestu absorpce pro monosacharidy.
- Malabsorbované monosacharidy vytvářejí osmotickou nálož, která nasává vodu do lumen střeva a vede k **osmotickým průjmům**. Tyto monosacharidy mohou fungovat také jako substrát pro střevní mikroflóru, která produkuje **mastné kyseliny a plyny** (metan, vodík, CO₂), což vede k nadýmání a plynatosti. Nárůst lumenálních mastných kyselin zvyšuje kyselost stolice.

Intolerance laktózy

- **Laktóza** je štěpena laktázou kartáčového lemu enterocytů na glukózu a galaktózu. Laktáza je vždy přítomna v postnatálním období, pak v mnoha populacích fyziologicky mizí s výjimkou Kaukaziánů, i kterých se udržuje až v 80% v průběhu celého života.
- Klinicky rozlišujeme intoleranci **kongenitální, primární a sekundární**.
- **Kongenitální deficit laktázy** je extrémně vzácné autosomálně dominantní onemocnění s kompletní absencí laktázy hned po narození..
- **Primární deficit laktázy** je také geneticky podmíněné onemocnění s redukcí nebo absencí laktázy během dětství
- **Sekundární deficit laktázy** se objevuje v důsledku nemoci sliznice tenkého střeva (např. infekční průjem, celiakie, Crohnova nemoc).
- Symptomy po jídle obsahujícím laktózu: bolest břicha, **průjem, nauzea, nadýmání , plynatost**. Rozvoj příznaků záleží na množství laktózy v tenkém střevě a na aktivitě střevní laktázy. Situaci může ovlivnit také rychlost vyprazdňování žaludku, tranzitní čas potravy přes střeva a složení střevní mikroflóry.

Intolerance laktózy

- Nutná přená OA klinického stavu, nutná přesná o času jídla a nástupu prvních příznaků.
- 2-týdenní dieta bez laktózy jako klinický test. Příznaky by se měly zlepšit nebo vymizet.
- Pokud se příznaky znovu objeví po skončení diety, Dg je velmi suspektní.
- Pokud není možno se rozhodnout, provádí se „hydrogen breath test“ .

Glucosová–galaktózová malabsorpce

- „Glucose–galactose malabsorption“ (GGM) je velmi vzácné onemocnění a je dáno mutací v SGLT1.
- **Závažný osmotický průjem u novorozenců:** rozvíjí se v důsledku konzumace glukózy nebo galaktózy, nikoliv fruktózy.
- Hydrogen breath test: děti s GGM se normalizují na dietě s fruktózou, ale příznaky se vracejí někdy až v dospělosti po provokaci glukózou. H₂ breath test zůstává pozitivní.

What is a Hydrogen Breath Test?

— A hydrogen breath test is used to measure how well certain sugars such as lactose and fructose, are digested and absorbed as well as diagnosing certain gastrointestinal conditions including Intestinal Bacterial Overgrowth Syndrome (SIBO). Hydrogen is produced when the bacteria in the colon is exposed to certain unabsorbed sugars and carbohydrates.

Hydrogen breath testing is used for the following conditions:

- Lactose Intolerance
- Fructose Intolerance
- Small Intestinal Bacterial Overgrowth Syndrome (SIBO)

What is the preparation for the tests?

- All 3 tests require the same prep:
 - Discontinue all Proton Pump Inhibitors (PPI) which include Omeprazole, Lansoprazole, Dexlansoprazole, Esomeprazole, Pantoprazole and Rabeprazole seven (7) days prior to the test.
 - Discontinue H2 Blockers (Pepcid, Zantac, Tagamet, Axid, Rantidine, Famotidine) five (5) days prior to the breath test.
 - The day before your test, please limit your diet to the following foods ONLY:
 - Baked or broiled chicken, fish or turkey with only salt and pepper seasoning if needed
 - White bread only
 - Plain steamed white rice
 - Eggs
 - Clear chicken or beef broth (no vegetable broth)
 - Plain tofu with only salt and pepper seasoning if needed
 - Coffee and Tea with no cream or sugar
 - Avoid all other foods and drinks except water
 - You should begin a complete fast (no food or drinks other than water) 12 hours prior to your breath test.
 - On the day of your test, there is no smoking (including second hand smoke) at least 1 hour before or at any time during the test.
 - No sleeping or vigorous exercise for at least 1 hour before or at any time during the test.
 - Nothing by mouth one (1) hour before you start your breath test. This means no water, gum, mints, smoking, etc.

How is the breath test administered?

Each test is 3 hours in length and begins with a base line breath sample. Then, depending on the test, you will drink a specialized solution. Lactose and Fructose tests require 1 breath sample each hour of the test. SIBO tests require a breath sample every 20 minutes. You will remain in the office throughout the entire 3 hours.

Intolerance fruktózy (?)

- Fruktóza je vychytávána [GLUT 5](#) a také GLUT2 v kartáčovém lemu enterocytů. Fruktóza je rychle vychytávána z cirkulace, takže lumenální vychytávání fruktózy je zajištěno.
- Skutečná malabsorpce fruktózy nebyla dosud plně popsána. Spíše je definována fruktózová intolerance jako “jakákoliv situace, ve které je volná fruktóza nabínura fermentativnímu metabolismu střevní mikroflóry před tím, než mohla být absorbována střevní sliznicí”.
- Možná se jedná jen o zvýšený obsah fruktózy v potravě.

