

MASARYKOVA
UNIVERZITA

Přednášky
Zubní lékařství
Embryolog
Patofyziologie II- jaro 2023

Jaro 2023

Patofyziologie nemocí trávicího traktu

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

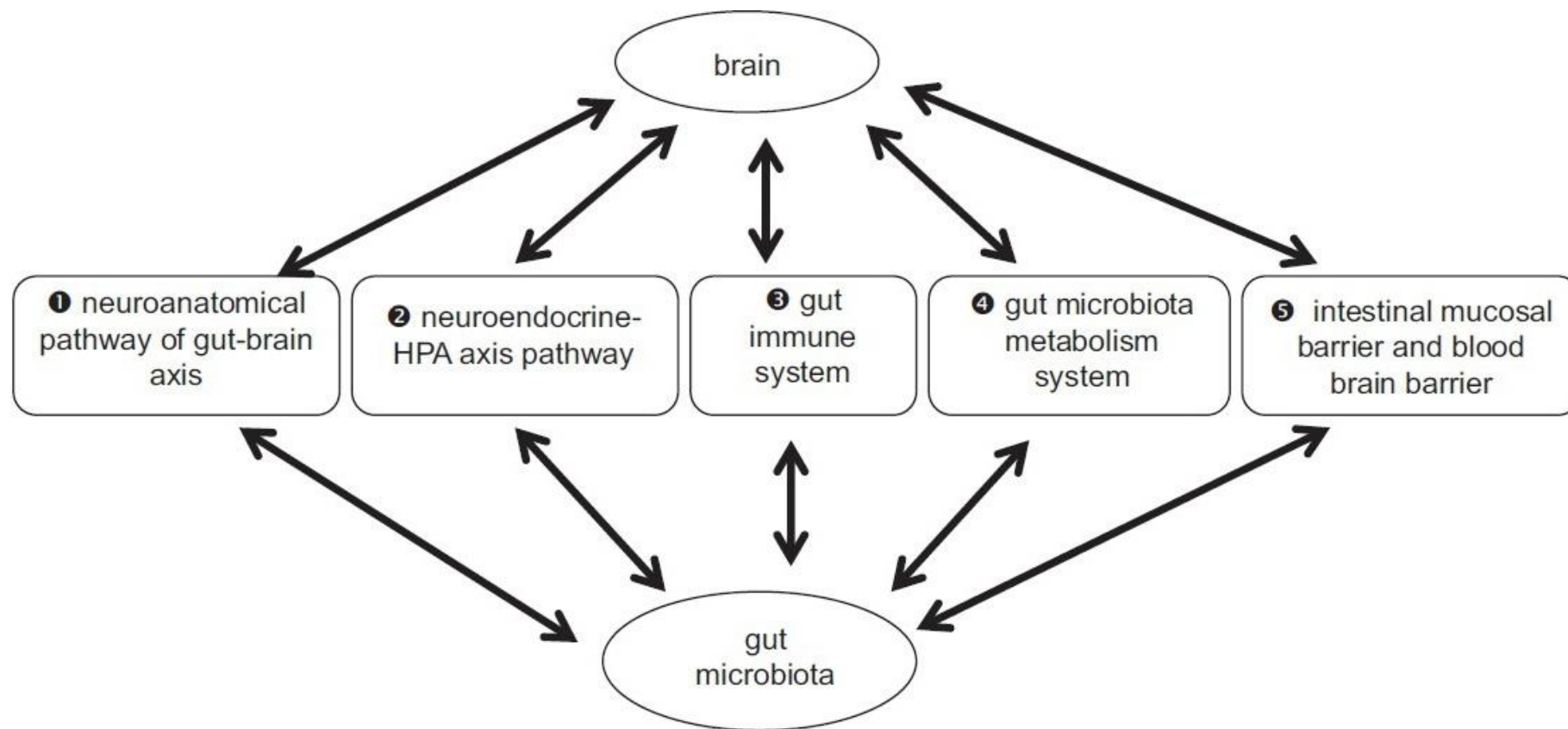
- Aby GIT plnil své funkce (efektivní digesce při „zdravém“ GIT traktu), je zapotřebí **komplexní „spolupráce“ CNS (CNS), nervové sítě ve střevě = enterický nervový systém (ENS) a GI hormony, které modulují funkci specifických buněk a tkání.**
- Specializované epiteliální buňky pocházející z entodermu – **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, nadýmání, 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

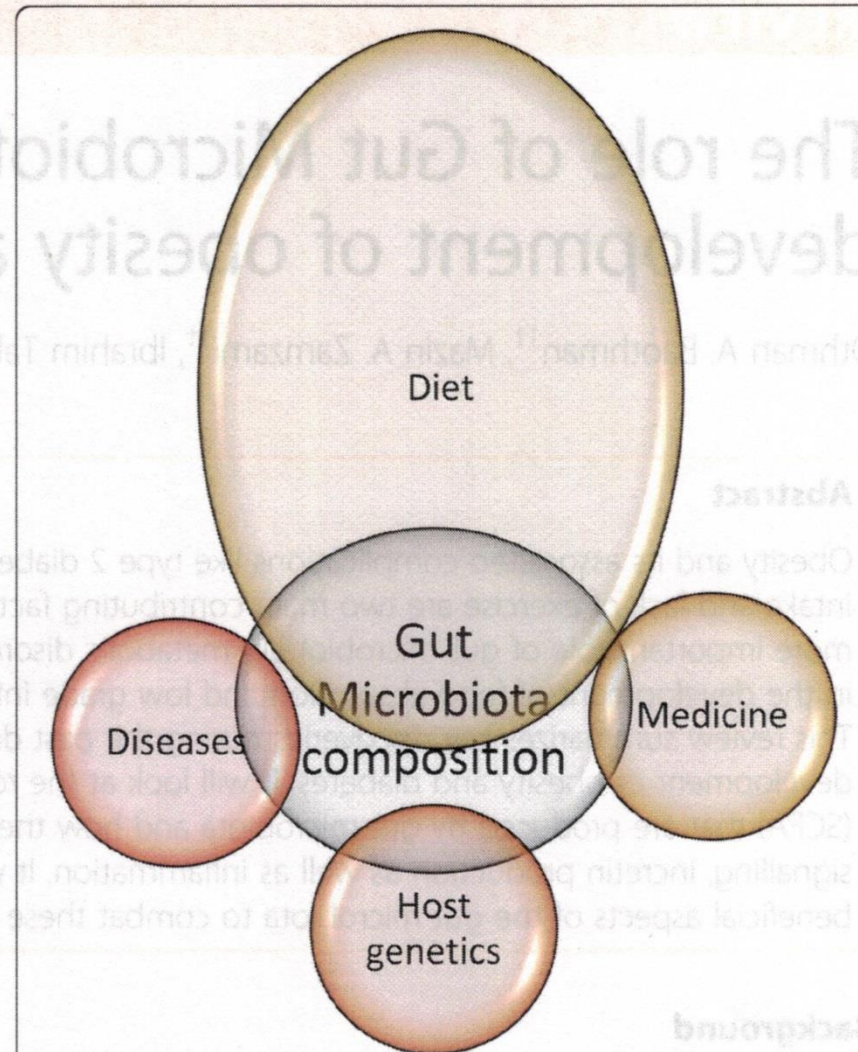
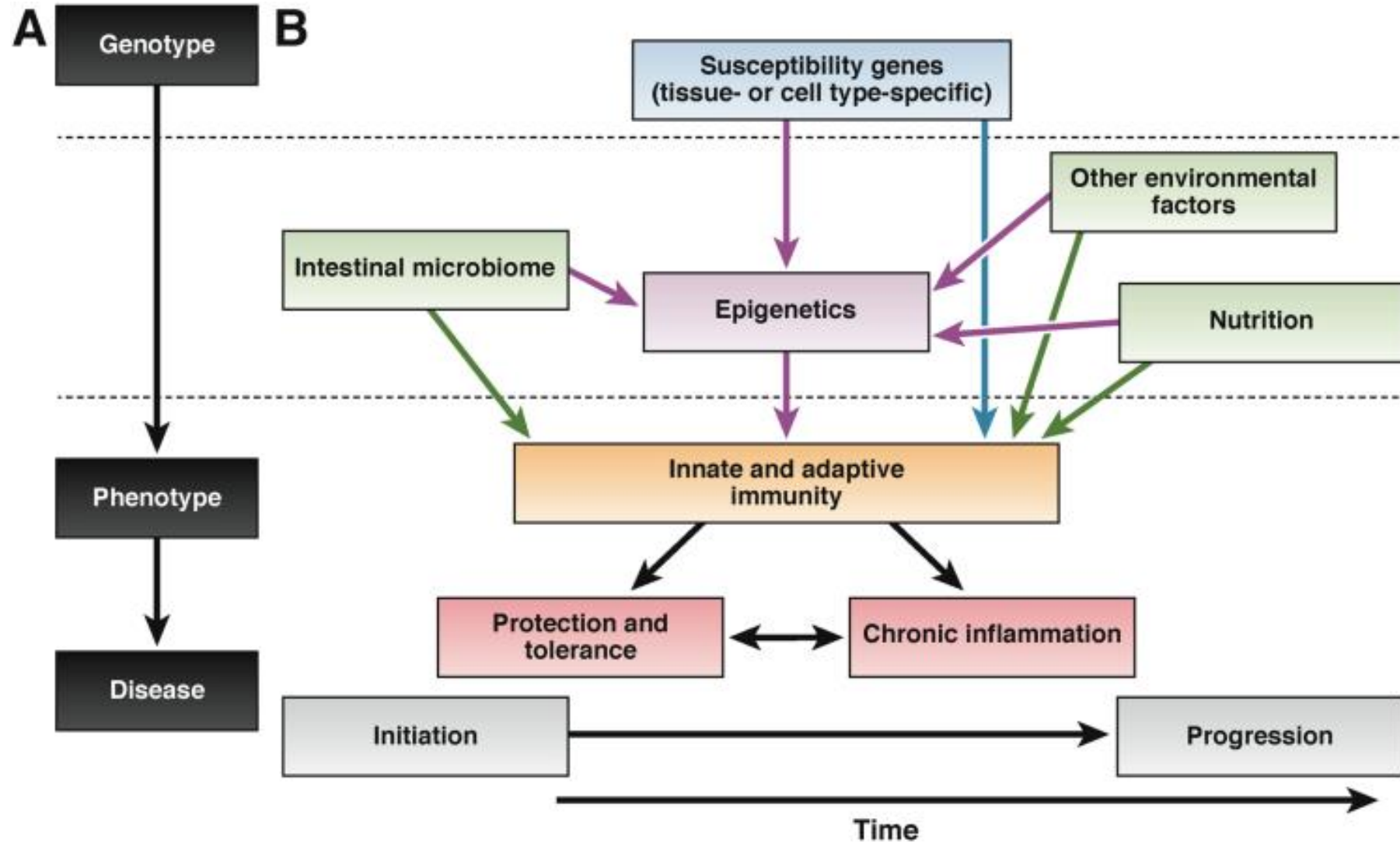
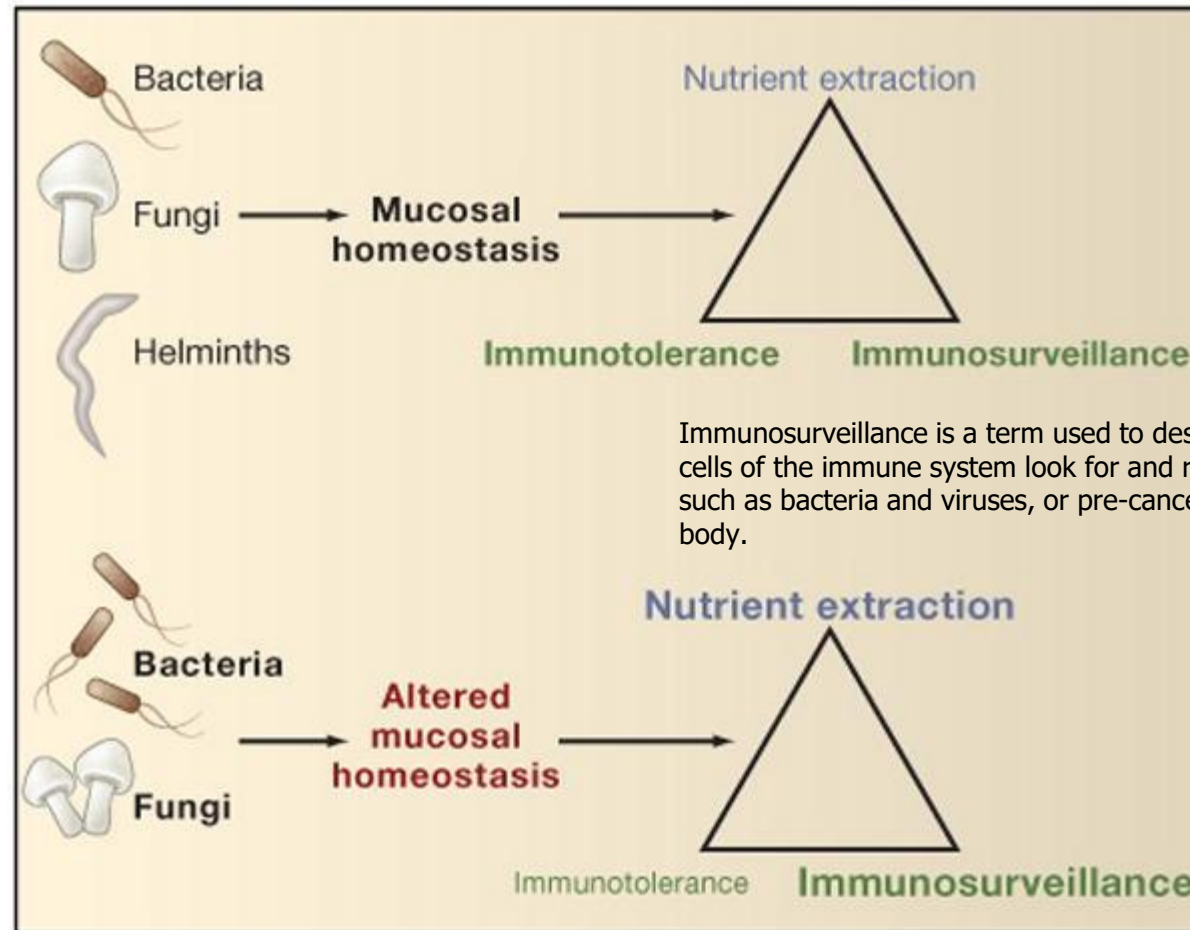


