



УДРУЖЕЊЕ
НЕФРОЛОГА
СРБИЈЕ

Digestivni sistem kao izvor hronične inflamacije

Mitrović M¹, Janković A¹, Popović J¹, Janjušević A², Dimković N¹.

¹KBC Zvezdara- Kliničko odeljenje za nefrologiju i metaboličke poremećaje sa dijalizom "Prof dr Vasilije Jovanović"

²Institut za virusologiju, serume i vakcine- Torlak

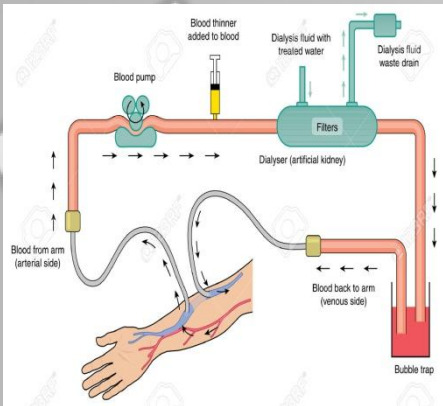
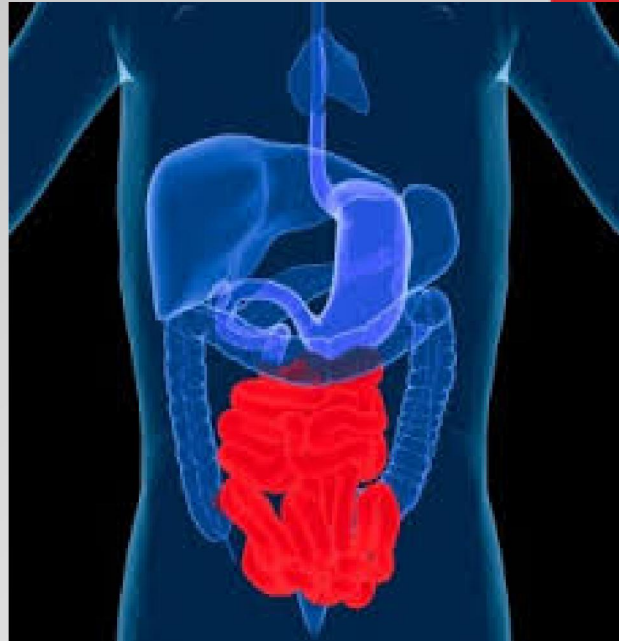
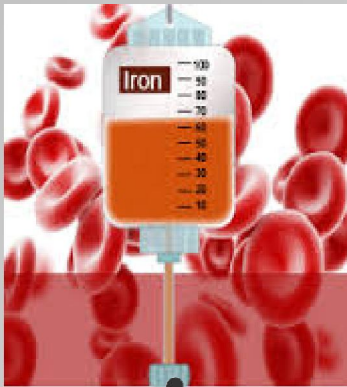
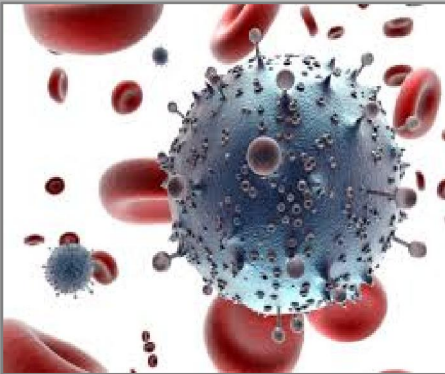


HBI ↔ KV morbiditet

- Bolesnici sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom imaju značajno povišen rizik kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti
- Tradicionalni KV faktori rizika - DM, HTA, HLP, pušenje *(zastupljeniji u HBI populaciji)*
- Netradicionalni KV faktori rizika- **INFLAMACIJA**, endotelna disfunkcija, arterijska rezistencija