Malabsorpce specifických nutrientů

Oral iron absorption test

- When iron deficiency with or without anaemia occurs a detailed work up following guidelines should be performed including urine and faecal blood analysis, screening for coeliac disease and in most cases [endoscopy](#) of the upper and lower GI tract.

Bile acid absorption test

- [Bile acids](#) are secreted with bile in the [duodenum](#) and are almost exclusively re-absorbed in conjugated form in the distal [ileum](#). [Malabsorption](#) of bile acids can be due to resection or [mucosal disease](#) (e.g. [ileitis terminalis](#)) of this part of the small bowel. Bile acids entering the colon can lead to the so called [bile acid diarrhoea](#) due to a direct action on colonocytes.

Enteropatie se ztrátou proteinů

Spíše syndrom: hypoproteinémie, periferní edém v nepřítomnosti proteinurie, poruchy syntézy proteinů nebo malnutrice proteinů. Může se objevit u četných GIT i non-GIT nemocí. Tři typy příčin:

(1)

Ulcerace sliznice, exsudace proteinů o ulcerace, typicky UC, CD, karcinomy GIT, peptický vřed

(2)

Není ulcerace sliznice, ale jsou změny sliznice s alterovanou permeabilitou, např. celiakie, Whipple's disease.

(3)

Lymfatická dysfunkce, primární onemocnění lymfatického systému nebo sekundární dysfunkce v důsledku parciální obstrukce lymfatických cest

Enteropatie se ztrátou proteinů

Diagnóza je pravdepodobná, pokud dochází k tvorbě periferních edémů, nízké hladině albuminu v nepřítomnosti proteinové malnutrice nebo jaterní nebo renální chronické nemoci.

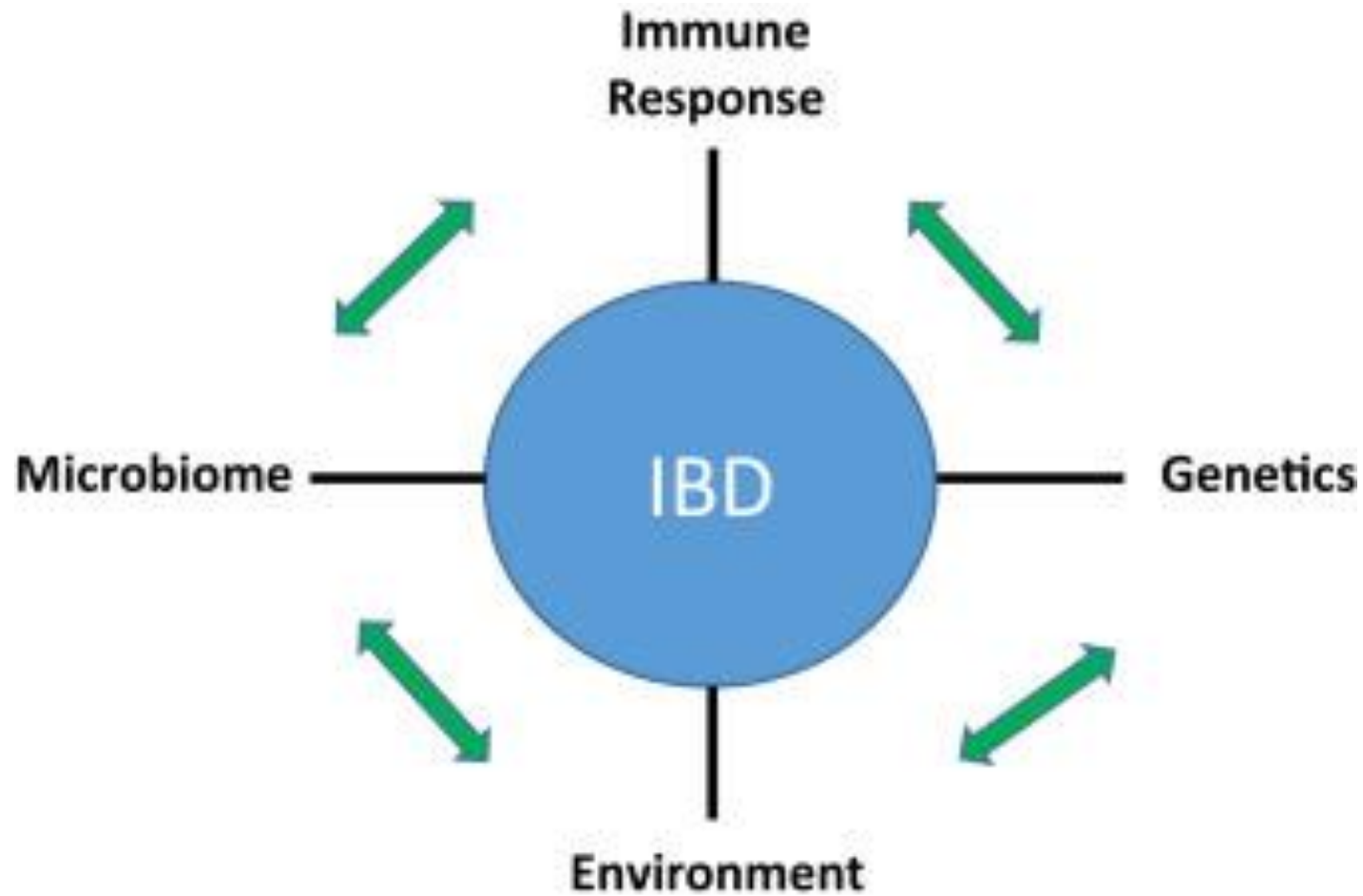
Schulzke JD, Tröger H, Amasheh M. Disorders of intestinal secretion and absorption. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2009;23(3):395–406.
doi:10.1016/j.bpg.2009.04.005

