

Zápal a mikrobióm

Flavobiotiká, ktoré menia mikrobióm, regenerujú črevnú bariéru a aktivujú imunitný systém

KLINICKÁ ŠTÚDIA

- 12-týždňová
- paralelná
- randomizovaná
- dvojito zaslepená
- placebom kontrolovaná
- na súbore 50 pacientov

V roku 2019 sa uskutočnila klinická štúdia s dennou dávkou 500 mg Flavobiotika, aby sa vyhodnotil prínos pre zloženie črevného mikrobiómu. Výsledky ukázali významnú zmenu v zložení mastných kyselín s krátkym reťazcom (SCFA). Ide o priamy vplyv zmeny zloženia črevného mikrobiómu. Okrem toho sa preukázal silný trend k zníženiu fekálneho kalprotektínu, ktorý preukázal imunomoduláciu. Oba výsledky posilňujú hypotézu, že citrusové polyfenolové zlúčeniny sú schopné modulovať zloženie a funkciu črevnej mikrobioty, čím podporujú zdravie čriev a hostiteľa prostredníctvom svojich protizápalových účinkov.

Flavobiotikum: hesperidín+naringín

Flavobiotikum v tejto štúdii je z citrusových plodov pomaranča a grapefruitu. Obsahuje **špecificky aktívne flavonoidy**, prostredníctvom ktorých priamo využíva potenciál črevného mikrobiómu a **zlepšuje funkciu črevnej bariéry**. Je špeciálne navrhnuté, aby pozitívne podporovalo **činnosť imunitného systému**.



Úvod

Rozvinuté krajiny úspešne bojujú s infekčnými chorobami, avšak prevalencia metabolických, kardiovaskulárnych a autoimunitných chorôb rastie (1). Nárast zápalových a autoimunitných ochorení súvisí so zmenenou „západnou“ stravou, čo je dôležitý faktor ovplyvňujúci črevný ekosystém, ktorý môže byť veľmi dôležitý pri rozvoji ľudských chorôb. Nedávne údaje naznačujú, že rôzne polyfenolové zlúčeniny, pochádzajúce napríklad z citrusov, sú schopné modulovať štruktúru a funkciu črevného mikrobiómu, čím priaznivo ovplyvňujú zdravie čriev (2).

Flavobiotikum je extrahované z citrusových plodov s vynikajúcou stabilitou a s vysokou koncentráciou dvoch základných flavonoidov:

hesperidínu a naringínu.

Výhody Flavobiotika boli hodnotené v klinickej štúdií, ktorá preukázala dvojité pôsobenie zložky:

1. Priamo účinkujú aktívne flavonoidy v črevnom lumene tým, že **chránia a výrazne zlepšujú funkciu črevnej bariéry.**

2. Aktivujú imunitný systém a znižujú zápal čreva s pozitívnou zmenou zloženia mikrobiómu: vo výsledku sa **zvýšila hladina butyrátu** ($P = 0,031$) a **znížila sa hladina kalprotektínu**, čo naznačuje nižšie zaťaženie patogénmi.

Ciele

Primárnym cieľom klinickej štúdie bolo preskúmať účinok 12 týždňovej suplementácie Flavobiotika na črevný ekosystém a na hladiny kalprotektínu u jedincov s nadváhou a nevyváženým lipidovým profilom. Keďže účastníci mali nadváhu, pravdepodobne sa u nich prejavila dysbióza na úrovni mikrobiómu a nízky chronický zápal v čreve.

Metodika

12-týždňová randomizovaná, paralelná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia bola navrhnutá tak, aby skúmala účinky dennej dávky 500 mg Flavobiotika na zloženie črevného mikrobiómu a hladiny kalprotektínu. Štúdia sa uskutočnila na skupine 50 subjektov s nadváhou, a teda so zmenenou mikrobiotou (tabuľka 1). Každý subjekt absolvoval tri testovacie dni. Po celonočnom hladovaní odobrali subjektom vzorku stolice v prvý a posledný testovací deň. Počas všetkých troch testovacích dní sa meral krvný tlak.