Inflamacija

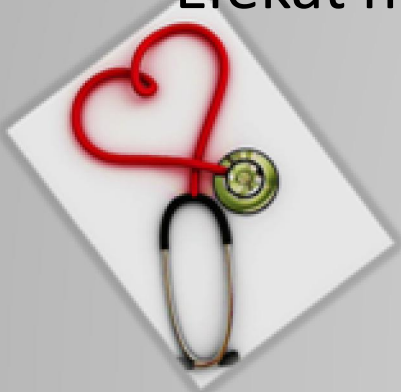


INFLAMACIJA



Posledice

- Oksidativni stres
- Poremećen metabolizam kalcijuma i fosfora
- “Protein-energy wasting”
- Efekat na aterosklerozu i kardiovaskularni morbiditet



BOOM!

Autizam

Astma

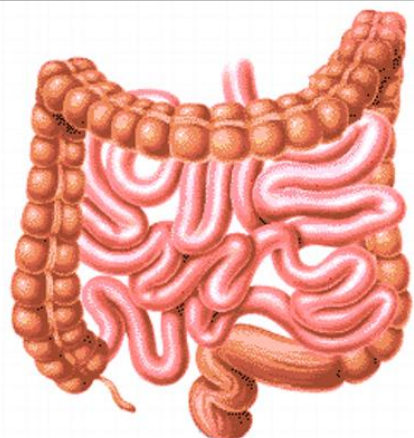
DM

Gojaznost

HBI

Ekcem

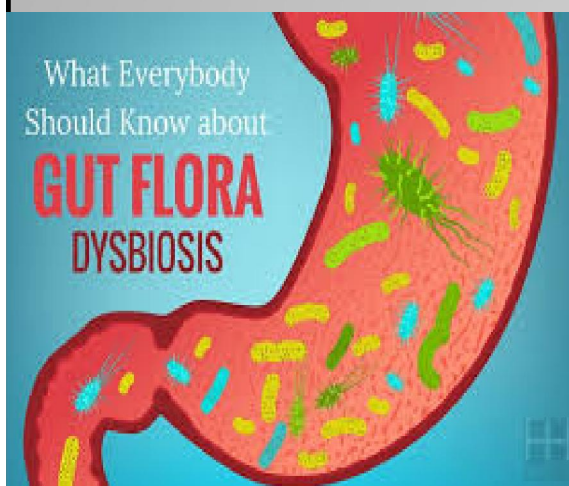
Ateroskleroza



GIT kao potcenjeni izvor inflamacije

-naše iskustvo-

- Jun 2016.
- Uzorci stolice 169 bolesnika na HD u cilju procene VRE kliconostva
- Kod 63 (37%) bolesnika konstatovano postojanje disbioze
- Disbioza- izolacija *Enterococcus spp* ili *Clostridium spp* uz dominaciju *Bacteroides spp*



Karakteristike HD bolesnika sa izmenjenom crevnom florom -demografski podaci-

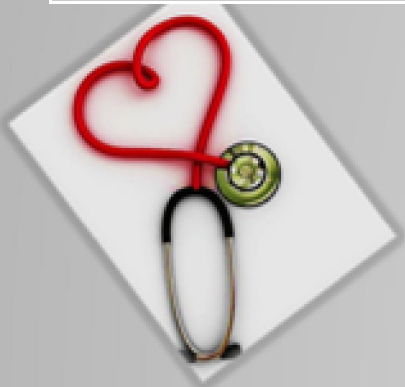
Disbioza	+	-	p
N	63	106	
Starost	64.2±17.2	62.5±19.4	>0.05
M. pol (%)	52%	58%	>0.05
Dijal.staž (m)	68.4±35.6	61.2±32.5	>0.05