Zánětlivá onemocnění střeva (IBD)

- IBD jsou považovány za výsledek interakcí environmentálních faktorů, faktorů mikrobiálních a faktorů řízených imunitním systémem u geneticky vnímavého jedince
- Etiologie neznámá , patrně se jedná o souhru **genetických, environmentálních a střevních mikrobiálních faktorů.**
- The prevalence of IBD has increased during the last decades and it is estimated to be five million patients affected by the disease globally. With an increasing prevalence and the need for expensive medical treatments, IBD represents a significant strain on the health care system.
Weimers B, Munkholm B. The Natural History of IBD: Lessons Learned. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2018;16(1):101–111. doi:10.1007/s11938-018-0173-3

Zánětlivá onemocnění střeva (IBD)

- „Inflammatory bowel diseases“ (IBD) zahrnují Crohnovu nemoc (CD), ulcerativní kolitidu (UC) a IBD-neklasifikované nemoci (IBDU). Jedná se o chronické relabující a remitentní nemoci, které mají za následek nekontrolovaný zánět GIT.
- Distribuce nemoci geograficky kolísá, nejvíce UC (asi 55%).
- Pokrok díky biologické léčbě.



Průběh onemocnění

- Klinický průběh je obtížně predikovatelný, typický pro chronické onemocnění (remise, exacerbace) se symptomy **abdominální bolesti, průjmu a ztráty hmotnosti.**
- Fenotypy a progresse se u CD a UC významně liší:
- **CD může postihovat celý GIT trakt s transmurálním zánětem,**
- **UC postihuje mukózu až submukózu kolon**

Crohn's disease

- Since inflammation and lesions caused by CD can affect any segment of the GI tract, the location of the disease as well as treatment options differs from UC. At the time of diagnosis, roughly one third of the patients have ileocolonic disease, one third have isolated ileal disease, one third have isolated colonic disease, and a minority have isolated upper GI inflammation.
- The course of CD is considered to be more stable regarding disease extension compared to UC, with only 20% with isolated disease (ileal or colonic) developing ileocolonic disease after a few years.
- Approximately 25–41% of the patients presents a stricturing or penetrating disease phenotype at diagnosis. The behavior (inflammatory, stricturing, penetrating) of CD is dynamic, and the cumulative risk of developing stricturing or penetrating phenotype is approximately 50% after 10–20 years of disease duration.
- An important aspect of the penetrating phenotype is the development of fistulas.