Fig. 1 A diagram showing main factors affecting the gut microbiota composition highlighting the great impact of diet on this composition

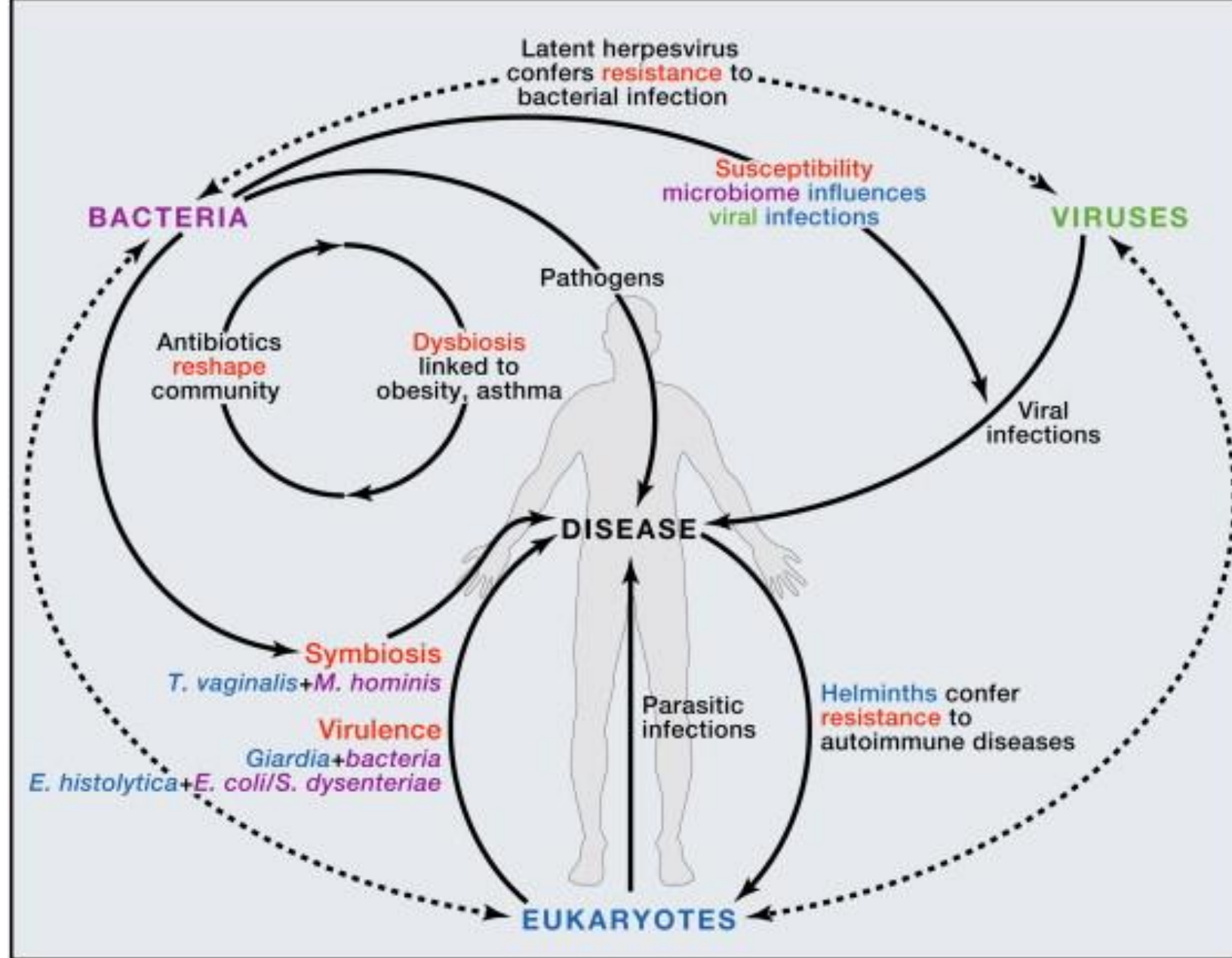
Pathogeneze nemoci



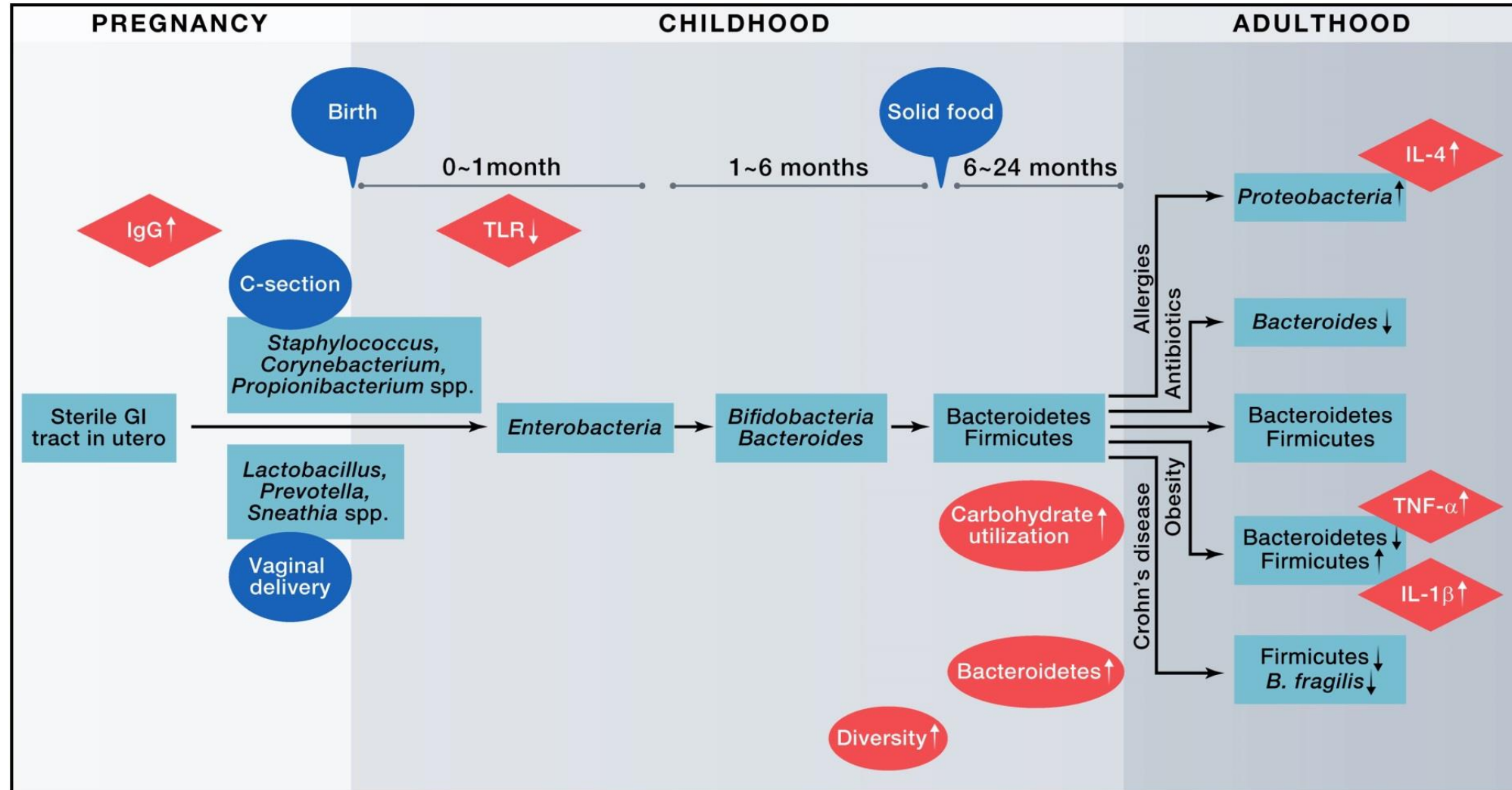
[Beyond Gene Discovery in Inflammatory Bowel Disease: The Emerging Role of Epigenetics](#)
Gastroenterology. 2013 August;145(2):293-308.



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



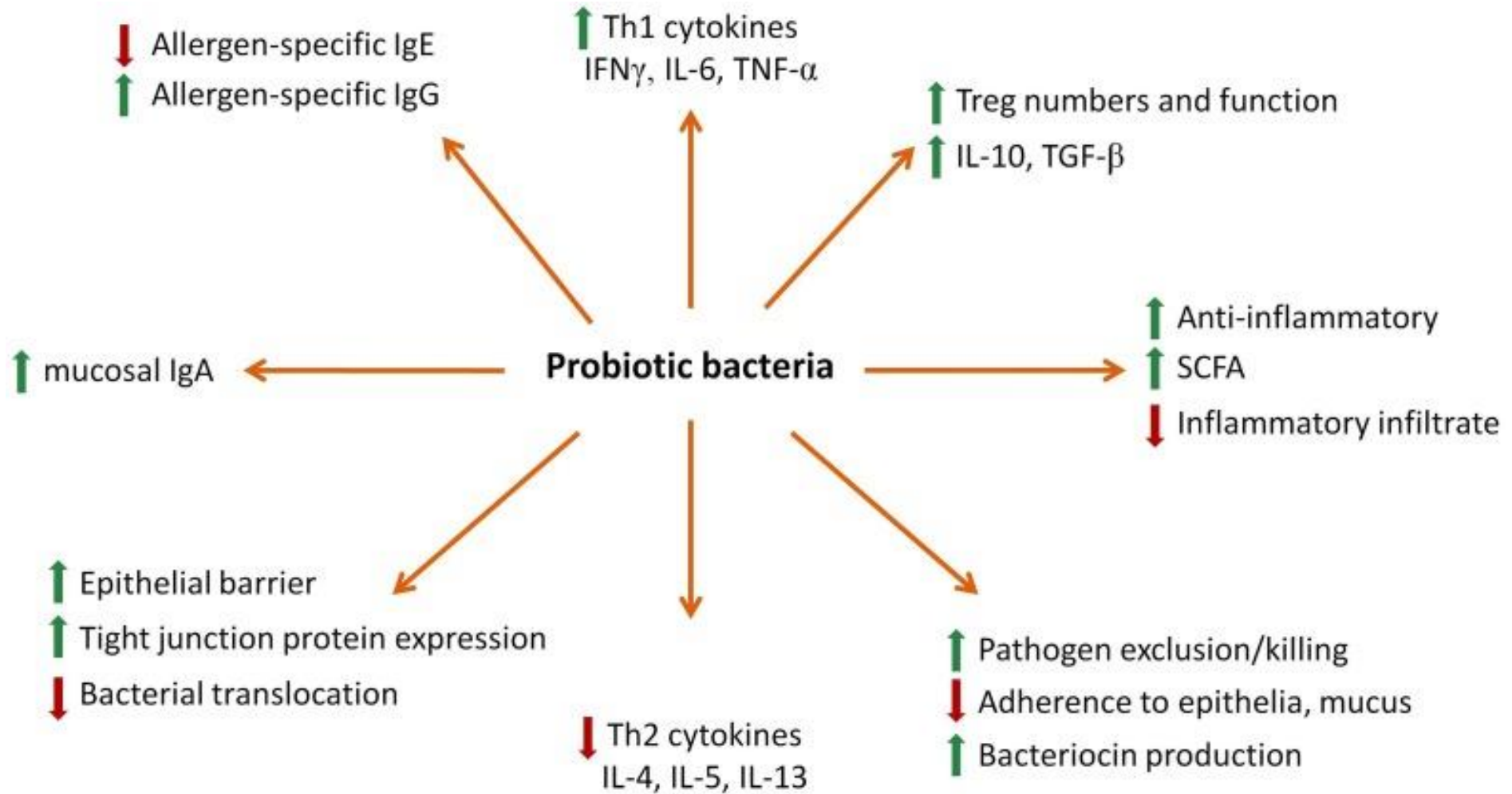


Table 2 The effect of various diets on the composition of gut microbiota diversity