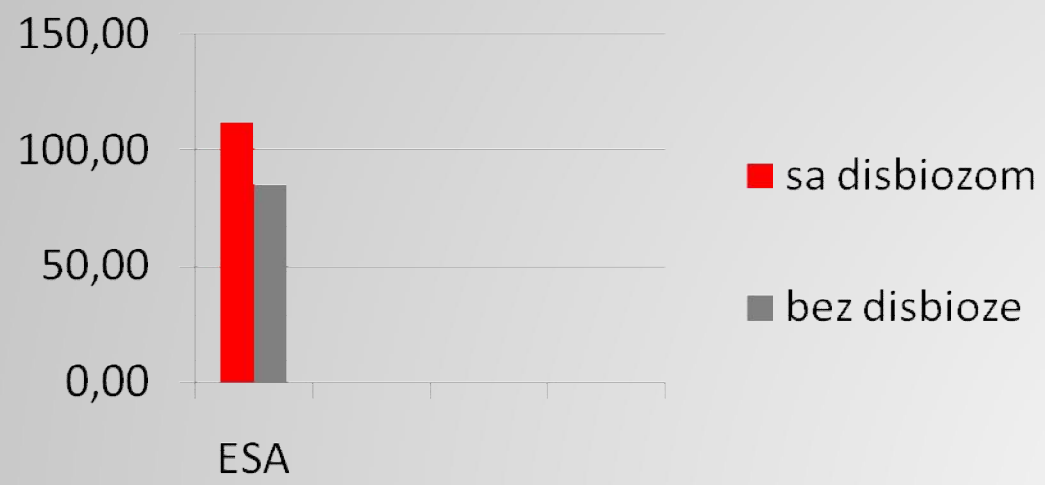
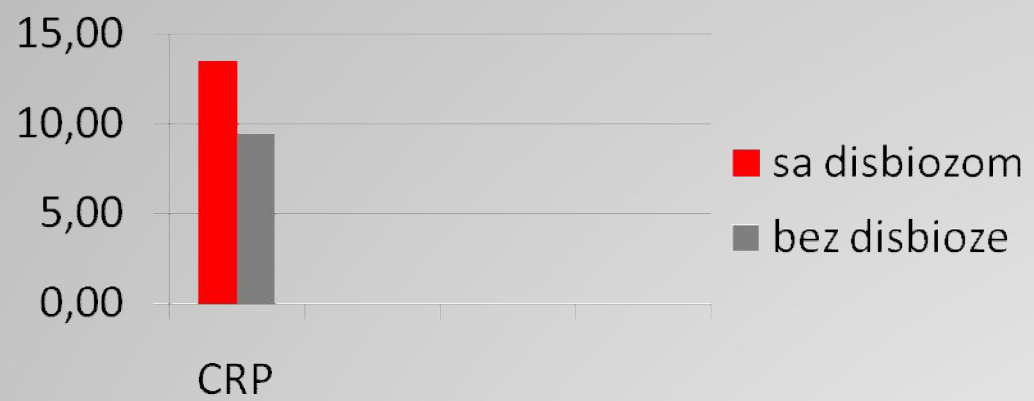


Karakteristike HD bolesnika sa disbiozom

-lab parametri-

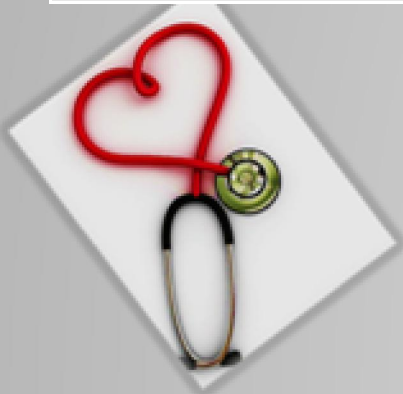
Disbioza	+	-	P
CRP	13.5±4.3	9.4±5.7	0.055
Hgb	9.6±1.1	10.5±1.2	0.071
ESA (ij/kg)	112±39	85±42	0.041
Alb	36.2±5.1	35.4±4.7	>0.05
Fe	12.2±2.3	13.4±2.5	>0.05
Feritin	193.2±36.3	212.2±40.1	>0.05
PTH	232±83	248±78	>0.05