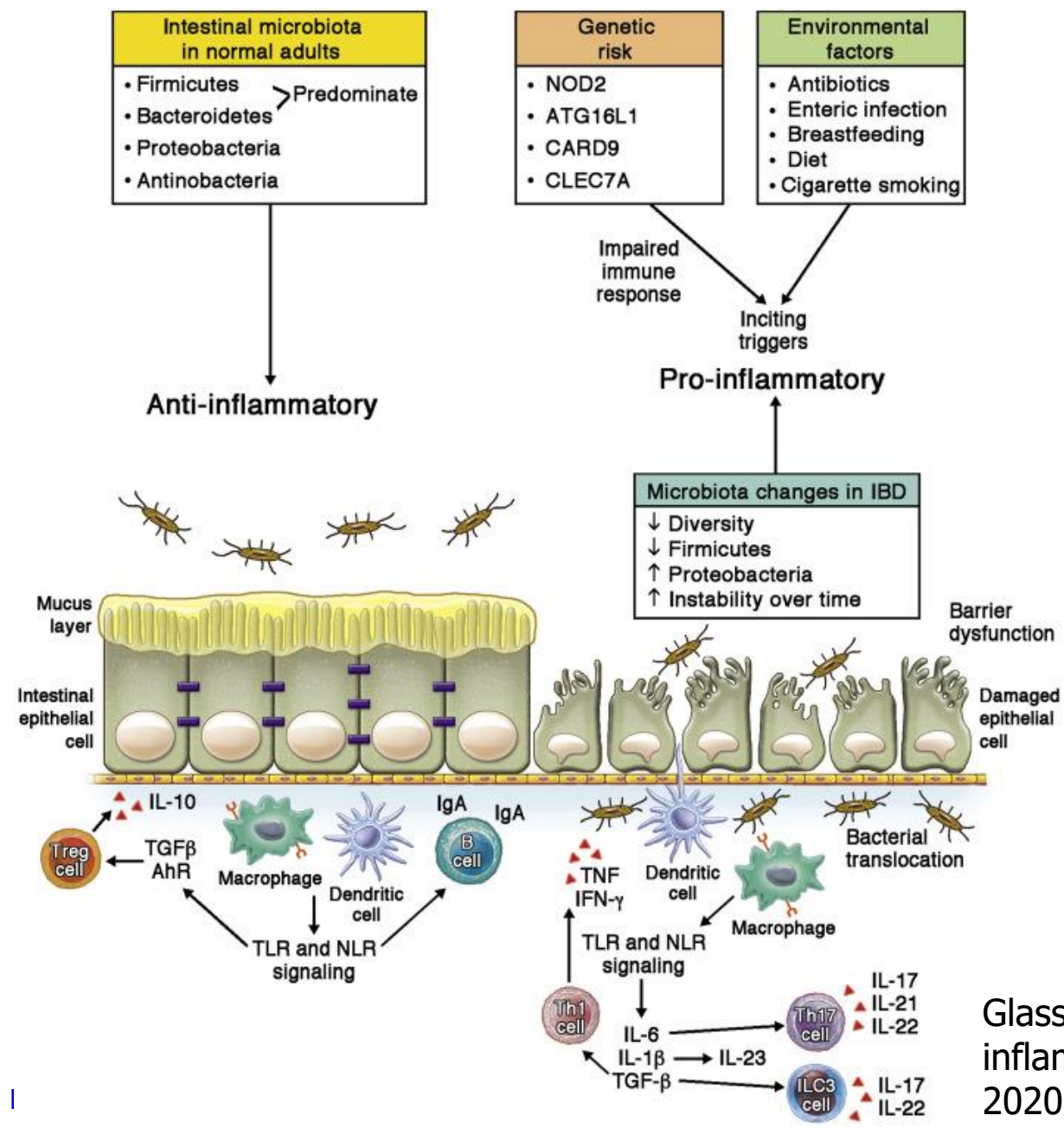
Genetická predispozice pro IBD

- Mnohé genetické mutace asociované s IBD se vztahují k funkci imunitního systému, zejména k interakci mezi imunitním systémem a střevním mikrobiomem. Tyto geny zahrnují „nucleotide oligomerization domain 2 „(*NOD2*), „autophagy-related 16-like 1“ (*ATG16L1*), „caspase recruitment domain–containing protein 9“ (*CARD9*) a „C-type lectin domain family 7 member A“ (*CLEC7A*). *NOD2* kóduje intracelulární „pattern recognition receptor“, který vstupuje do interakce s peptidoglykanem nalezeným u gram-pozitivních i u gram-negativních bakterií.

Glassner KL, Abraham BP, Quigley EMM. The microbiome and inflammatory bowel disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(1):16–27. doi:10.1016/j.jaci.2019.11.003

Genetic, environmental, and immune-mediated microbiome interactions in the pathogenesis of IBD. Genetic mutations and environmental factors act as inciting triggers and lead to an impaired immune response to gut microbiota, resulting in a proinflammatory state.

Toll-like receptors (*TLR*) and NOD-like receptors (*NLRs*) on dendritic cells, macrophages, and epithelial cells interact with the microbiota and lead to differentiation of T_H17 cells, type 3 innate lymphoid cells (*ILC3s*), and T_H1 cells, which secrete proinflammatory cytokines. This in turn causes inflammation, epithelial barrier dysfunction, and bacterial translocation. Microbiota changes, including decreased diversity and increased instability of the gut microbiota composition over time, decreases in *Firmicutes* species, and increases in *Proteobacteria* species, are seen in association with IBD. In healthy subjects bacteria sensed by TLRs and NLRs lead to production of IgA-secreting B cells and differentiation of regulatory T (*Treg*) cells under the influence of TGF- β and AhR signaling. IgA produced from B cells neutralizes pathogenic bacteria, and IL-10, an anti-inflammatory cytokine produced by regulatory T cells, acts to maintain gut homeostasis.