Diet Type	Effect on bacteria
High Fat Diet	Decrease of genera within the class Clostridia in the ileum. Increase Bacteroidales in large intestine [130] Increase Lactobacillus spp., Bifidobacterium spp., Bacteroides spp., and Enterococcus spp. Decrease Clostridium leptum and Enterobacter spp. [131] Increase Firmicutes to Bacteroidetes ratio. And increased Enterobacteriaceae [132] increase Bacteroidales, Clostridiales and Enterobacteriales [133]
Vegetarian Diet	Decrease Actinobacteria spp., Bifidobacterium spp., Escherichia coli and Enterobacteriaceae spp. [134] Decrease Enterobacteriaceae and increase Bacteroides [135] Increase Bacteroidetes, and decrease Firmicutes and Enterobacteriaceae [136]
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 se účastní kontroly osy střevo-mozek prostřednictvím střevní mikroflóry.
- GLP-1 může působit na neurony ENS způsobem vedoucím k modifikaci osy střevo- 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” (anandamid)**, nebo jako **“gate keeper”** (palmitoyletanolamin, 2-oleoylglycerol).
- **Střevní mikroflóra může modulovat tonus střevních endokanabinoidů.**
“Obezitní mikroflóra” je asociována se zvýšenou střevní hladinou anandamidu, takže má zvýšenou propustnost střeva pro nutrienty.

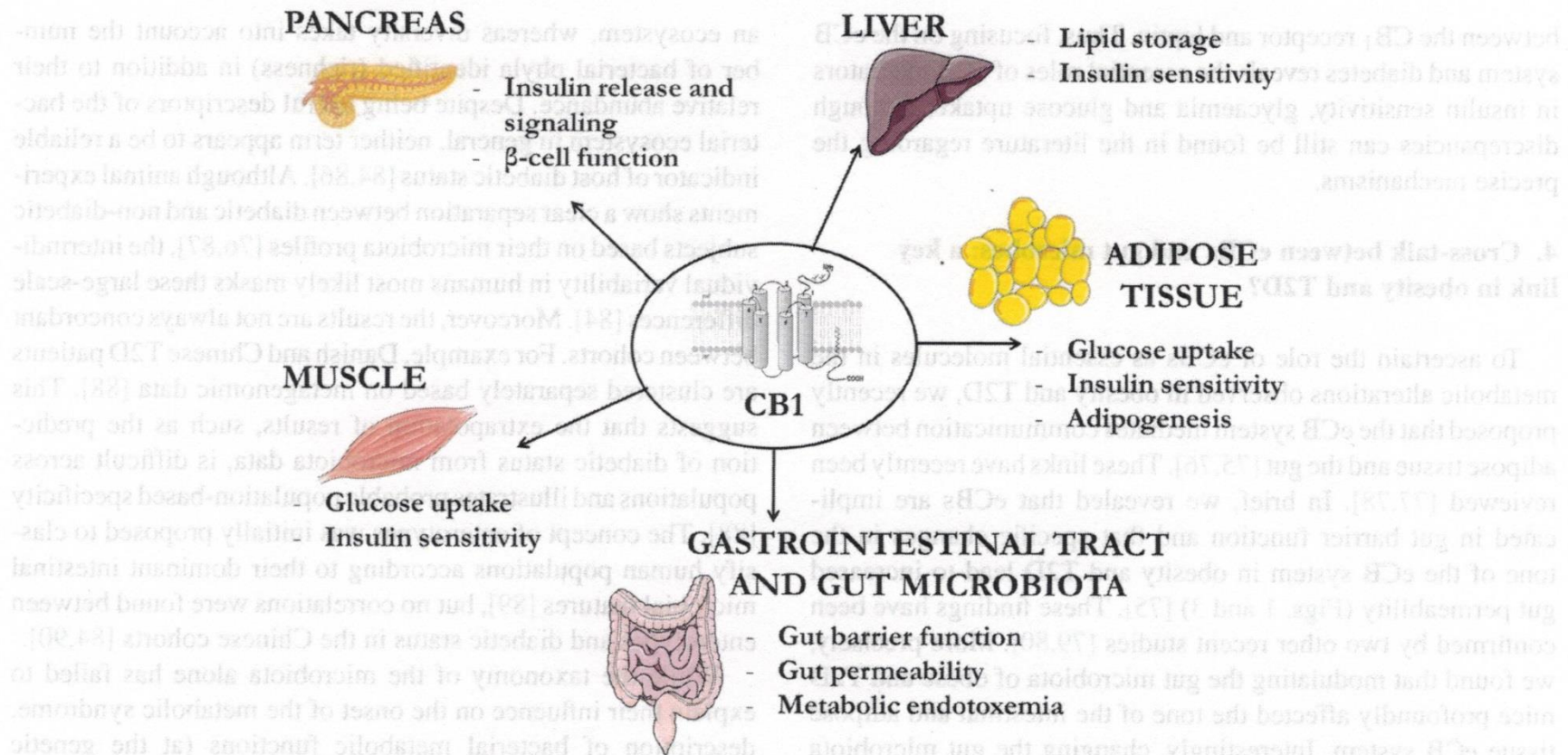


Fig. 3. The endocannabinoid (eCB) system and metabolism. This system plays a central role in the regulation of glucose homeostasis and insulin sensitivity in several peripheral organs. CB_1 receptor activation induces gut permeability. Gut microbiota composition is associated with intestinal eCB content and CB_1 receptor mRNA expression.

Střevní mikroflóra

- Většina Mb sídlí v tlustém střevě.
- Funkce: **digesce, syntéza vitaminů, metabolismus.**
- Střevní mikroflóra je schopna zvyšovat produkci energie z potravy, participovat na zánětu a regulovat tkáňovou skladbu mastných kyselin. Tím je dána souvislost mezi složením střevní mikroflóry, obezitou a DM typu 2, ačkoliv kauzalitě tohoto vztahu zatím plně nerozumíme.

Mikroorganismy ve střevě

- Střevní Mb mají genom s 100 x více geny než naše buňky. Jedná se o geny zajišťující specifické metabolické aktivity, které umožňují Mb adaptovat se na naše prostředí s dostatečným množstvím energie. Střevní mikroflóru je tedy možno považovat za orgán schopný zajišťovat komplexní funkce, ve kterých vznikají nesčetné metabolity.
- Asociace mezi složením střevní mikroflóry a mnoha nemocemi (**obezita, diabetes, nemoci jater, nemocí se změněnou imunitou, rakoviny, neurodegenerativní nemoci**), kauzální souvislosti se objasňují.

Mikroorganismy ve střevě

- Mikrobiální diverzita (čili obsah různých druhů Mb a jejich proporce) mění funkce střevní mikroflóry jako celek.
- **Malá diverzita (= nižší genetická bohatost mikrobiomu)** je považována za rizikový faktor pro **obezitu, zánět nízkého stupně a střevní zánět.**
- **Mikrobiální genetická bohatost (mikrobiom)** je důležitým faktorem, který rozhoduje o schopnosti odpovídat na dietní intervenci, protože je známo, že **dietní restriktce u pacientů s obezitou** je méně účinná, pokud mikrobiální genetická bohatost je nižší, protože tato restriktce vede **k menšímu zlepšení inzulinové rezistence a menšímu snížení cholesterolu a zánětu.**

de Vos WM, Tilg H, Van Hul M, Cani PD. Gut microbiome and health: mechanistic insights. Gut. 2022 May;71(5):1020-1032.

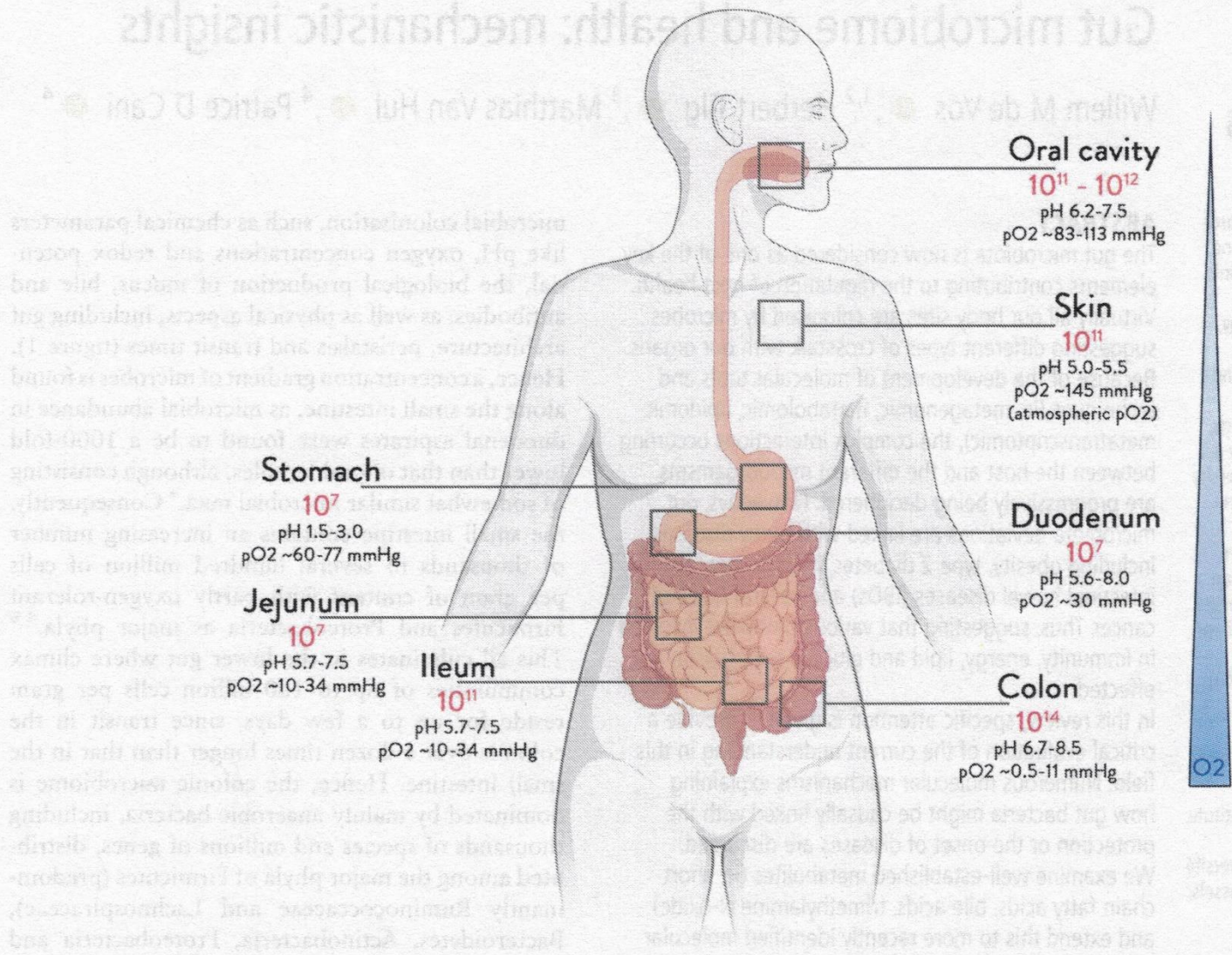
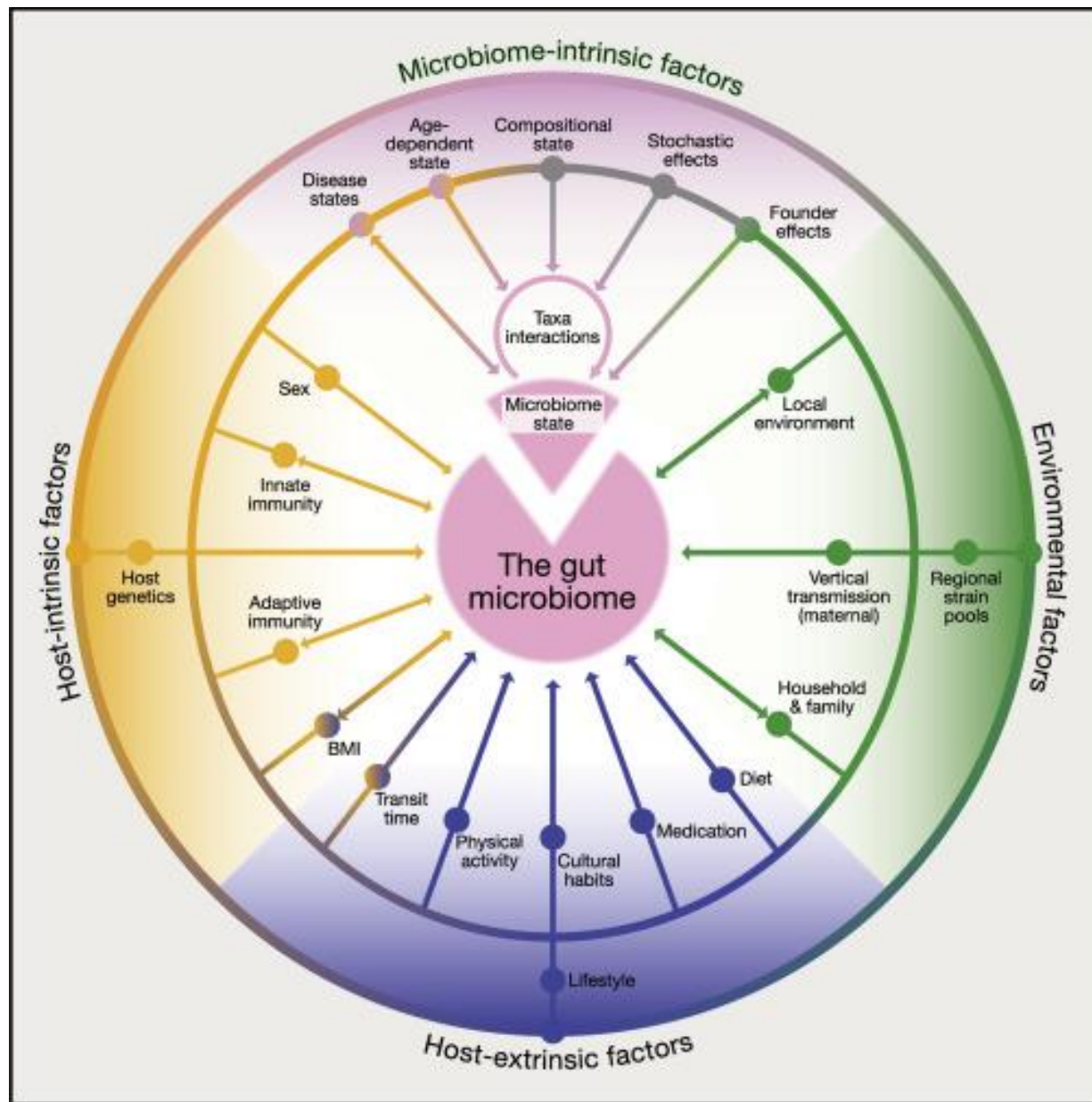