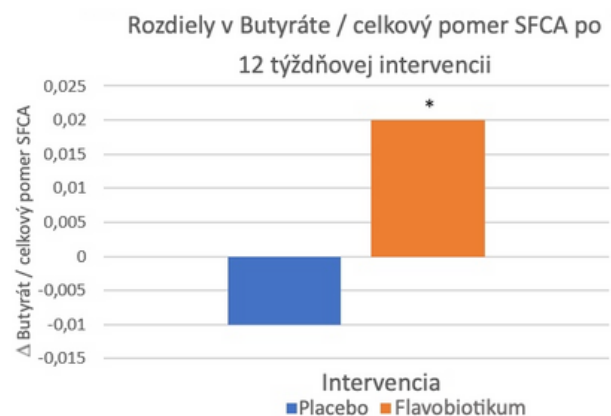
	Celkový súbor (n = 50)	Placebo (n = 27)	Flavobiotikum (n = 23)
Vek	51 ± 13	50 ± 13	52 ± 11
Pohlavie	18/32	9/14	9/18
WHR index	0.93 ± 0.07	0.91 ± 0.07	0.94 ± 0.07
BMI, kg/m ²	30.8 ± 3.8	31.4 ± 4.2	30.0 ± 3.2

Tabuľka 1. Základná charakteristika účastníkov štúdie

Výsledky

1) Mastné kyseliny s krátkym reťazcom

Po 12 týždňoch denného príjmu Flavobiotika sa podiel butyrátu na celkovom SCFA významne zvýšil ($P = 0,031$) (obrázok 1).

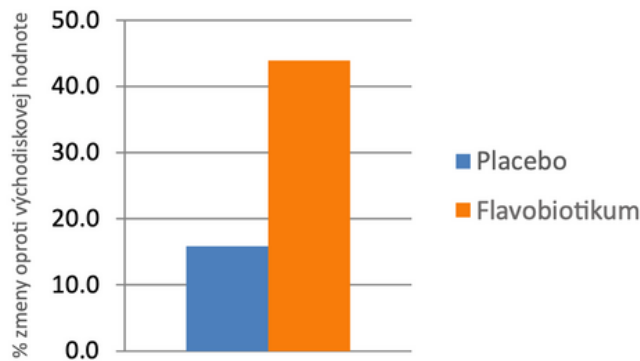


Obrázok 1. Rozdiel v pomere Butyrátu / mastných kyselín s krátkym reťazcom

Okrem toho sa pomer butyrátu k acetátu významne zvýšil v skupine Flavobiotika v porovnaní so skupinou s placebom ($P = 0,020$).

2) Zmeny v mikrobióme

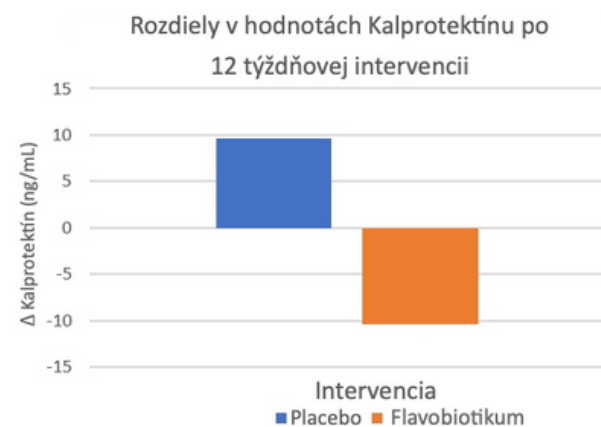
Po 12-týždňovej intervencii medzi skupinami Flavobiotika a placebom sa pozoroval nárast butyrát-produkujúceho klástra ***Clostridium cluster XIVa*** so zmenou oproti východiskovej hodnote o 43,9 % v intervencii v porovnaní s 15,9 % v skupine s placebom. (Obrázok 2).