Komorbiditeti HD bolesnika sa disbiozom

Disbioza	+	-	P
DM (%)	19%	33%	0.047
CVI (%)	6.3%	7.5%	>0.05
AKS (%)	7.9%	9.4%	>0.05
Venski kateter (%)	11.1%	15.3%	>0.05
Hosp 6 mes (%)	19.04%	17.9%	>0.05
Antibiotici 6 mes (%)	22.2%	19.8%	>0.05



Zastupljenost gastrointestinalnih simptoma kod bolesnika sa i bez disbioze (GSRS)

Disbioza	+	-	P
Refluks	66.1%	62.1%	>0.05
Indigestija	61.1%	59%	>0.05
Bol	56.4%	58.3%	>0.05
Zatvor	85.3%	78.1%	0.06
Dijarea	31.5%	39.3%	>0.05



Intenzitet gastrointestinalnih simptoma kod bolesnika sa i bez disbioze (GSRs)

Disbioza	+	-	P
Refluks	1.6±0.8	1.8±1	>0.05
Indigestija	2.1±1.2	2±1.3	>0.05
Bol	0.6±0.5	0.4±0.2	>0.05
Zatvor	2.3±0.8	1.4±0.5	0.042
Dijareja	0.5±0.4	0.6±0.4	>0.05



??? Objašnjenje ???

Nedostaci

- Bez značajnog follow up-a
- Bez kvantifikacije broja bakterija
- Bez poređenja sa zdravom populacijom
- Dobra inicijalna kapisla za buduća istraživanja



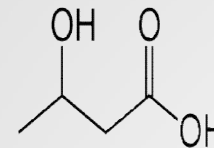
Data Interpretation

Značaj mikrobiota

- Esencijalan i potcenjen značaj u regulaciji lokalnog i sistemskog imuniteta (T i NK ćelija)
- Sinteza vit K, konjugacija žučnih soli, degradacija celuloze
- U zdravoj populaciji 90% flore Firmicutes spp i Bacteroides spp u 2:1 odnosu



> 100 triliona bakterija



Intestinalna flora kod bolesnika sa HBI

- Dominacija bakterija koje poseduju ureazu
- *Enterococcus spp*, *E. coli*, *Clostridium spp*,
Fecalibacterium, *Ruminococcae*
- *Bacteroides spp* : *Firmicutes spp* – 2:1
- Specifičnost flore kod DM



Simenhoff et al. Nephron 1978; 22:63-8

Intestinalna flora kod bolesnika sa HBI

- Dijeta siromašna K⁺= dijeta siromašna biljnim vlaknima
- Dijeta siromašna P= dijeta siromašna probiotskim kulturama iz mleka
- Urea ↑ Acidoza
- Učestala upotreba antibiotika
- Usporen tranzit kroz debelo crevo