Figure 1 Total abundance of bacteria according to the different body sites. Bounds for bacteria number in different organs, derived from bacterial concentrations and volume.^{190 191}



Mikrobiomové faktory můžeme klasifikovat do tří kategorií: hostitelské-intrinsické, hostitelské –extrinsické a environmentální. Navíc stav mikrobiomu ovlivňuje mikrobiom sám, což přispívá k rozdílu složení mezi jednotlivci.

Kategorie se překrývají a jsou spolu asociovány. Např. dieta obsahuje mikroby z vnějšího prostředí, které mohou kolonizovat střevo a v případě otravy potravy mohou posunout stav mikrobiomu.

Faktory, které ovlivňují složení střevní mikroflóry

- Ovlivňující faktory: dieta, závažnost onemocnění, léčba, genetická predispozice člověka, věk
- Složení střevní mikroflóry se kontinuálně mění, což ovlivňuje stav zdraví/ nemoci a interakci s některými léky (antibiotika).
- Antibiotika snižují dlouhodobě střevní diverzitu.

Faktory, které ovlivňují složení střevní mikroflóry

- Po antibioticích se dlouhodobě tloustne; dokumentováno u dětí i u dospělých.
- **Obnovení mikrobiální diverzity** po AB trvá dlouho; záleží na typu antibiotika a jeho spektru. U silných AB se širokospektrým účinkem to trvá až 4 roky.
- Reakce na AB je stresová; facilituje transfer genů rezistentních na AB do virulentních druhů, což vede ke zvýšení rezistence na tyto léky.
- Hlavním faktorem zodpovědným za diverzitu střevní mikroflóry ale zůstává **dieta!!!**

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]

Inervace GIT

- Inervace intrinsickými i extrinsickými neurony podle toho, kde leží těla těchto neuronů.
- Kompozice střevního nervového systému (ENS) velmi různorodá.
- Neurony ENS jsou v úzkém kontaktu se spinálními a vagovými aferentními nervy, které posílají informaci ze střev do mozku.
- Alterace ENS u pacientů s obezitou nebo typem-2 DM má vliv na kontrolu příjmu potravin a metabolismus.
- „Domluva“ mezi střevními hormony, nervy a střevními mikroorganismy kontroluje střevní motilitu i příjem potravy, takže porucha osy mozek-střevo je spojena s poruchami nutriční.

ENS

- Vztah mezi střevní mikroflórou a ENS je relativně komplexní.
- 1. Střevní mikroflóra **se podílí na rozvoji ENS**, takže ovlivňuje jeho aktivitu a biochemii (jako je tomu u subpopulací neuronů).
- 2. Střevní bakterie mohou použít **různé způsoby komunikace s neurony ENS** včetně přímé spolupráce s intrinsickými primárními aferentními neurony, nebo uvolněním různých bakteriálních messengerů (tj. neurotransmitterů, bioaktivních lipidů, plynů).
- 3. **Buňky imunitního systému**, které infiltrují střevo, také **komunikují se střevní mikroflórou**.

Glucagon-like peptide-1 (GLP-1)

- Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) is a key endocrine factor that could participate in the control of the gut-brain axis by gut microbiota because of its location (i.e., released by intestinal L cells).
- GLP-1 could act on ENS neurons to modify the gut-brain axis to control food intake and glucose metabolism.
- GLP-1 has a potential anorexigenic effect in humans with obesity after bariatric surgery.

Metabolity produkované střevní mikroflórou, které fungují jako signální molekuly

Mastné kyseliny s krátkým řetězcem

- „**Short chain fatty acids (SCFAs)**“ jsou organické mastné kyseliny obsahující 2-6 atomů uhlíku, produkované v céku a kolón hostitele mikroorganismy v důsledku fermentace nestravitelné vlákniny, proteinů a glykoproteinů. **Acetát, propinát a butyrát** reprezentují 95% SCFAs.
- Bakteriální SCFAs místně modulují fyziologii tlustého střeva, ale mohou být také absorbovány (pouze 5%-10% je exkretováno stolicí) a řídí metabolismus jiných orgánů (**tuková tkáň, játra, svaly, mozek**) a ovlivňují tak **energetickou homeostázu** organismu, včetně regulace chuti k jídlu.
- Jednou z primárních rolí SCFAs je **modulace histon deacetyláz (epigenetika!)**.

Metabolity produkované střevní mikroflórou, které fungují jako signální molekuly

- SCFAs zvyšují střevní motilitu
- Modifikující funkce SCFAs na osu střevo-mozek
- Podání **SCFA** zvyšuje uvolnění **serotoninu (5-HT) do lumen**.
- SCFAs moduluje sekreci kolon v odpovědi na 5HT: střevní mikroorganismy downregulují expresi 5-HT cestou produkce **acetátu**, což snižuje sekreční odpověď hostitele.
- **Butyrát** má prokinetický efekt na kolon prostřednictvím zvýšení podílu cholinergních (excitačních) myenterických neuronů; asi je to dáno zvýšenou acetylací histonu 3.
- **Butyrát a propionát** aktivují střevní **glukoneogenezi v kolon** zvýšením exprese glukoneogenetických enzymů cAMP dependentní signalizací. **Propionát** zvyšuje jejich expresi prostřednictvím exprese **GPR41 v mozku**.

Metabolity produkované střevní mikroflórou, které fungují jako signální molekuly

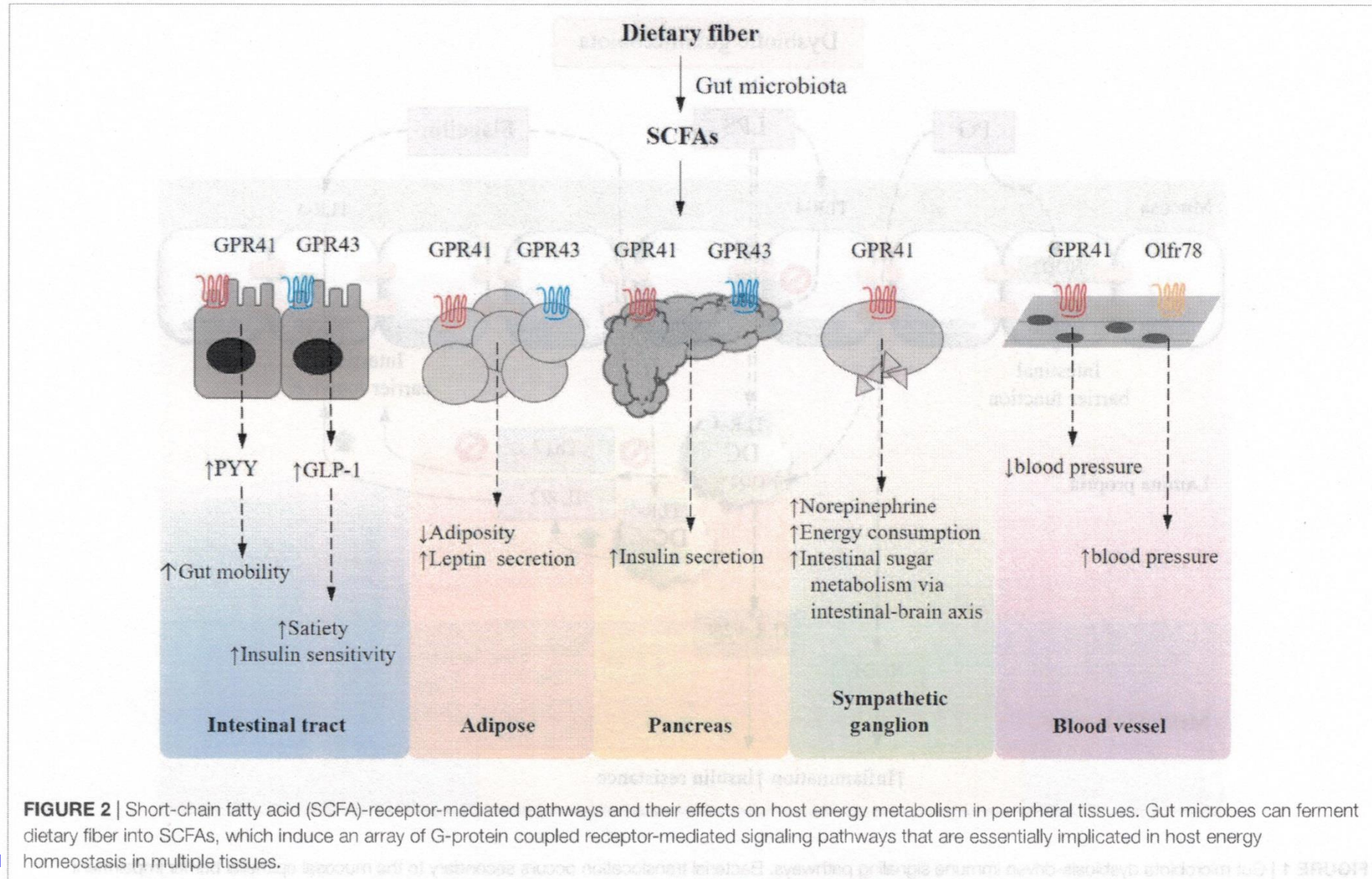
- **Acetate** can also influence metabolism via a gut-brain axis. It was demonstrated that fermentable carbohydrates such as inulin altered hypothalamic neuronal activity specifically in the **(arcuate nucleus RC)**. Intraperitoneal administration of acetate directly produced by the gut microbiota through fermentation entered the hypothalamus and reduced appetite by **increasing the expression of anorectic pro-opiomelanocortin and suppressing agouti-related peptide**.
- Acetate production from an altered gut microbiota **increased glucose-stimulated insulin secretion, ghrelin secretion, hyperphagia, and other alterations in the metabolism associated with obesity by activating parasympathetic neurons**. But, it remains unclear whether the observed effects are attributable to the acetate itself or to other products of the cross feeding.

Různé interakce mezi mikrobiálními metabolity a endokrinním a nervovým systémem.

Střevní mikroorganismy komunikují s hostitelskými buňkami různým způsobem:

SCFAs (short chain fatty acids) jsou metabolity produkované mikrobiální fermentací různých nutrientů;

Tyto SCFAs jsou rozpoznávány specifickými **G-protein coupled receptors (GPRs)**, které jsou exprimovány na povrchu enteroendokrinních buněk, jako jsou L-buňky produkující GLP-1, GLP-2 a PYY.



de Vos WM, Tilg H, Van Hul M, Cani PD. Gut microbiome and health: mechanistic insights. Gut. 2022 May;71(5):1020-1032.