Obrázok 2. Relatívne rozdiely v množstve *Clostridium* klastra XIVa (% zmeny oproti východiskovej hodnote) medzi placebom a Flavobiotikum po 12 týždňoch.

3) Hladiny kalprotektínu

Po 12 týždňoch dennej suplementácie Flavobiotikom sa ukázalo silné zníženie fekálneho kalprotektínu v porovnaní so skupinou s placebom ($P = 0,058$) (obrázok 3). Toto zníženie odráža zníženie záťaže patogénmi v čreve.



Obrázok 3. Rozdiely v hodnotách kalprotektínu

IN-VITRO ŠTÚDIE

Ciele

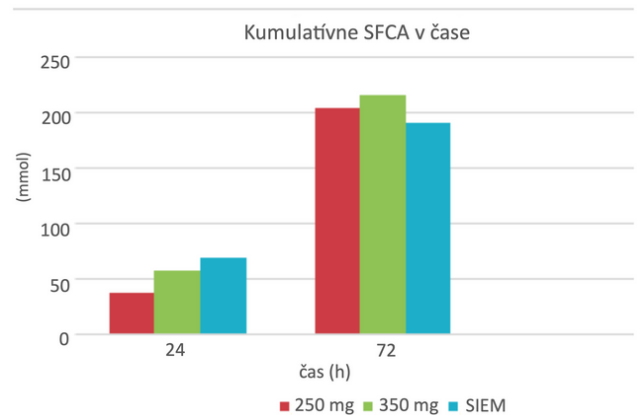
Cielom in vitro štúdie bolo pozorovať okamžitý účinok Flavobiotika pri nižších dávkach v modeli TIM-2. Model TIM-2 je dobre overený *in-vitro* model hrubého čreva.

V tomto kontrolovanom experimente boli dve rôzne dávky (250 mg a 350 mg) Flavobiotika podávané počas 72 hodín intestinálnemu modelu TIM-2 obsahujúceho reprezentatívnu vzorku ľudskej mikrobioty od 6 zdravých a starších dobrovoľníkov.

Výsledky

1) Účinok na mastné kys. s krátkym reťazcom

Po dennom príjme Flavobiotika počas 72 hodín sa pozoroval nárast SCFA v priebehu času. Dávka 350 mg spôsobila najväčšie zvýšenie (obrázok 4).



Obrázok 4. Efekt na celkové kyseliny s krátkym reťazcom - SFCA

2) Rozdiel v butyráte, acetáte a propionáte

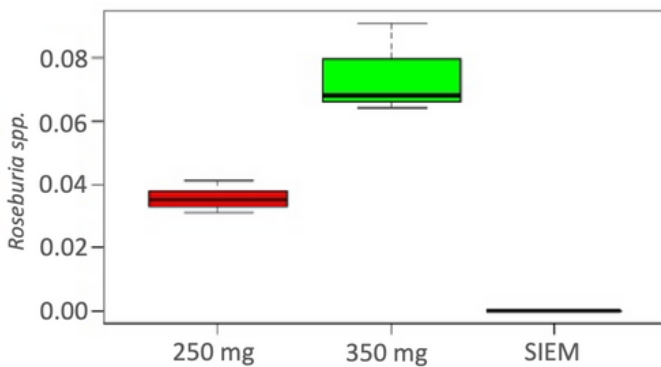
Po 12 týždňoch denného príjmu Flavobiotika bol v priebehu času pozorovaný nárast butyrátu, acetátu a propionátu, pričom acetát vykazoval najväčší kvantitatívny nárast v porovnaní s kontrolou.

Butyrát a propionát regulujú imunitný systém a sú tiež dôležitým modulátorom sýtosti.

Acetát hrá dôležitú úlohu pri potláčaní chuti do jedla tým, že stimuluje uvoľňovanie hormónov sýtosti PYY a GLP-1.