Hipo K, Hipo P dijeta

Urea u serumu

Izmenjena crevna flora

NH₄OH

Uremijski toksini

Influks Le

Progresija bubrežne slabosti

Raspad tesnih veza

Endotoksini bakterije u sistemske cirkulaciji

Kardiovaskularni morbiditet

Sistemska inflamacija

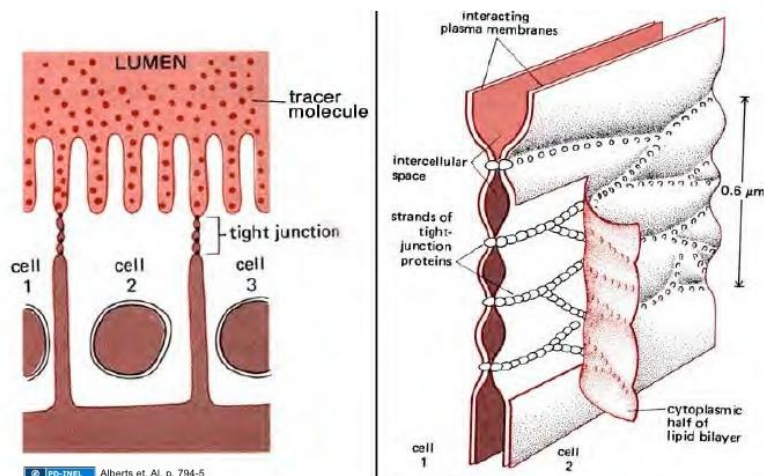
Crevna epitelijalna barijera

- Uremijski toksini + NH₄OH + TGFβ



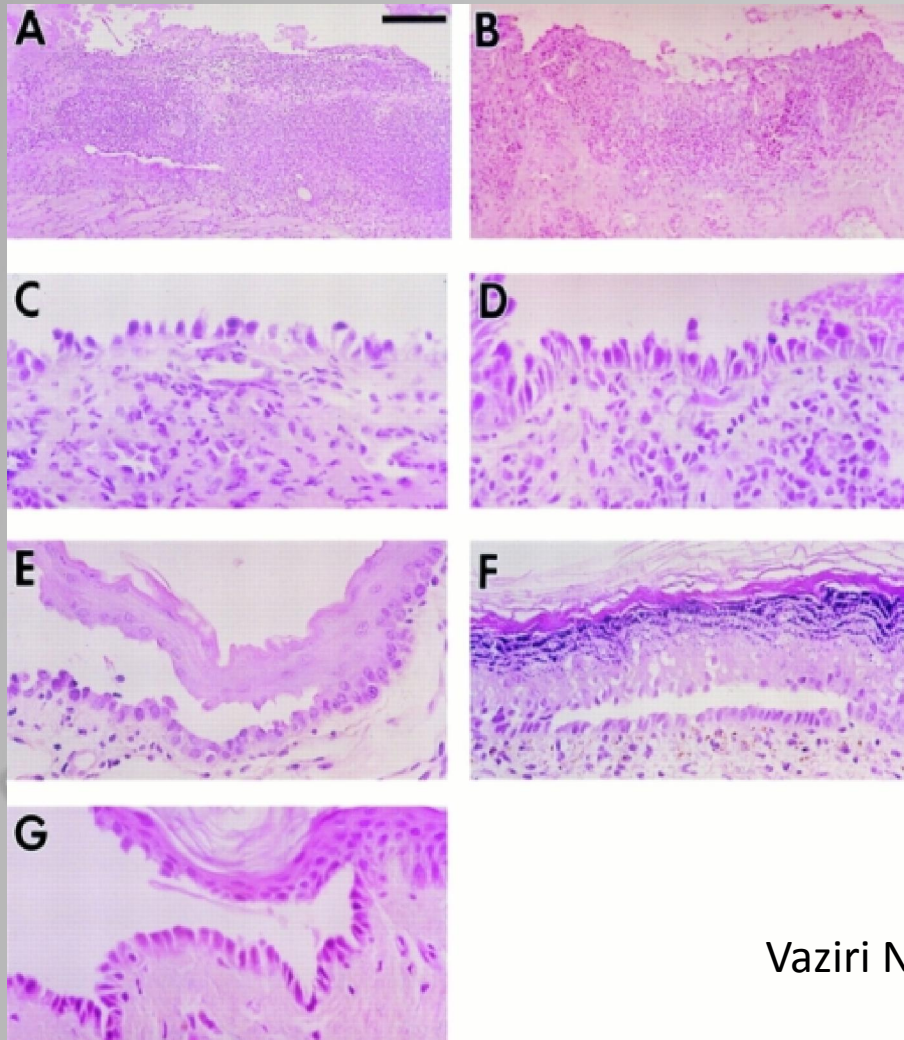
retrakcija kadherina, okludina i kladina 1

Zonula occludens (tight junction)



značaj NRF2 molekula?

Sluznica GIT-a bolesnika sa HBI



- A – oralna sluznica
- B-jednjak
- C+D- gastroduodenum
- E- tanko crevo
- F+G debelo crevo i analni kanal

Propustljivost crevne sluznice “leaky gut”

- Nalaz bakterija u autopsijskim celijačnim limfnim žlezdama
- Nalaz endotoksina i D-laktata u serumu
- Pozitivne DNA sekvence govore u prilog prisustva bakterija iz roda *Bacteroides* spp u serumu



Wang F et al. Nephrology 2012;17:33-8.