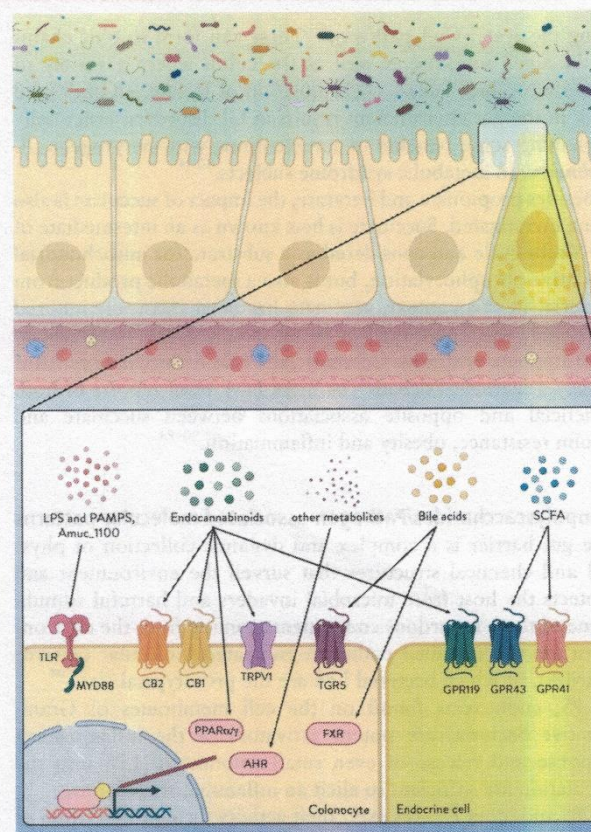


Figure 4 Colonocytes and endocrine cells express a variety of receptors able to sense and transmit signals from the microbial environment. Microbial/Pathogen-associated molecular patterns (PAMPs), lipopolysaccharides (LPS) from the microbiota are detected by pattern recognition receptors, including toll-like receptors (TLRs). Amuc_1100 is a protein expressed on the outer membrane of *Akkermansia muciniphila* and which has been shown to signal through TLR2 to improve gut barrier function and reduce inflammation. Metabolites secreted by certain microbes (eg, endocannabinoids (eCBs)), generated by microbial digestion of dietary components (eg, short chain fatty acids (SCFAs)) or by transformation of host-derived factors (eg, eCBs and bile acids) can be sensed through various receptors and pathways to alter intestinal integrity and host health. CB1, CB2, cannabinoid receptor type 1 and type 2; TRPV1, transient receptor potential cation channel subfamily V member 1; FXR, farnesoid X receptor; AhR, aryl hydrocarbon receptor; GPR119, GPR43, GPR41, G-protein coupled receptor 119, 43 and 41; MYD88, myeloid differentiation primary response 88; PPAR α/γ , peroxisome proliferator-activated receptors alpha and gamma; TGR5, Takeda G protein-coupled receptor 5.

de Vos WM, Tilg H, Van Hul M, Cani PD. Gut microbiome and health: mechanistic insights. Gut. 2022 May;71(5):1020-1032.

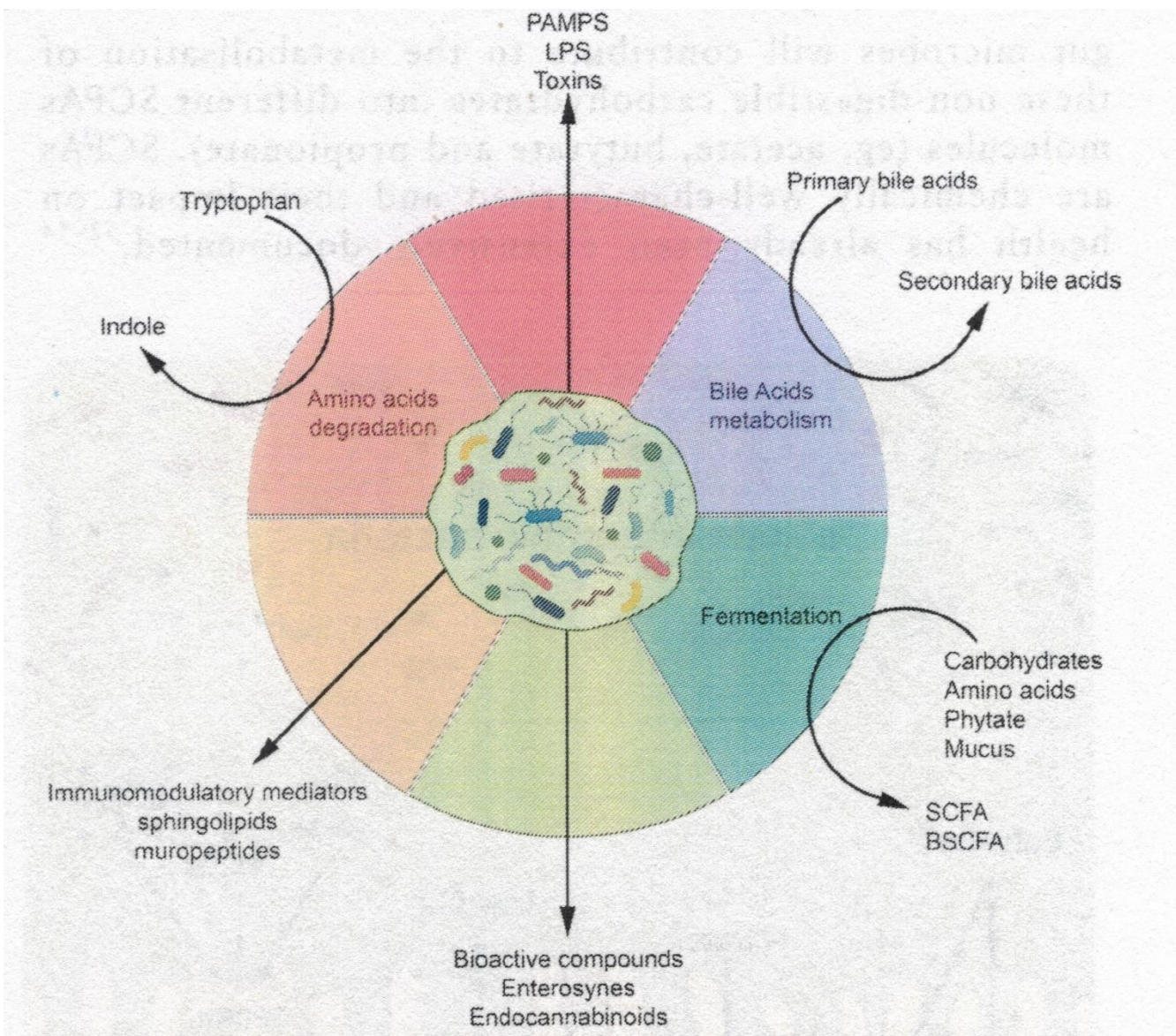


Figure 2 Molecules and metabolites produced by the gut microbiota according to the nutrients or metabolic source and their derived compounds. BSCFA, branched SCFA; LPS, lipopolysaccharides; PAMPs, pathogen-associated molecular patterns; SCFA, short chain fatty acids.

Různé interakce mezi mikrobiálními metabolity a endokrinním a nervovým systémem.

Indoly jsou také bakteriální metabolity degradace tryptofanu, které se podílejí na uvolňování GLP-1 a na kontrole chuti k jídlu.

Různé interakce mezi mikrobiálními metabolity a endokrinním a nervovým systémem.

Podobně jako se to děje v mozku, různé **neurotransmitery** nebo moleculy (produkované střevními mikroorganismy), jako je **NO** nebo **GABA**, působí přes enterický nervový systém. (ENS).

NO, serotonin, acetylcholin nebo vazoaktivní střevní polypeptid (VIP) se účastní komunikace s jinými orgány a s mozkiem, což ovlivňuje kontrolu behaviorálních charakteristik (např. příjem potravy, úzkost, stres).

de Vos WM, Tilg H, Van Hul M, Cani PD. Gut microbiome and health: mechanistic insights. *Gut*. 2022 May;71(5):1020-1032.

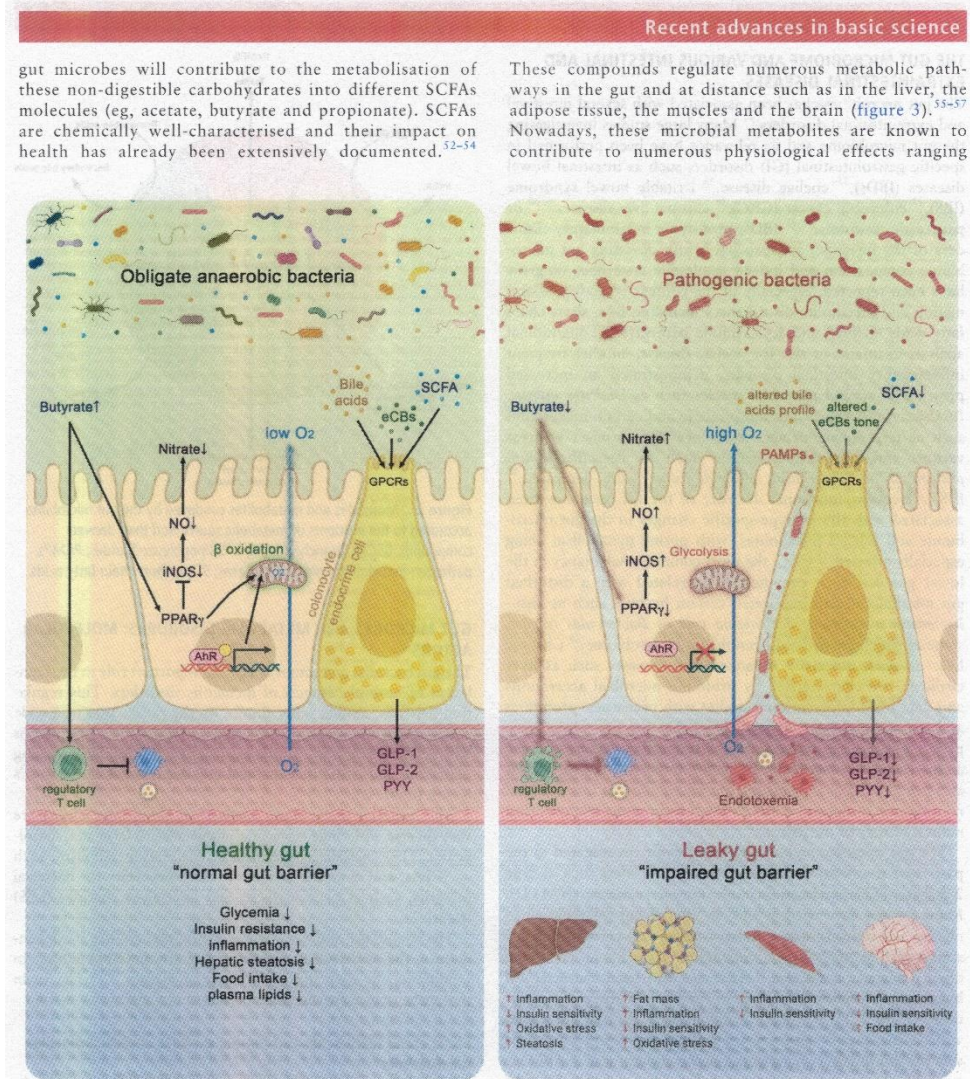


Figure 3 Molecular mechanisms linking gut microbiota and host health in both healthy and pathological situation. In healthy situation, colonocytes use butyrate as energy substrate via the beta-oxidation in the mitochondria, thereby consuming oxygen and directly contributing to maintain anaerobic condition in the lumen. Butyrate also binds to peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ) which in turn repress inducible nitric oxide synthase (iNOS), decreases nitric oxide production (NO) and eventually nitrate production. Conversely, in pathological situations low butyrate content in the lumen is associated with lower PPAR γ activity, increased glycolysis and lower oxygen consumption. This is associated with a higher expression of iNOS which in turn produces more NO and eventually increases nitrates availability for specific pathogens. Butyrate can also stimulate immune cells such as regulatory T cells (Treg) to reduce inflammation. The nuclear transcription factor aryl hydrocarbon receptor (AhR) is highly expressed and activated in healthy colonocytes, whereas agonists of AhR are lower or reduced AhR activity can lead to altered gut barrier function. Enterendocrine cells (L-cells) are expressing several key receptors activated by short chain fatty acids (SCFAs), specific endocannabinoids (eCBs) and bile acids (BAs). Activating these receptors increase the secretion of key gut peptides such as glucagon-like peptide (GLP)-1, GLP-2 and peptide YY (PYY). Altogether, the interaction between the gut microbes and these molecular actors contributes to reduce intestinal permeability, to improve insulin secretion and insulin sensitivity, to reduce food intake, to lower plasma lipids and to avoid hepatic steatosis and metabolic endotoxaemia. All these effects are associated with lower inflammation. Conversely, opposite effects have been observed in pathological situations.