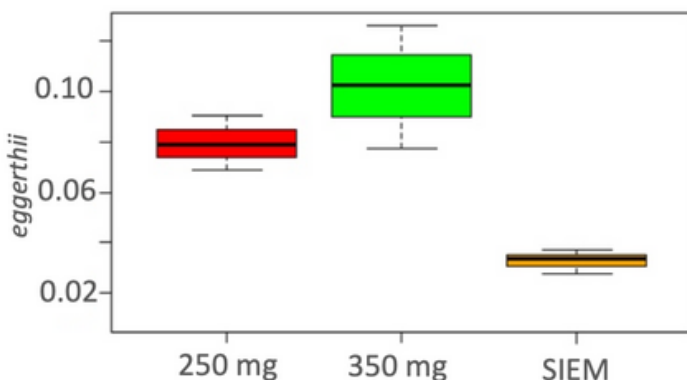
3) Účinok na zloženie mikrobioty

Roseburia spp. je člen klastra Clostridium IVa a je to butyrát produkujúci bakteriálny kmeň, ktorý je spojený s redukciou hmotnosti a znížením inzulínovej rezistencie (prediabetes). Po dennom príjme Flavobiotika počas 12 týždňov bolo pozorované významné zvýšenie *Roseburia spp.* v mikrobióme (obrázok 5).



Obrázok 5. Efekt na *Roseburia spp.*

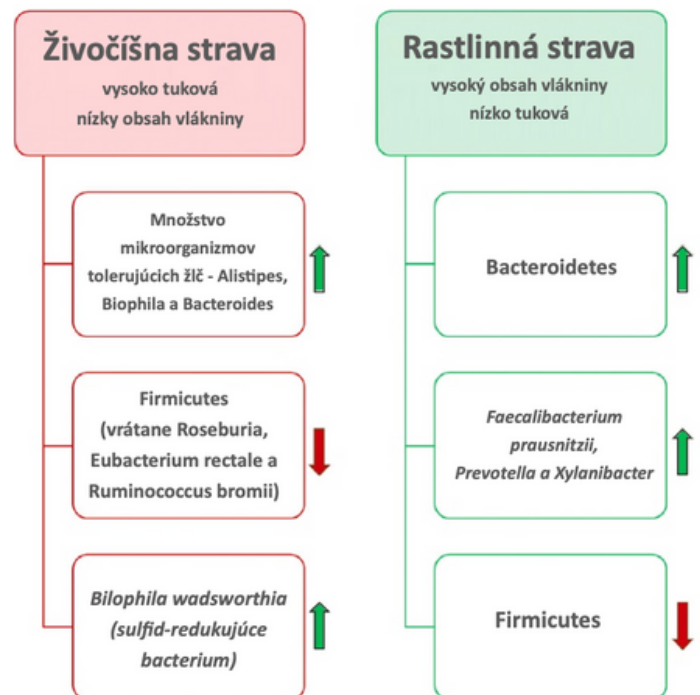
B. eggerthii je druh v rámci kmeňa bacteroidetes, presnejšie kmeň *bacteroides fragilis*, ktorý hrá úlohu pri produkcii acetátu a prevencii črevných zápalov. Ako je znázornené na obrázku nižšie, po dennom príjme Flavobiotika došlo k významnému zvýšeniu *B. eggerthii* v mikrobióme (obrázok 6).



Obrázok 6. Efekt na *B. eggerthii*

4) Zmena mikrobiómu na podobný, ako pozorujeme pri rastlinnej strave

Na kmeňovej úrovni viedla intervencia s Flavobiotikom k relatívnemu zvýšeniu Bacteroidetes a relatívnemu zníženiu Firmicutes. Takýto posun v pomere Bacteroidetes / Firmicutes je často spojený s rastlinnou stravou, ktorá má zvyčajne vysoký obsah vlákniny a nízky obsah tuku. Podobne nárast *Roseburia spp.* obracia trend, ktorý zvyčajne pozorujeme pri živočíšnej strave.