Značaj uremijskih toksina

- P-cresyl i indoxyl-sulfate
- Direktno utiču na oslobađanje $IL6$, $TGF\beta$ i pojačanu aktivnost glutathion peroksidaze
- Preko metabolita trimetilamin-N-oksida (TMAO) podstiče subendotelnu fibrozu naročito u krvnim sudovima bubrega



Rossi M et al. Arch Med Res 2014; 45: 309-17.

Terapijske mogućnosti

- Slobodniji unos hrane bogate biljnim vlaknima i mlečnih proizvoda uz intenziviranu primenu kalijum-vezujućih-rezina i vezivača fosfata
- Primena aktivnog uglja I vezivača uremijskih toksina
- Primena probiotika sa prebioticima
- Primena NRF2 aktivatora



Primena aktivnog uglja

- Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation, A Study of AST-120 For Evaluating Prevention of Progression in Chronic Kidney Disease (EPPIC-1), 2011.
- Intenziviranje gastrointestinalnih tegoba
- Neophodna primena veće količine tečnosti



Adsorpcija uremijskih toksina

- Sevelamer

Perianayagam MC et al. Am J Nephrol 2008; 28: 802-7.

- Atorvastatin

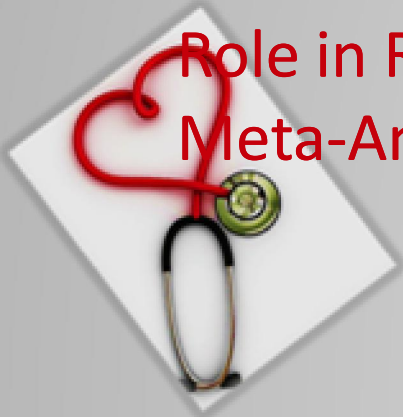
Abe M et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2008; 28: 871-7, 200