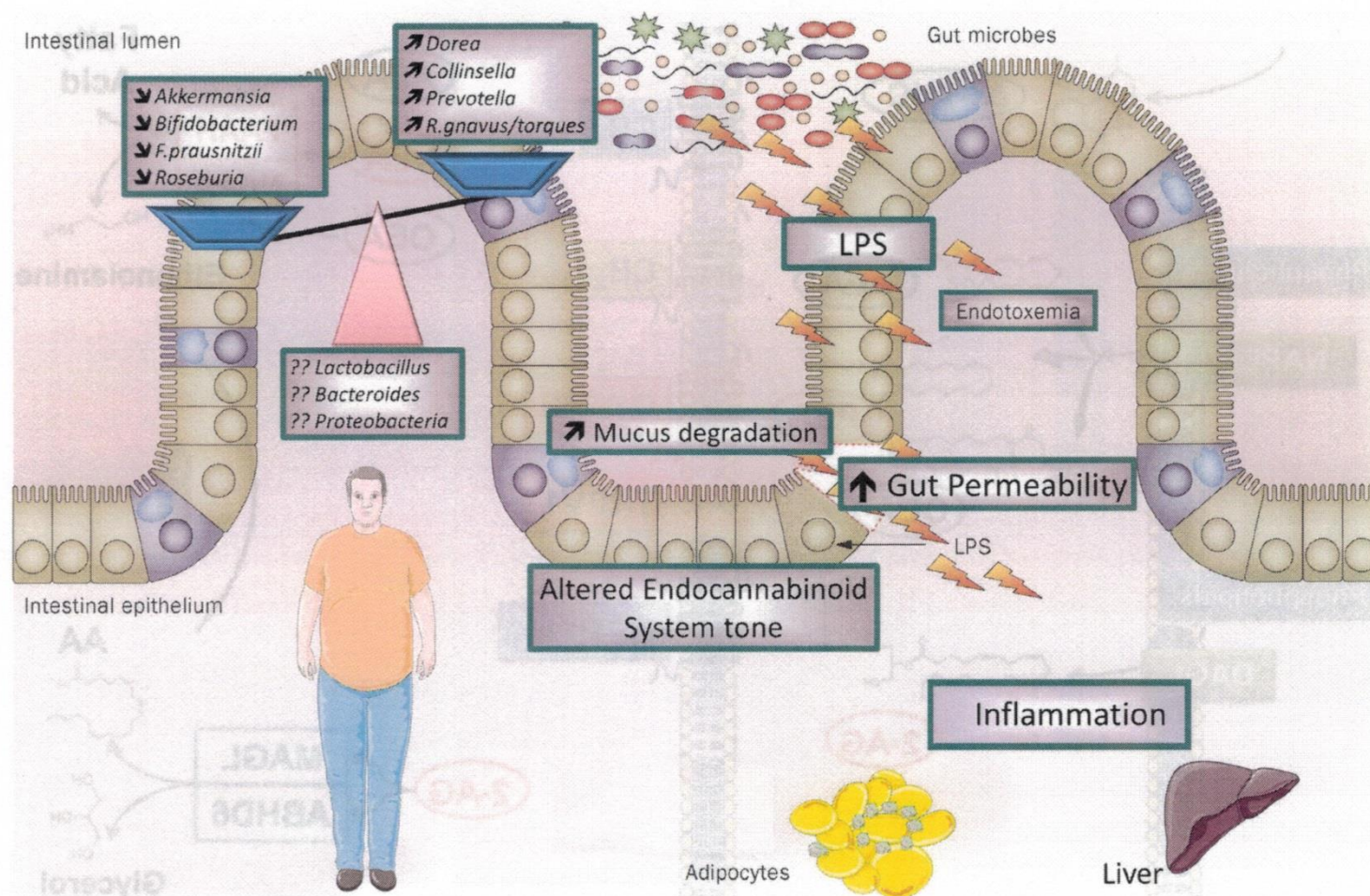


Fig. 1. Cross-talk between gut microbiota and host. Obesity and type 2 diabetes (T2D) are associated with changes in the composition of gut microbiota, leading to increases in some genera and decreases in others (arrow direction indicates either increased or decreased abundance). Some bacteria are positively or negatively associated with obesity and T2D, depending on the study (indicated by question marks). Increased mucus degradation is associated with increased gut permeability and metabolic endotoxaemia, triggering inflammation, macrophage infiltration of adipose tissue and insulin resistance (adapted from Delzenne et al. [111]).

Různé interakce mezi mikrobiálními metabolity a endokrinním a nervovým systémem.

Pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) are recognized by pathogen recognition receptors such as **Toll-Like receptors (TLR's)** that are for most of them signaling through the central adaptor molecule myeloid differentiation primary response gene 88 (MyD88). The intestinal abundance of PAMPs and the activation of different TLR's at the intestinal epithelial surface or at the level of the ENS regulate numerous metabolic functions such as for instance **leptin sensitivity, gut hormones signaling to the brain, hence controlling whole-body energy homeostasis.**

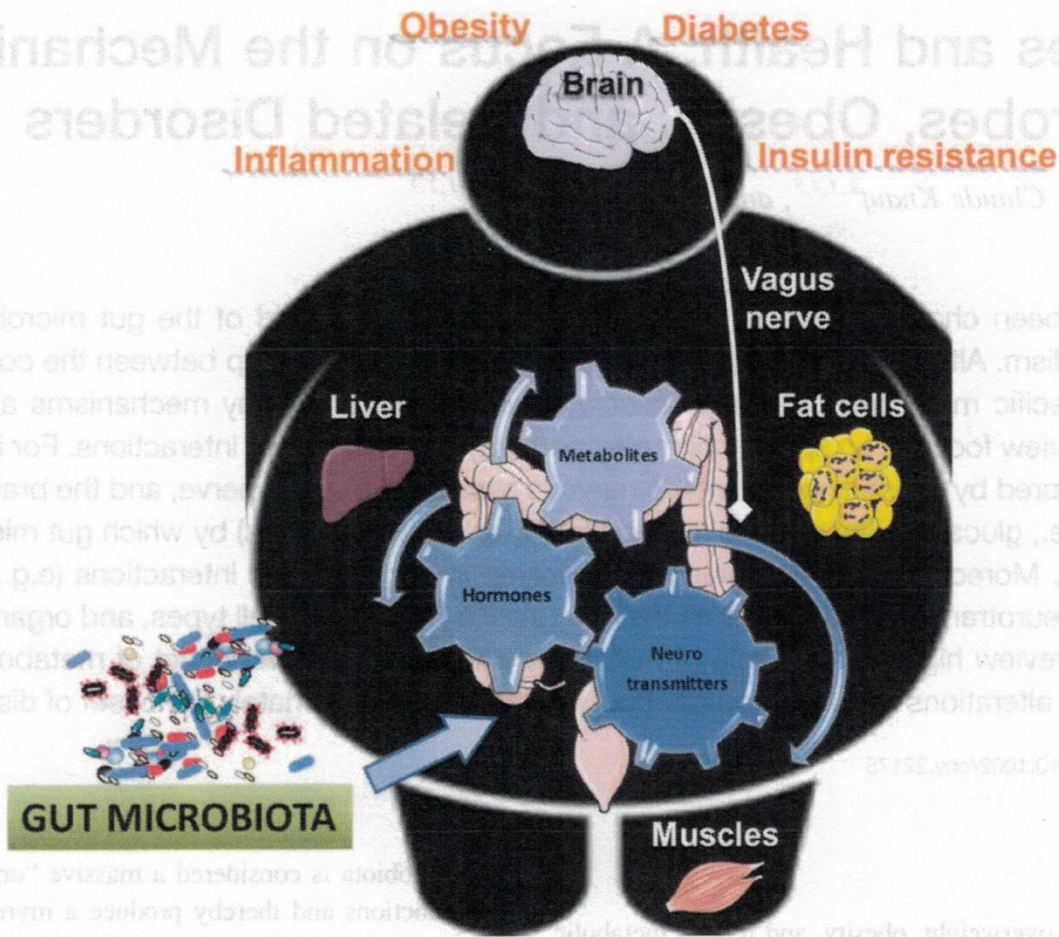
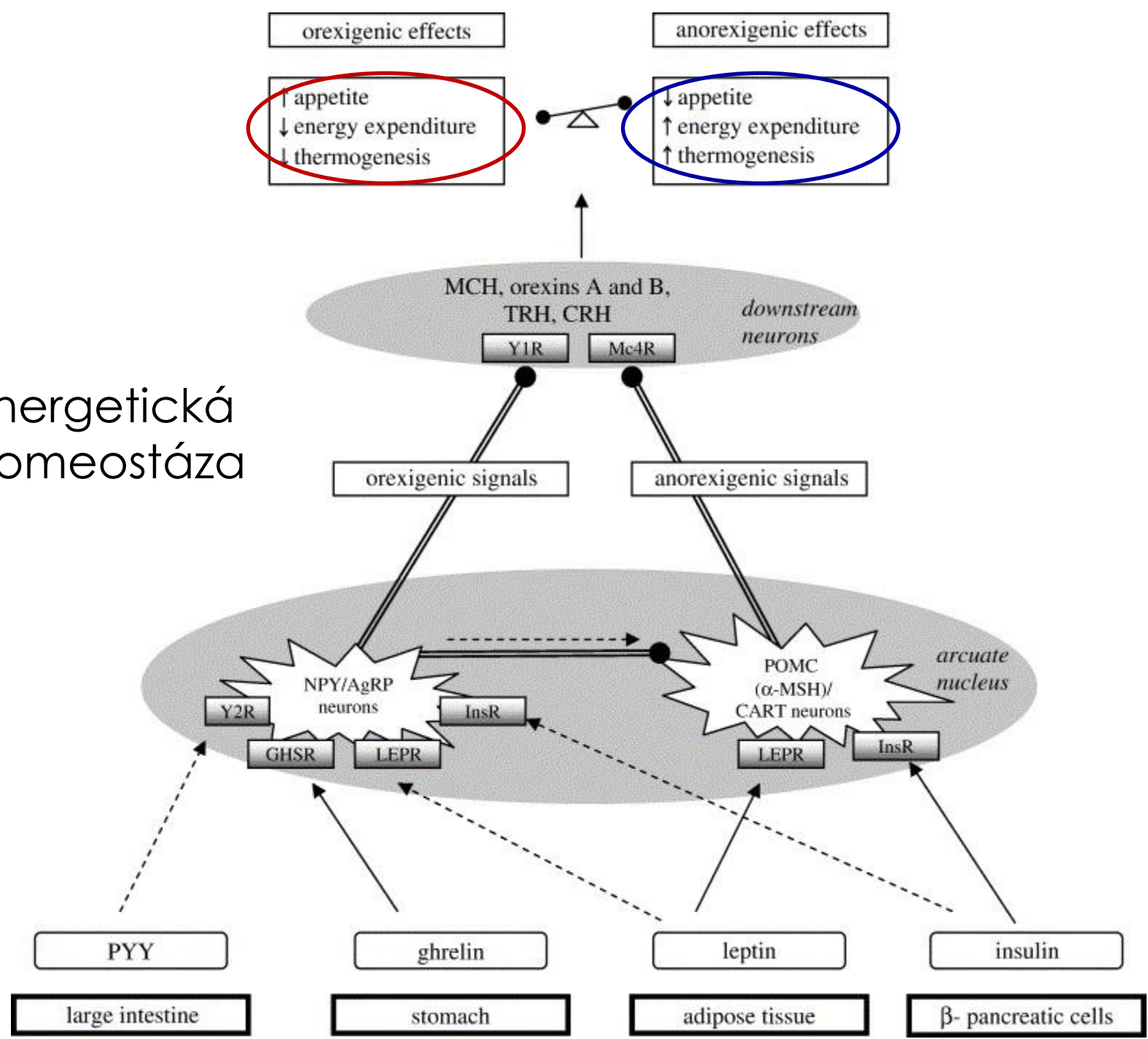


Figure 1 Gut microbiota is involved in a complex interaction with host metabolism. The gut microbiota is involved in complex interaction between food (i.e., dietary ingredients changing the microbiota) and consequently the metabolite produced. Gut bacteria also contribute to the regulation of the production of neurotransmitters, different hormones, and finally host metabolism. Numerous data suggest that the composition and the activity of the gut microbes are responsible for the protection or the onset of diseases associated with obesity, such as insulin resistance, low-grade inflammation, fatty liver, and diabetes. Thus, the gut and microbes are communicating with all the organs via specific metabolites, hormones, and neurotransmitters, acting through direct or indirect pathways (i.e., the vagus nerve).