Obrázok 7. Typické zvýšenia a zníženia v mikrobiote pri živočíšnej a rastlinnej strave. Od: Kumar et al, Výživa a zdravé starnutie (2016)

VPLYV NA IMUNITNÝ SYSTÉM

V hrubom čreve sídli viac ako 80 % imunitných buniek a je jediným najväčším orgánom s priamou funkciou v našom imunitnom systéme.

Flavobiotikum uplatňuje svoje pozitívne účinky práve v tejto dôležitej časti nášho imunitného systému viacerými spôsobmi:

1) Sprostredkováva zmenu mikrobioty

In-vitro štúdie ukazujú, že Flavobiotikum môže významne modulovať črevnú mikrobiotu.

Ovplyvňuje rast špecifických bakteriálnych skupín, najmä ***Clostridium klaster XIVa***, schopných poskytovať zdravotné benefity prostredníctvom produkcie SCFA (napr. butyrát, acetát, propionát).

2) Zlepšuje funkcie črevnej bariéry

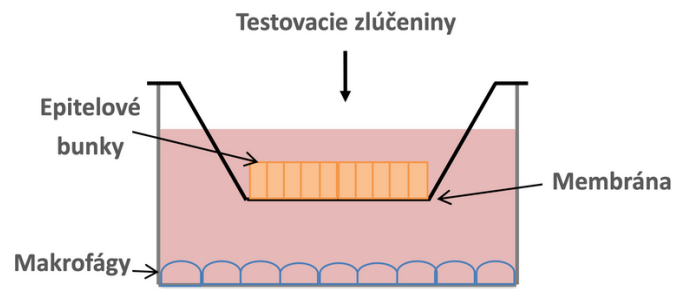
In vitro pokusy ukázali, že butyrát znižuje permeabilitu a zlepšuje funkciu črevnej bariéry (merané ako transepiteliálna rezistencia). Špecificky butyrát sprostredkováva tvorbu proteínov tesných spojení (tight junctions), ako sú kladúny a okludíny, prostredníctvom AMPK.

Tvorba proteínov tesných spojení je dynamický proces, ktorý je rozhodujúci pri vytváraní a udržiavaní funkcie črevnej bariéry.

3) Znižuje zápal čriev

Ako sa ukázalo v prvej klinickej štúdii, kalprotektín – klinický marker zápalu čriev – sa znížil v dôsledku konzumácie Flavobiotika.

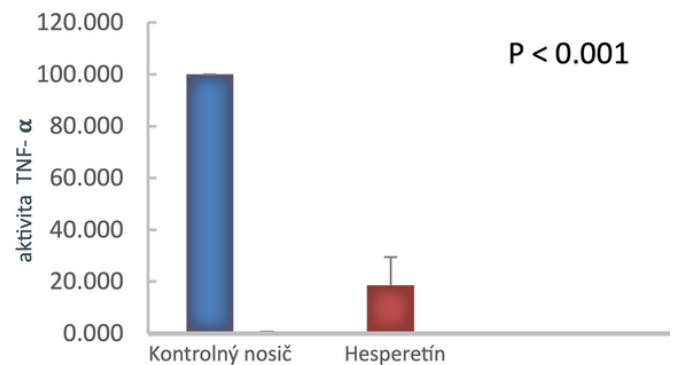
V spolupráci s Maastrichtskou univerzitou sa uskutočnila mechanistická štúdia na inovatívnom 2-rozmernom *in-vitro* modeli bunkových línií Caco2 kombinovaných s makrofágmi stimulovanými LPS (obrázok 8).