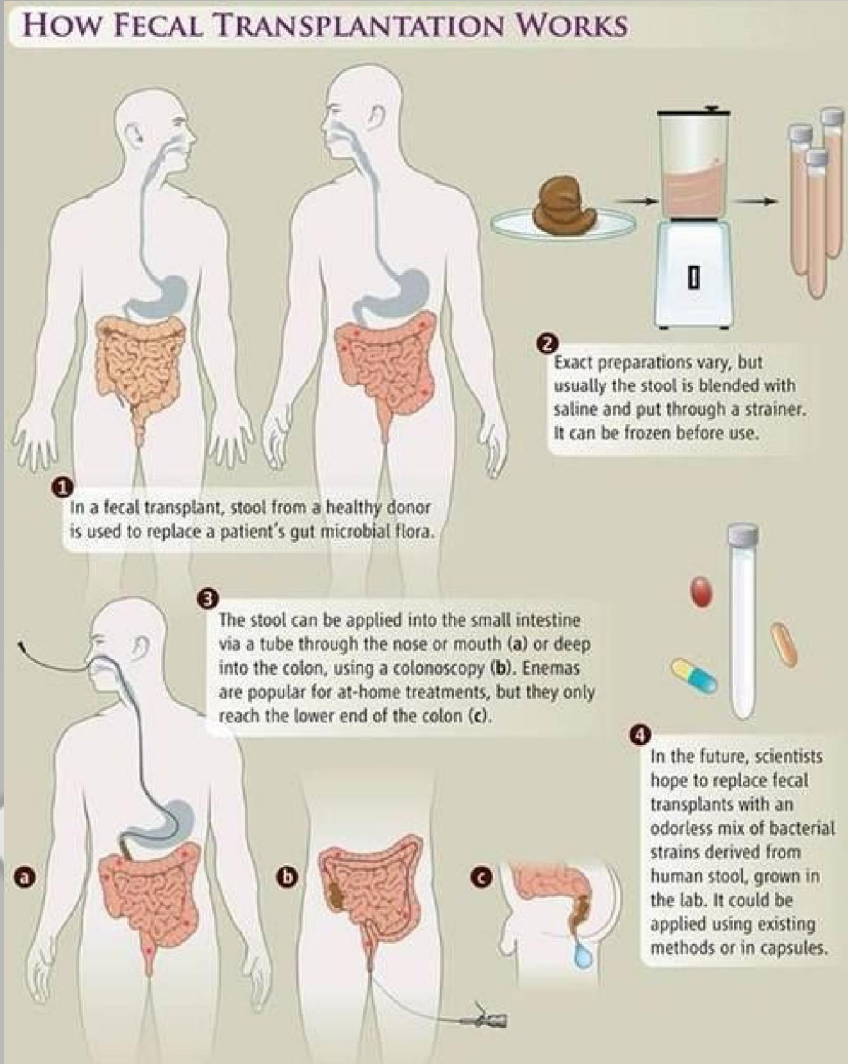
Primena sinbiotika



- Takayama K, Taki F et al.
- Primena Bifidobacteriuma i Lactobacilusa
- Promena u sastavu crevne flore u smislu smanjenja nivoa Bacteroides spp, te posledično smanjenje nivoa uremijskih toksina IS i PCS
- Rossi M et al. Pre-, Pro-, and Synbiotics: Do They Have a Role in Reducing Uremic Toxins? A Systematic Review and Meta-Analysis. Int J Nephrol 2012; 631-7.



Fekalna transplantacija



- Ograničena iskustva
 - CI difficile terapija
- Persky et al. Am J Gastroenterol 2000.
- Stolica zdravog pojedinca je bogata Firmicutes spp bakterijskim sojem i masnim kiselinama kratkog lanca

Primena Nrf2 aktivatora

- Lau WL et al: Role of Nrf2 dysfunction in uremia-associated intestinal inflammation and epithelial barrier disruption. Dig Dis Sci 2014.
- Studija na miševima
- Efikasnost DH404F supstance u smislu smanjenja nivoa zapaljenskih markera i pokazatelja oksidativnog stresa

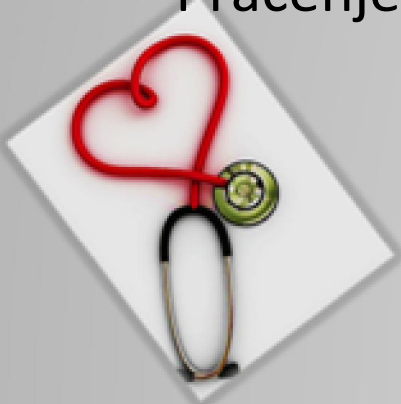




Ideja za buduća istraživanja!!!



- Cijna populacija- Bolesnici sa HBI gr IIIb i IV
- Na startu utvrditi eventualno postojanje disbioze (kultura stolice) i/ili prisustvo enterobakterijske DNK u serumu bolesnika PCR metodom kao i nivo uremijskih toksina
- Intervencija po tipu dvostruko slepe probe- probiotik (Bifidobacterium) + prebiotik (Inulin) ili placebo
- Trajanje 3 meseca uz terapiju po 2 nedelje mesečno
- Praćenje- 1) promena crevne flore
 - 2) promena nivoa PCS i IS
 - 3) mikroalbuminurija, hsCRP, Hgb, GFR
 - 4) pulse-wave, skor kalcifikacija, progresija ka TBI



Zaključak

- GIT- potcenjen izvor hronične inflamacije kod bolesnika na HD
- Specifičnosti crevne flore kod bolesnika sa HBI
- Značaj uremijskih toksina i “leaky gut”
- Primena sinbiotika može značajno promeniti perspektivu bolesnika sa HBI



Love Goes
Through
The
Stomach



HVALA!!!