Energetická homeostáza



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 inflammatory bowel diseases (IBDs) 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 (**maldigesce**) a absorpce (**malabsorpce**) nebo obojí (**malasimilation**).

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
Coeliac 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 v důsledku intolerance glutenu. 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.
- Pokud 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 s 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 resorpci 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 přesná OA klinického stavu, nutná přesná informace 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“ .

Glukózová–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)

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 nabídnuta fermentačnímu 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 pravděpodobná, 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

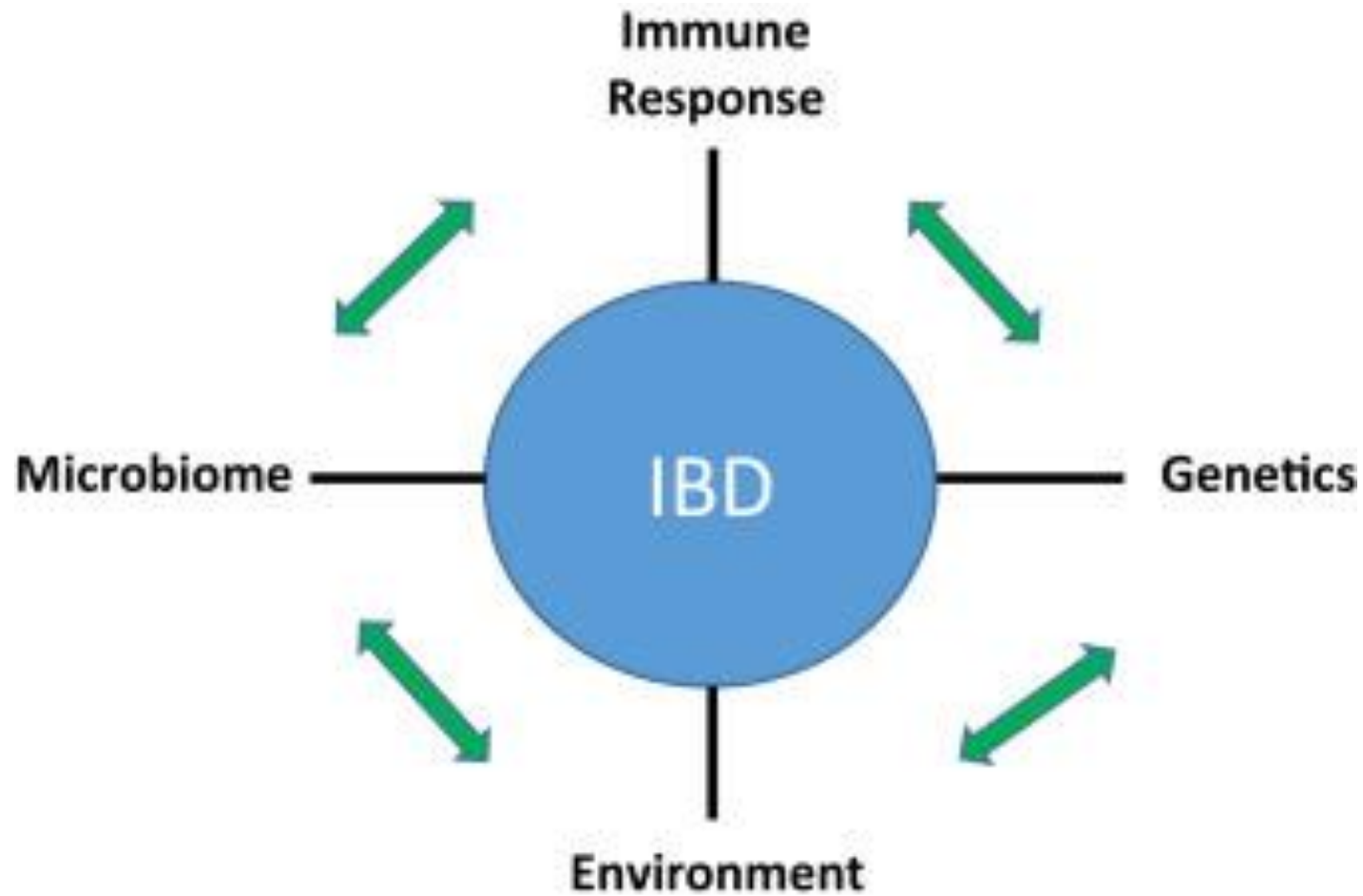
Zánětlivá onemocnění střeva (IBD)

- 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 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

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.

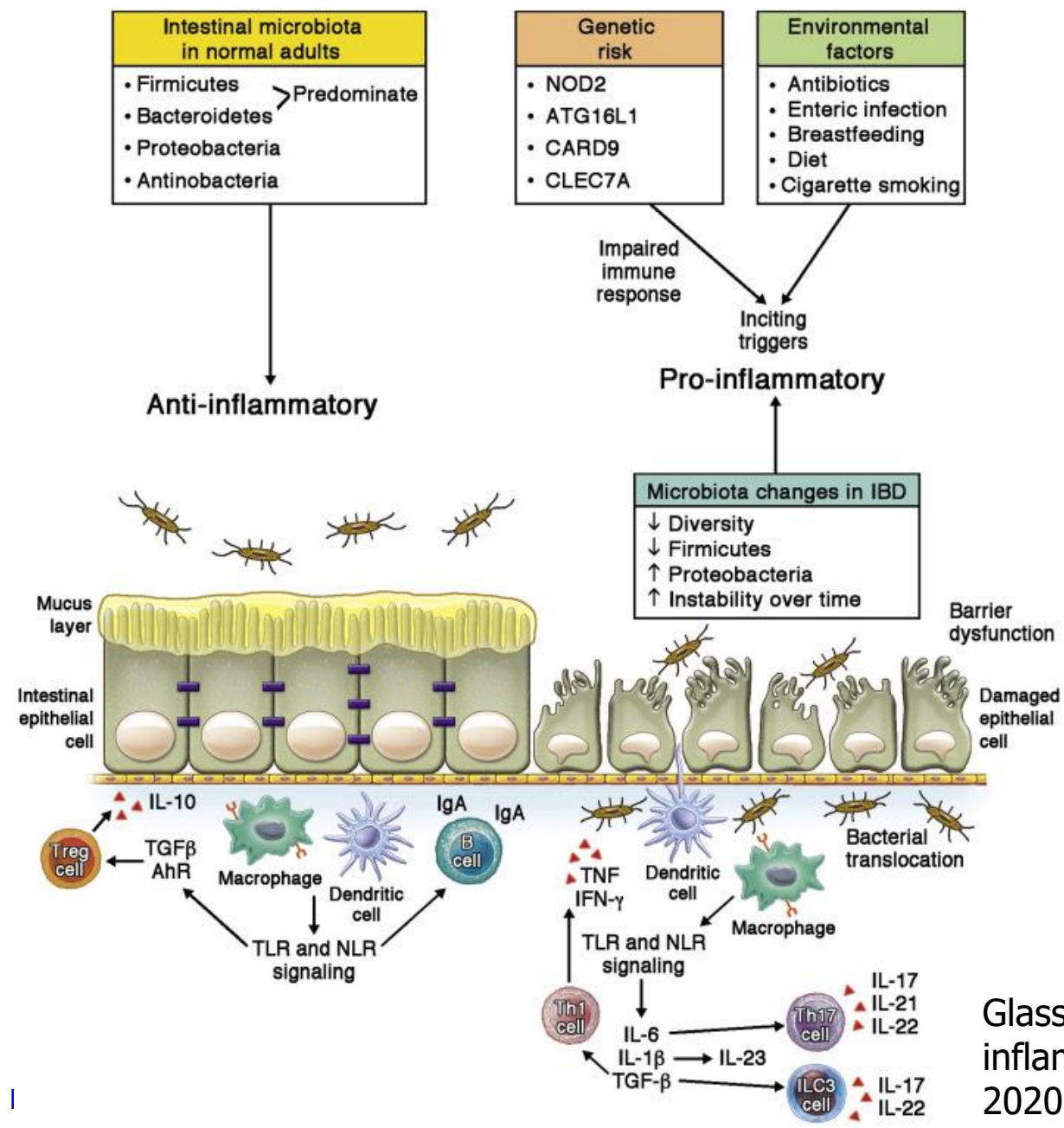


Průběh onemocnění

- 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 transmurálním zánětem,**
- **UC postihuje mukózu až submukózu kolon**

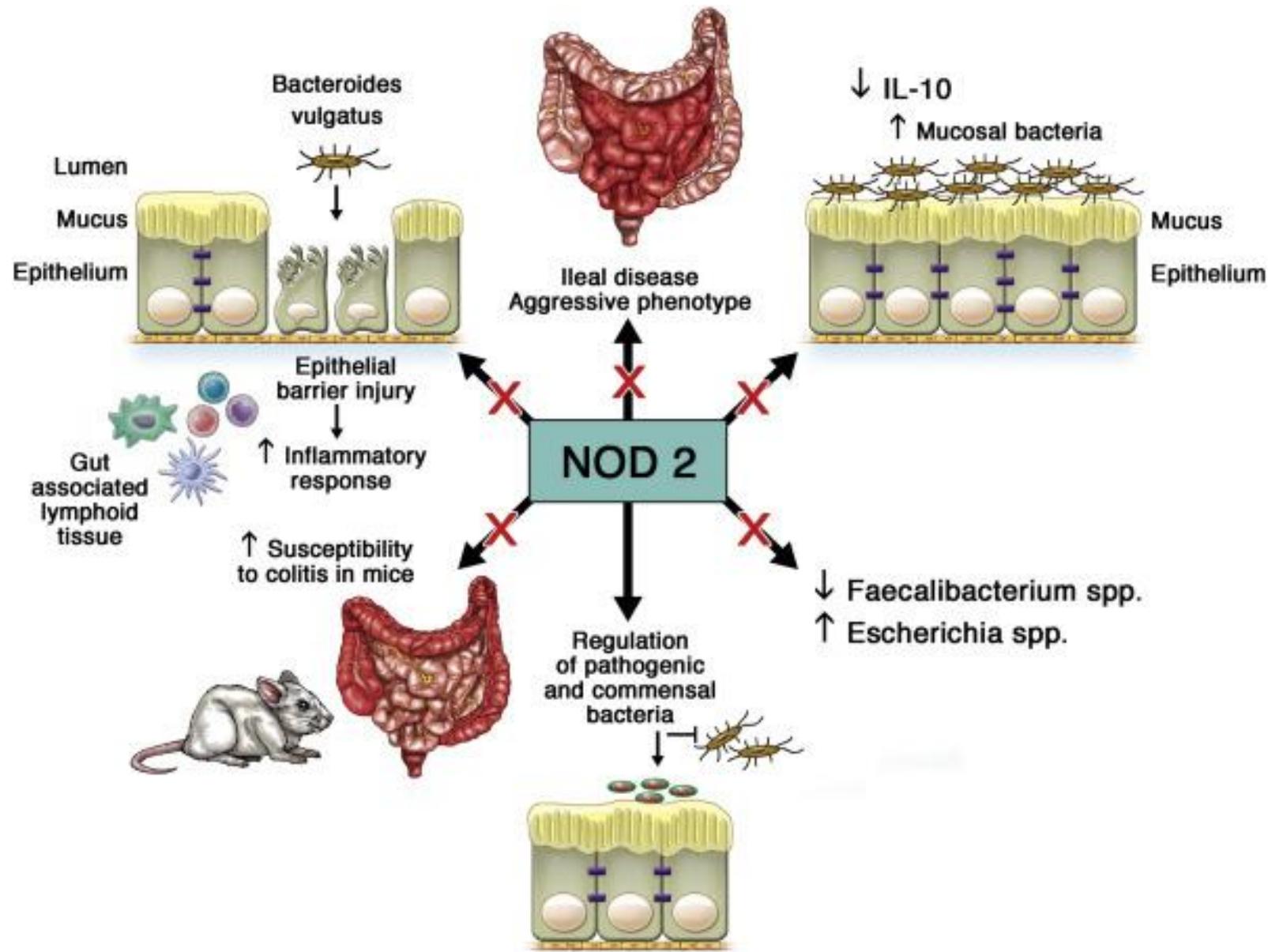
Genetic, environmental, and immune-mediated microbiome interactions in the pathogenesis of IBD. Genetic mutations and environmental factors act as inciting triggers and lead to an impaired immune response to gut microbiota, resulting in a proinflammatory state.

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

**M U N I
M E D**



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.