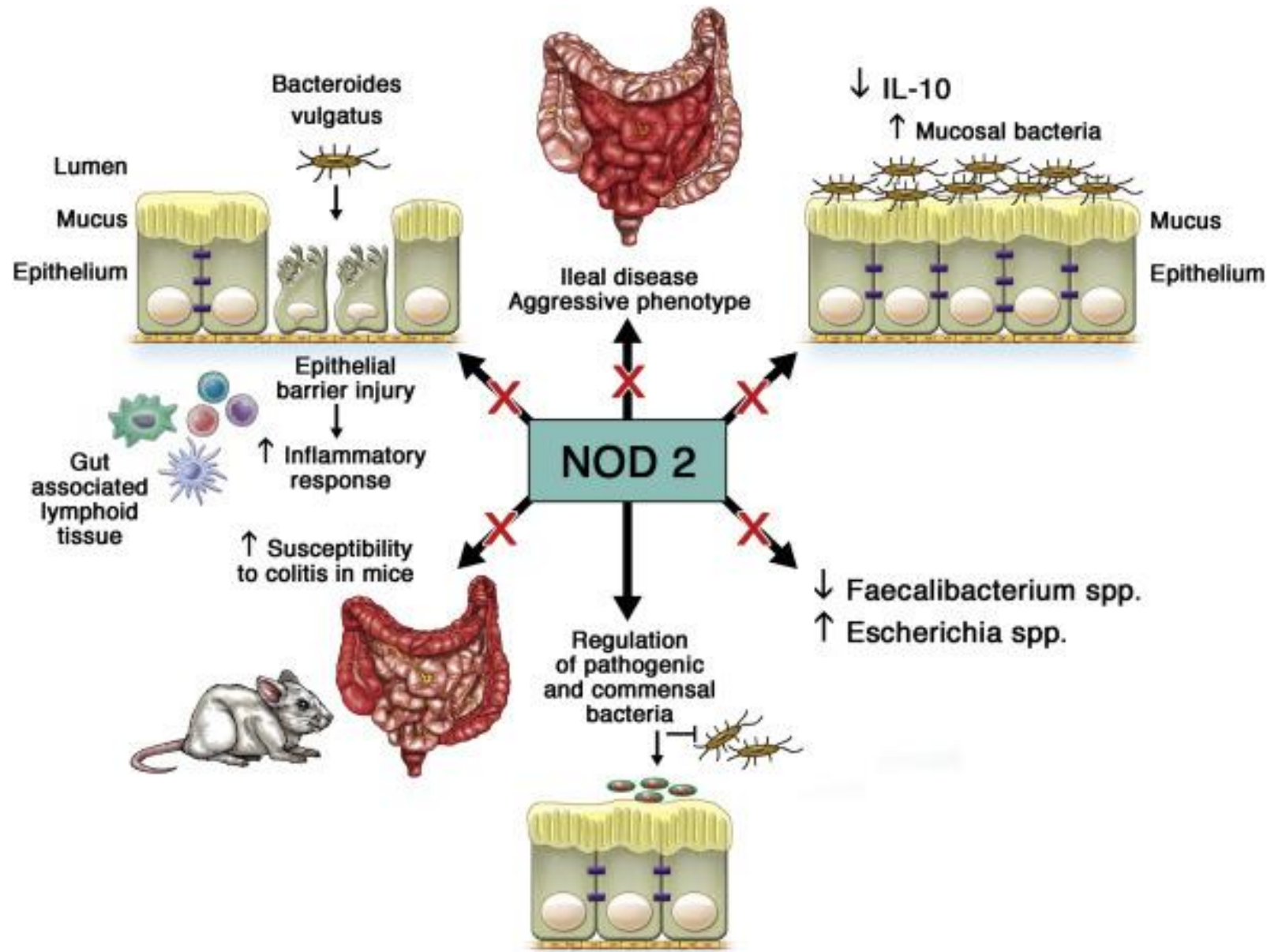
Glassner KL, Abraham BP, Quigley EMM. The microbiome and inflammatory bowel disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(1):16–27. doi:10.1016/j.jaci.2019.11.003

MUNI MED

NOD2

- NOD2 je exprimován ve střevních epiteliálních buňkách a funguje jako obranný faktor proti intracelulárním bakteriím. Přispívá k imunitní odpovědi na komensální mikroby.
- Mutace v genu pro *NOD2* jsou asociovány s poklesem hladin IL-10, protizánětlivého cytokinu a se zvýšeným počtem bakterií asociovaných se sliznicí.
- Pacienti s mutacemi v *NOD2* mají střevní mikroflóru charakteristickou poklesem podílu *Faecalibacterium* a nárůstem podílu *Escherichia*.
- U pacientů s CD jsou mutace v *NOD2* asociovány s výskytem postižení v ileu, se zvýšeným rizikem rekurence po ileocekální resekci, tvorby agresivních fistul a fenotypem fibrostenózy.

Glassner KL, Abraham BP, Quigley EMM. The microbiome and inflammatory bowel disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(1):16–27. doi:10.1016/j.jaci.2019.11.003



To the previous picture

- Role of *NOD2* in bacteria-host interactions in patients with IBD. *NOD2* encodes an intracellular pattern recognition receptor that interacts with peptidoglycan of gram-positive and gram-negative bacteria. *NOD2* is involved with regulation of both pathogenic and commensal bacteria. Mutations in *NOD2* lead to decreased levels of anti-inflammatory cytokines, such as IL-10, and an increase in mucosal bacteria. In human subjects with *NOD2* mutations, there is an enrichment of *Escherichia* species and a depletion of *Faecalibacterium* species. In patients with CD, *NOD2* is associated with ileal disease and an aggressive disease phenotype with stricturing and fistulizing disease activity.

IBD a faktory prostředí

- **Dysbióza** se podílí na iniciaci i na rozvoji IBD, ale není jasné, zda se jedná o primární nebo sekundární událost.
- Za potenciální riziko rozvoje se považují časné životní události, jako je typ porodu, kojení a expozice antibiotikům.
- **Znečištění vzduchu** je nebezpečné zejména ve velkých městských aglomeracích, s rychle se rozvíjejícím průmyslem.

Kojení je protektivní v rozvoji IBD

- Oligosacharidy v mateřském mléce mají prebiotické efekty, které přispívají k rozvoji střevní mikroflóry dítěte.
- Inhibují adhezi enteropatogenních *E coli*, *Vibrio cholerae*, and *Salmonella fyris* k povrchu epiteliálních buněk.
- Kojené děti mají nižší incidenci infekcí GIT. Mají také zvýšenou nabídku *Firmicutes a Actinobacteria* ve srovnání s dětmi s umělou výživou.

Glassner KL, Abraham BP, Quigley EMM. The microbiome and inflammatory bowel disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(1):16–27.
doi:10.1016/j.jaci.2019.11.003

Kojení je protektivní v rozvoji IBD

- Lidské mateřské mléko je mikrobiálně pestré a má probiotické i probiotické efekty. Obsahuje *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactococcus lactis*, *Leuconostoc mesenteroides* a *Bifidobacteria*.
- Mikroorganismy v mateřském mléce podporují imunotoleranci, zabraňují infekcím a podporují střevní epiteliální bariéru prostřednictvím imunologického ovlivnění složení střevní mikroflóry.