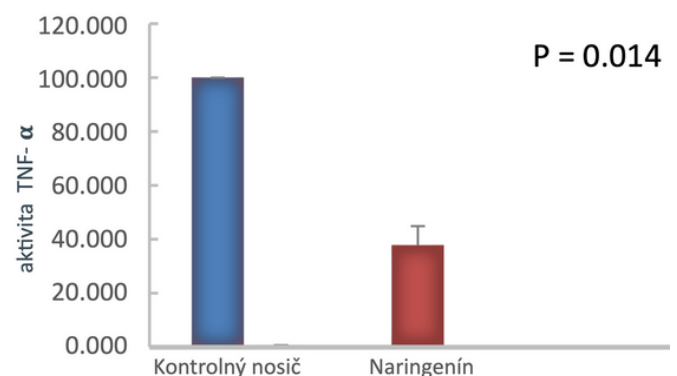
Obrázok 8. Spoločná kultivácia Caco2 a makrofágov

Účelom štúdie bolo zistiť, či špecifické metabolity flavonoidov vo Flavobiotiku majú vplyv na mediátory zápalových reakcií, ako je TNF- α .

Hesperetín a **naringenín**, oba priame metabolity Flavobiotika, majú priamy a významný vplyv na uvoľňovanie TNF- α . Znížením uvoľňovania TNF- α možno pôsobiť proti chronickému zápalu nízkeho stupňa v čreve (obrázok 9 a 10).



Obrázok 9. Účinok hesperetínu na aktivitu TNF- α



Obrázok 10. Účinok naringenínu na aktivitu TNF- α .

Záver

Flavobiotikum podporuje zdravie čriev a hostiteľa svojimi protizápalovými účinkami v dôsledku jeho schopnosti modulovať zloženie črevného mikrobiómu. Významný posun od acetátu k zdraviu prospešnému butyrátu a výrazné zvýšenie podielu butyrátu na celkovom SCFA sú výsledkom zmeneného zloženia mikrobiómu.

Butyrát pozitívne ovplyvňuje funkciu črevnej bariéry a znižuje zápal čriev, čo sa odráža v nižších hladinách kalprotektínu. Preto je Flavobiotikum prvotriednym prostriedkom pre posilnenie črevnej bariéry a zvýšenie imunity.

Referencie

1) Manzel A, Muller DN, Hafler DA, Erdman SE, Linker RA, Kleinewietfeld M. Role of “Western diet” in inflammatory autoimmune diseases. *Current allergy and asthma reports*. 2014;14(1):404.

2) Romier B, Schneider YJ, Larondelle Y, During A. Dietary polyphenols can modulate the intestinal inflammatory response. *Nutr Rev*. 2009;67(7):363-78.

3) Guinane CM, Cotter PD. Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: understanding a hidden metabolic organ. *Therapeutic advances in gastroenterology*. 2013;6(4):295-308.

4) Canani RB, Costanzo MD, Leone L, Pedata M, Meli R, Calignano A. Potential beneficial effects of butyrate in intestinal and extraintestinal diseases. *World Journal of Gastroenterology : WJG*. 2011;17(12):1519-28.

5) Stevens Y, Rymenant EV, Grootaert C, Camp JV, Possemiers S, Masclee A, et al. The Intestinal Fate of Citrus Flavanones and Their Effects on Gastrointestinal Health. *Nutrients*. 2019;11(7):1464.

6) Wang, Xiaozhen, Xican Li, and Dongfeng Chen. 2011. “Evaluation of Antioxidant Activity of Isoferulic Acid in Vitro.” *Natural product communications* 6(9):1285–88. Retrieved December 13, 2017 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21941899>).

Flavobiotikum

- + obnovuje a výrazne zlepšuje funkciu **črevnej bariéry**
- + **rozvíja mikrobióm** o probiotické baktérie, ktoré sa nedajú vyrobiť
- + aktivuje a reguluje **imunitu**
- + silnejší **antioxidant** ako vitamín C
- + zastavuje **zápalové procesy**

Tieto informácie neboli vyhodnotené Úradom verejného zdravotníctva SR. Ani informácie, ani žiadne uvedené vzorce nie sú určené na diagnostiku, liečbu, liečenie alebo prevenciu akejkoľvek choroby.