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 ftyris* 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 prebiotické 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 kyselin a 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

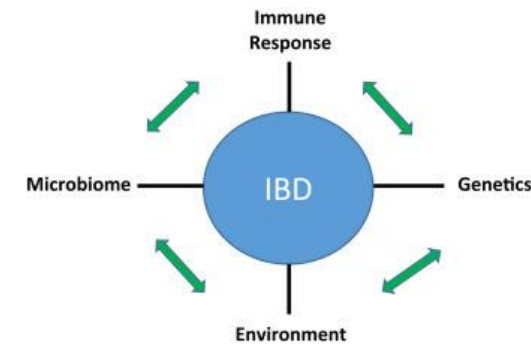
- Střevní mikroflóra u kuřáků a stop-kuřáků se liší od nekuřáků s relativním nárůstem *Bacteroidetes* a poklesem *Firmicutes* a *Proteobakterií*.
- Kuřáci cigaret mají nižší nabídku druhu *Bifidobacterium* ve srovnání s kontrolními nekuřáky. Po přerušení kouření dochází k jeho zvýšení a také ke snížení 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



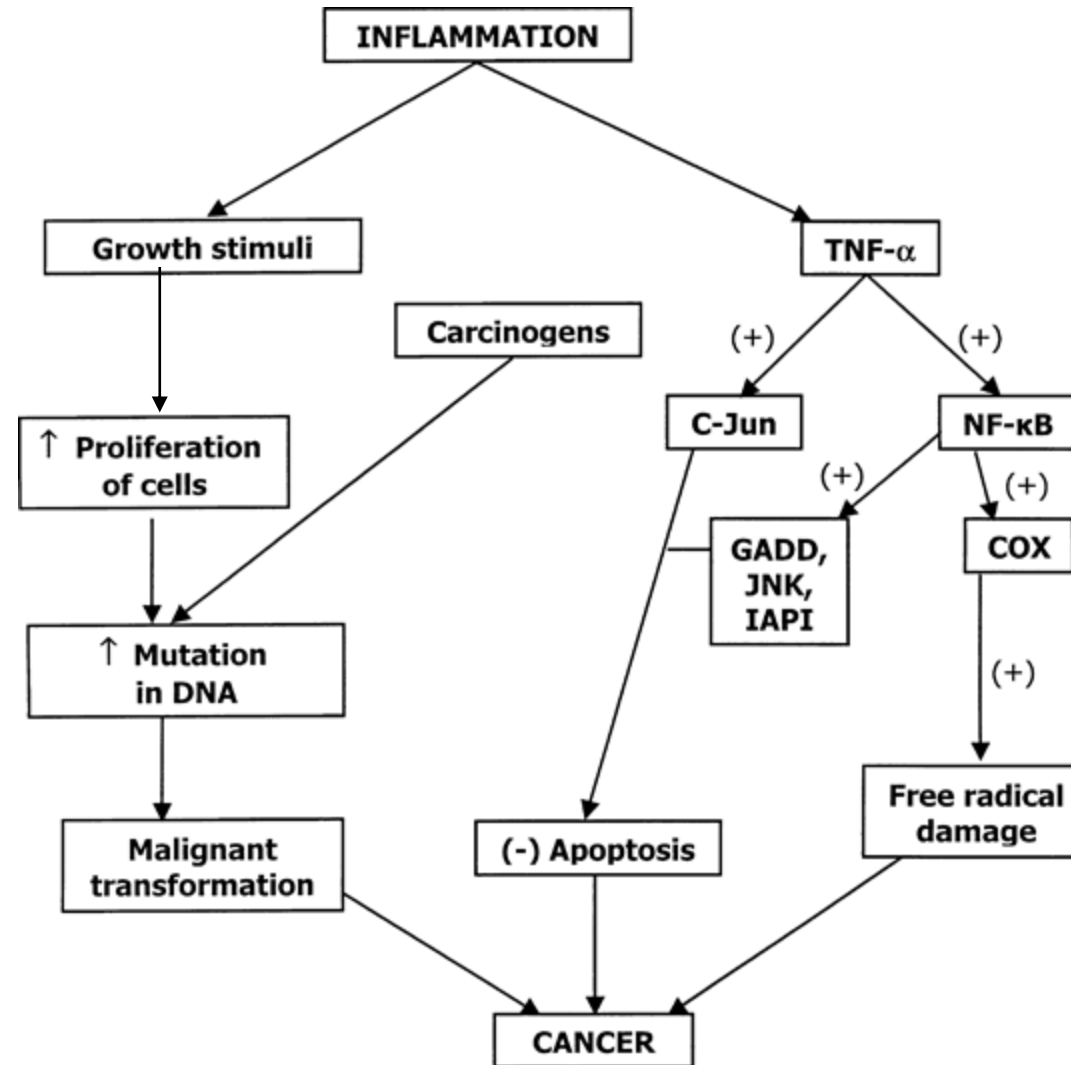
- Máme důkazy, že faktory vnějšího prostředí, jako je **podávání antibiotik v raném dětství, střevní infekce, kojení a kouření**, ovlivňují střevní mikroflóru a navozují aktivaci imunitního systému u osob geneticky vnímavých pro rozvoj IBD.

Tumor

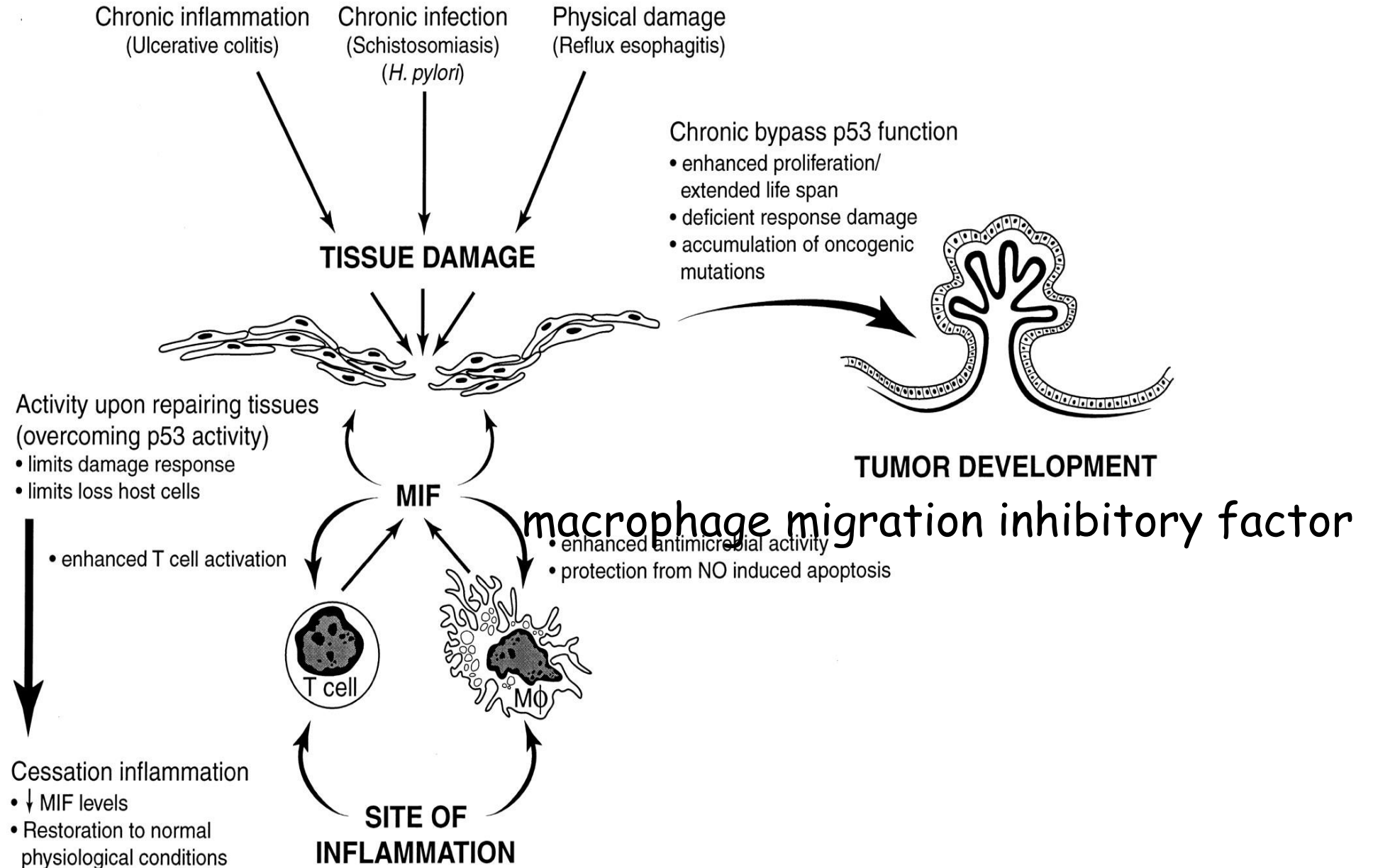
- Pacienti s IBD jsou ve vyšším riziku rozvoje **kolorektálního karcinomu, rakoviny tenkého střeva i některých extraintestinálních nádorů**, jako je rakovina močového měchýře, kůže nebo plic u CN. U pacientů s UC je vyšší riziko rozvoje jaterní rakoviny nebo rakoviny žlučových cest a leukémie, ale riziko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

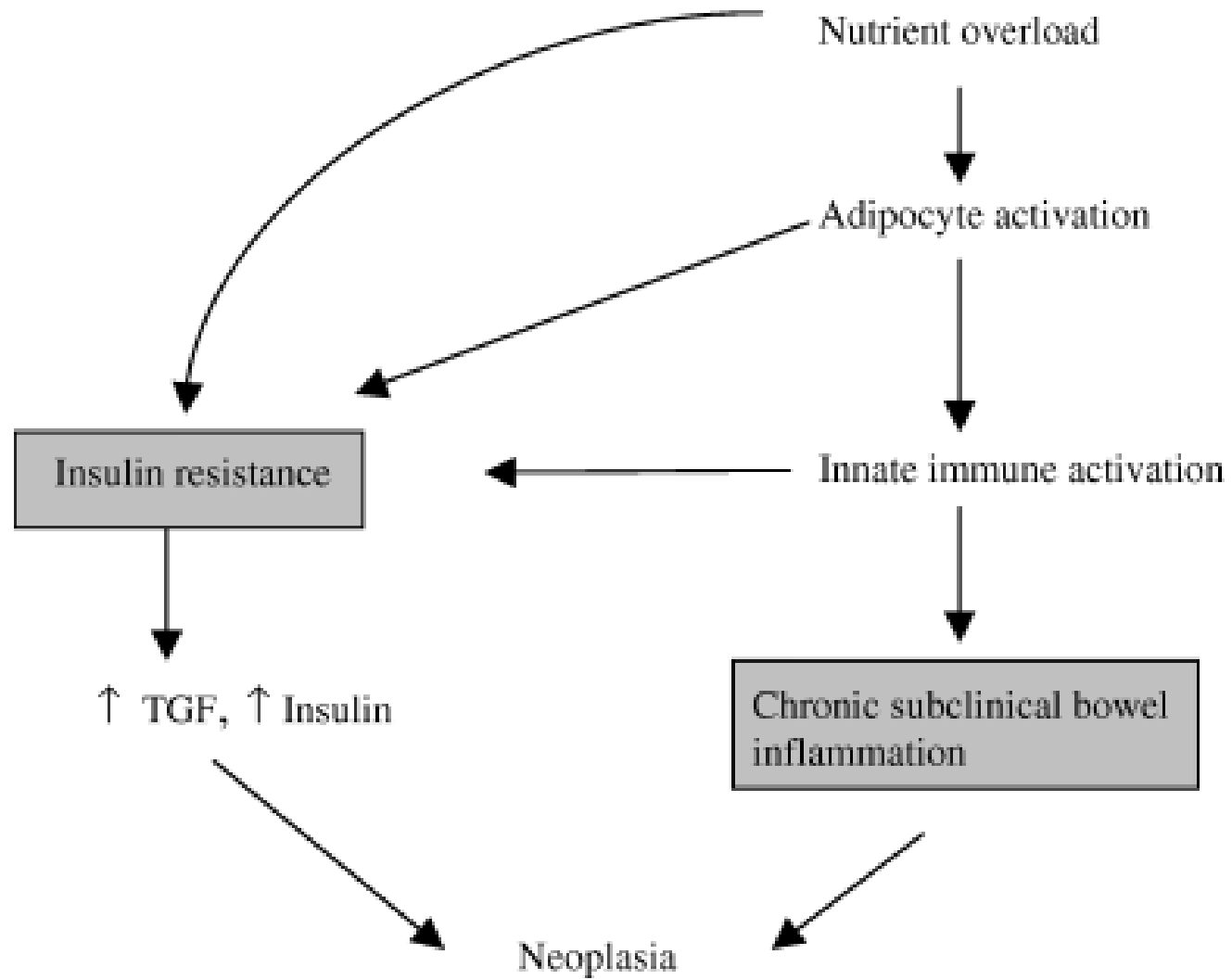
Weimers P, Munkholm P. The Natural History of IBD: Lessons Learned. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2018;16(1):101–111. doi:10.1007/s11938-018-0173-3

Vztahy mezi zánětem a rakovinou



Vztahy mezi zánětem a rakovinou





John BJ, 2006

Děkuji vám za pozornost



M U N I

M E D