Glassner KL, Abraham BP, Quigley EMM. The microbiome and inflammatory bowel disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(1):16–27. doi:10.1016/j.jaci.2019.11.003

Dietní změny

- Změny v dietě, pokud jsou dostatečně drastické, dovedou alterovat střevní mikroflóru během 24 hodin.
- Diety obsahující zvířecí produkty vedou ke zvýšení podílu bakterií rezistentních vůči žluči, včetně *Alistipes*, *Bilophila* a *Bacteroides* a snižují podíl *Firmicutes*.
- Vegetariánská strava vede ke zvýšení podílu *Firmicutes*.
- Některé diety riziko IBD.

Glassner KL, Abraham BP, Quigley EMM. The microbiome and inflammatory bowel disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(1):16–27. doi:10.1016/j.jaci.2019.11.003

Dietní změny

- Pacienti s IBD konzumují méně často nepasterizované mléko a vepřové.
- Diety s vysokým obsahem tuků, omega-6 mastných kyselina masa byly asociovány se zvýšeným rizikem IBD, zatímco vyšší obsah vlákniny a ovoce byly asociovány s nižším rizikem CD. Vyšší příjem zeleniny byl asociován s poklesem rizika pro UC.
- Tyto poznatky je možno vysvětlit posunem ve složení střevní mikroflóry, který je způsoben dietou. Pokles nabídky *Faecalibacterium prausnitzii*, členem Firmicutes s protizánětlivým účinkem, byl asociován s CD.

Glassner KL, Abraham BP, Quigley EMM. The microbiome and inflammatory bowel disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(1):16–27. doi:10.1016/j.jaci.2019.11.003

Kouření cigaret

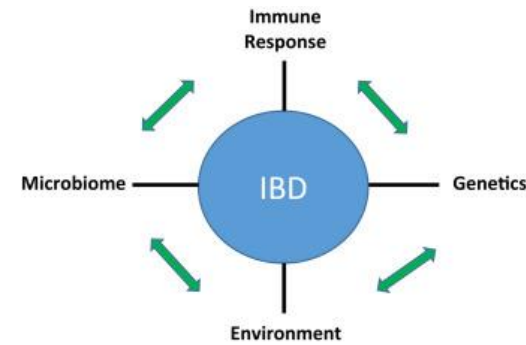
- Střevní mikroflóra u kuřáků a stop-kuřáků se liší od nekuřáků s relativním nárůstem *Bacteroidetes* a poklesem *Firmicutes* a *Proteobakterií*.
- Kuřáci cigaret mají nižší nabídku druhu *Bifidobacterium* ve srovnání s kontrolními nekuřáky. Po přerušení kouření dochází k jeho zvýšení a také ke snížení kmene *Bacteroides*.
- Některé změny ve složení střevní mikroflóry u kuřáků jsou podobné změnám nalezeným u pacientů s CN a UC.

Glassner KL, Abraham BP, Quigley EMM. The microbiome and inflammatory bowel disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(1):16–27. doi:10.1016/j.jaci.2019.11.003

Patofyziologie IBD

- Zásadní je **skladba střevní mikroflóry**, často je u IBD **dysbióza**
- **Střevní zánět** je podmíněn redukovanou diverzitou střevní mikroflóry, což umožňuje snazší kolonizaci patogenními mikroorganismy
- **Environmentální faktory** hrají velkou roli. Jedná se o **typ porodu, časnou aplikaci antibiotik, kojení, znečištění vzduchu, léky (NSAIDs), hypoxie nebo vysokohorské poměry, výživa (dieta), životní prostředí.**

Závěr



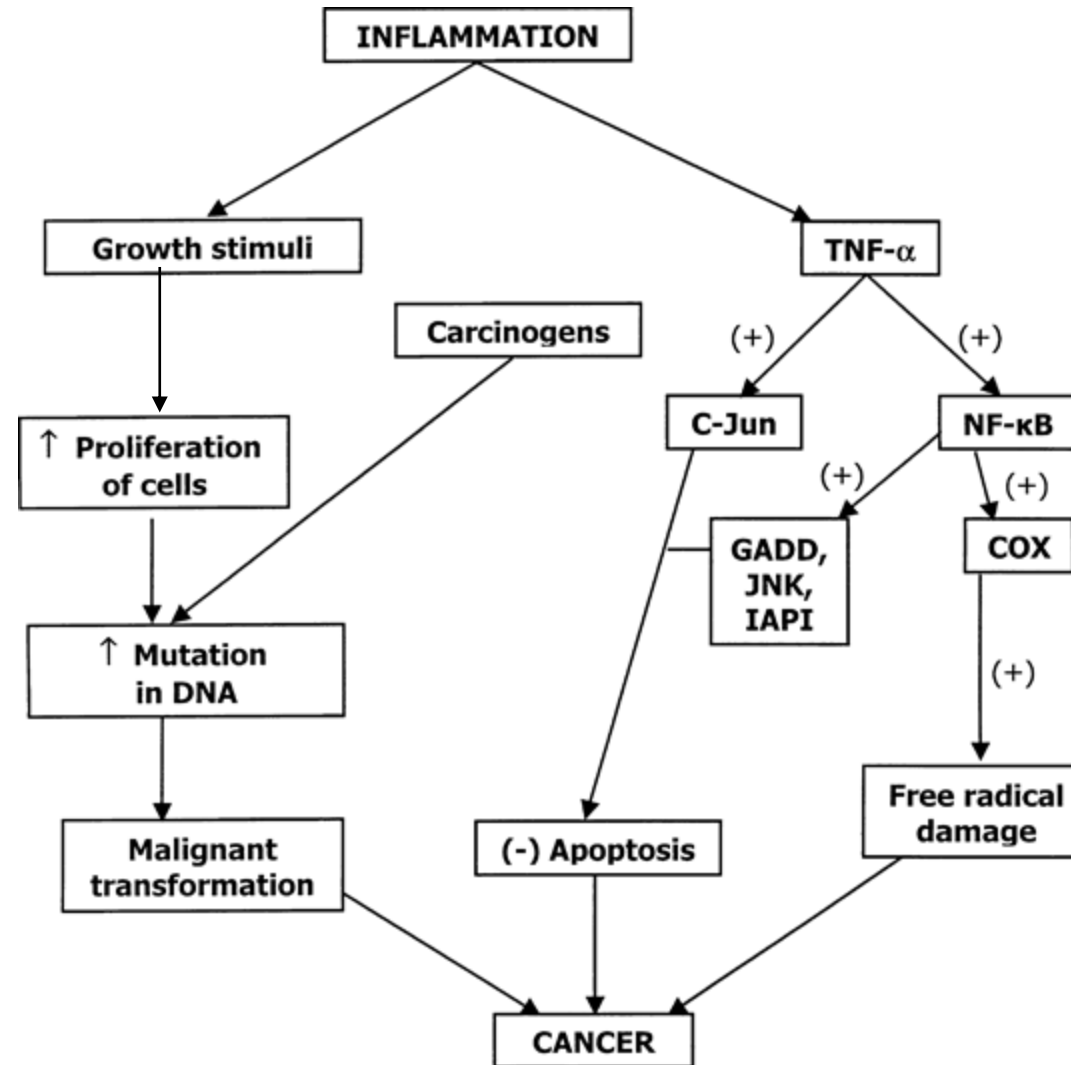
- Máme důkazy, že faktory vnějšího prostředí, jako je **podávání antibiotik v raném dětství, střevní infekce, kojení a kouření**, ovlivňují střevní mikroflóru a navozují aktivaci imunitního systému u osob geneticky vnímavých pro rozvoj IBD.

Tumor

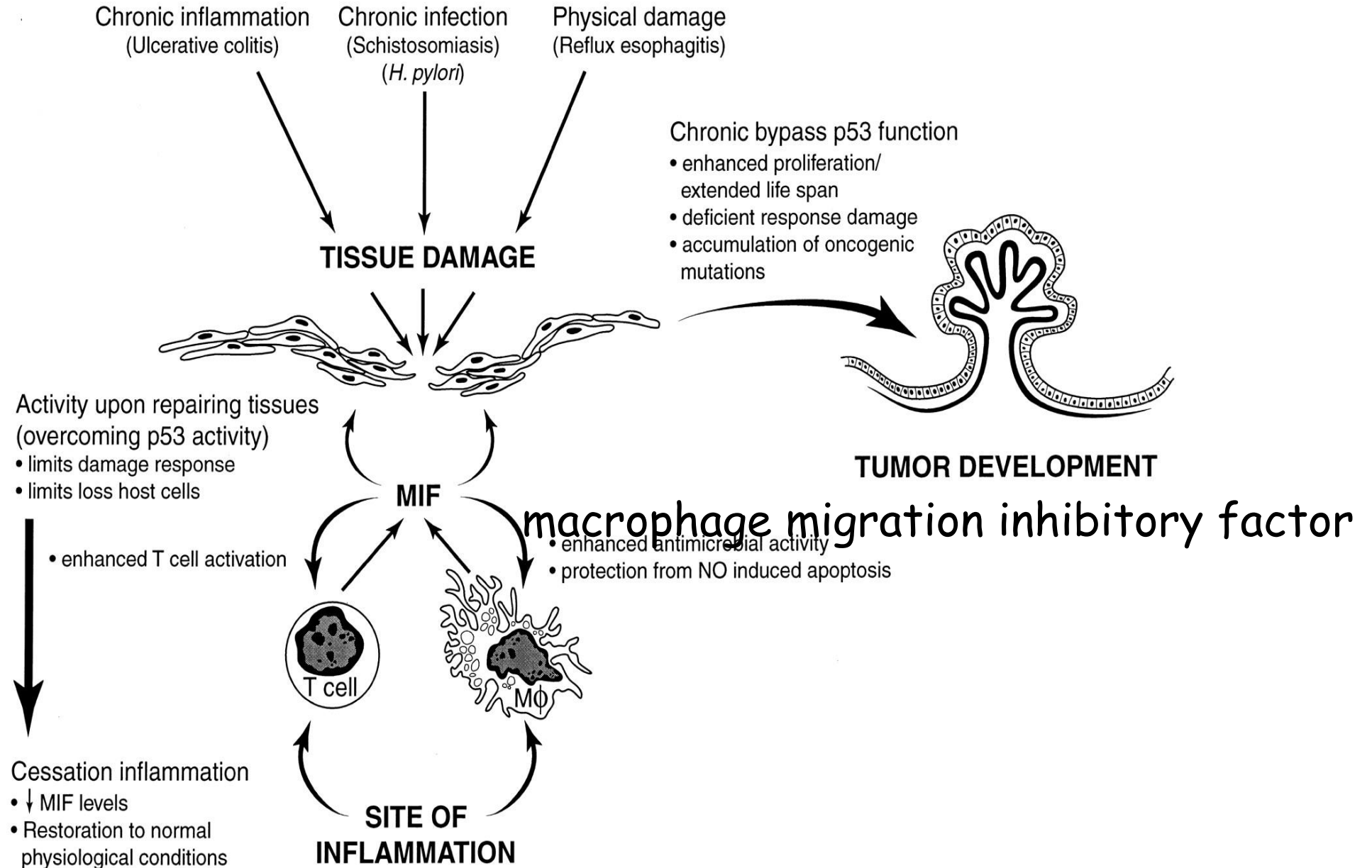
- Pacienti s IBD jsou ve vyšším riziku rozvoje **kolorektálního karcinomu, rakoviny tenkého střeva i některých extraintestinálních nádorů**, jako je rakovina močového měchýře, kůže nebo plic u CN. U pacientů s UC je vyšší riziko rozvoje jaterní rakoviny nebo rakoviny žlučových cest a leukémie, ale riziko rakoviny plic je nižší než u obecné populace.

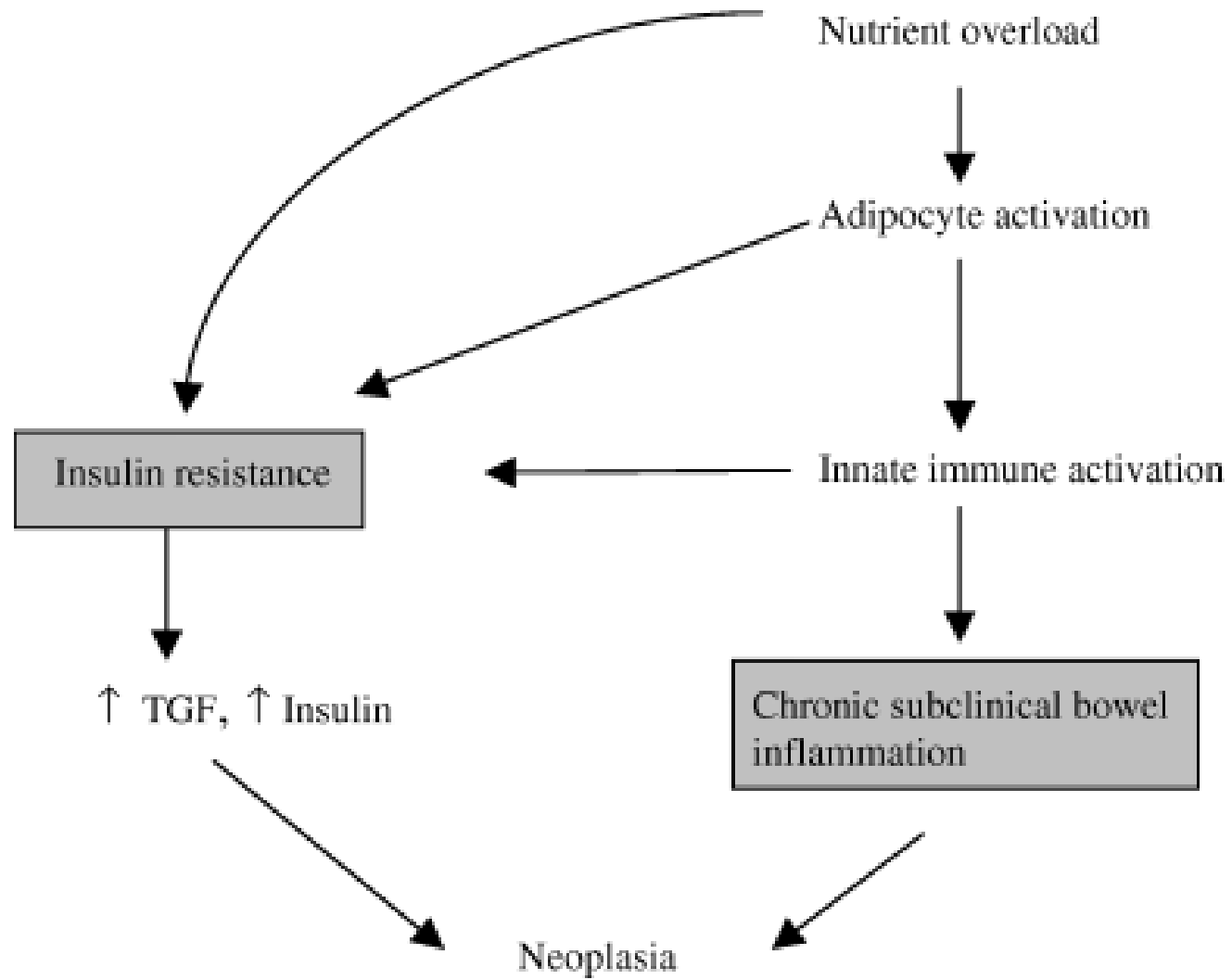
Weimers P, Munkholm P. The Natural History of IBD: Lessons Learned. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2018;16(1):101–111. doi:10.1007/s11938-018-0173-3

Vztahy mezi zánětem a rakovinou



Vztahy mezi zánětem a rakovinou





John BJ, 2006

Děkuji vám za pozornost



M U N I

M E D