

Προβιοτικά, πρεβιοτικά, συμβιοτικά στις βρεφικές φόρμουλες.

Σύγχρονα δεδομένα και μελλοντικές προοπτικές

Α΄ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ Α.Π.Θ.

Γ.Ν.Θ. «ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ»

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: Καθ. Δημήτριος Ι. Ζαφειρίου

ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΒΟΡΕΙΟΥ ΕΛΛΑΔΟΣ

40^η Ενημερωτική Διημερίδα
& 1^η Νοσηλευτική Ημερίδα Α΄ Π/Δ



ΥΠΟ ΤΗΝ ΑΙΓΙΔΑ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΤΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ Α.Π.Θ.
ΥΠΟ ΤΗΝ ΑΙΓΙΔΑ ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ ΝΟΣΗΛΕΥΤΩΝ ΕΛΛΑΔΟΣ Ε.Ν.Ε.

15-16 Νοεμβρίου 2019

ΜΕΓΑΡΟ ΜΟΥΣΙΚΗΣ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ

Αγακίδης Χαράλαμπος

Επικ. Καθηγητής

Παιδιατρικής - Παιδιατρικής Γαστρεντερολογίας

Α΄ Παιδιατρική Κλινική Α.Π.Θ.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΜΑ ΟΜΙΛΙΑΣ

- ▶ Σύντομη γνωριμία με τη φυσιολογική χλωρίδα
- ▶ Ορισμοί και δράση προ-, πρε- και συμ-βιοτικών ρόλος
- ▶ Προ-, πρε- και συμ-βιοτικά στις βρεφικές φόρμουλες
- ▶ Κλινικά αποτελέσματα
- ▶ Νέες προοπτικές

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΧΛΩΡΙΔΑ

- ▶ Μικροοργανισμοί στο ανθρώπινο σώμα: Χ 10 των κυττάρων
- ▶ Γονίδια μικροοργανισμών: Χ 100 ανθρώπινα γονίδια
- ▶ Έχουν βρεθεί πάνω από 1000 είδη μικροοργανισμών σε ανθρώπινο πληθυσμό
- ▶ Κάθε άνθρωπος έχει τουλάχιστον 160 είδη μικροβίων και πάνω από 3 εκατομμύρια μικροβιακών γονιδίων

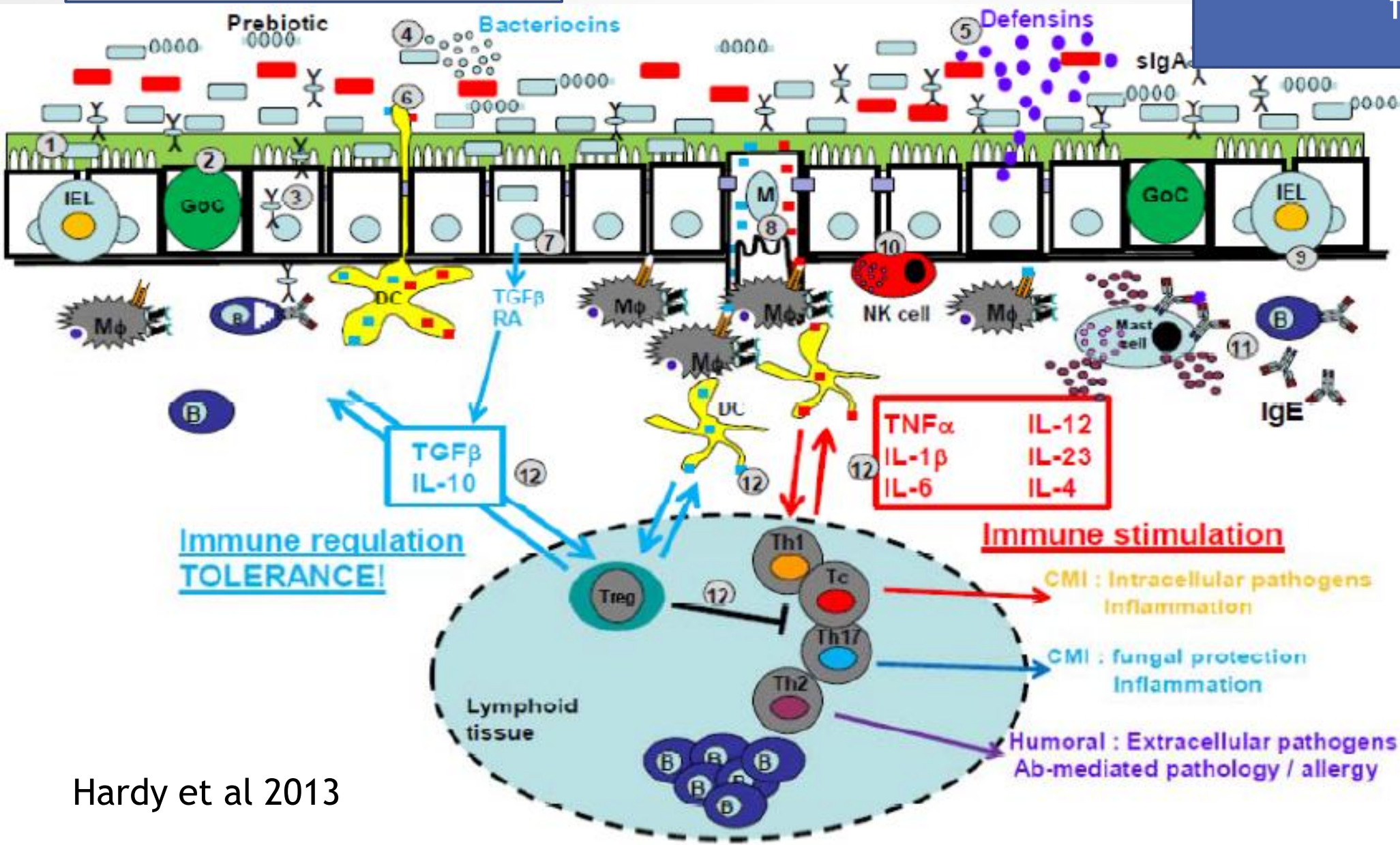
ΡΟΛΟΣ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΧΛΩΡΙΔΑΣ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ

- ✓ Ενίσχυση του εντερικού φραγμού
- ✓ Ανταγωνισμός στην προσκόλληση παθογόνων στον βλεννογόνο
- ✓ Ενίσχυση της βλέννης
- ✓ Παραγωγή αντιμικροβιακών πεπτιδίων
- ✓ Άμεση ανοσορρυθμιστική δράση
- ✓ Παραγωγή μεταβολιτών με ανοσολογικές ιδιότητες
- ✓ Αντιφλεγμονώδης δράση

Φυσιολογική χλωρίδα
προβιοτικά

παθογόνα

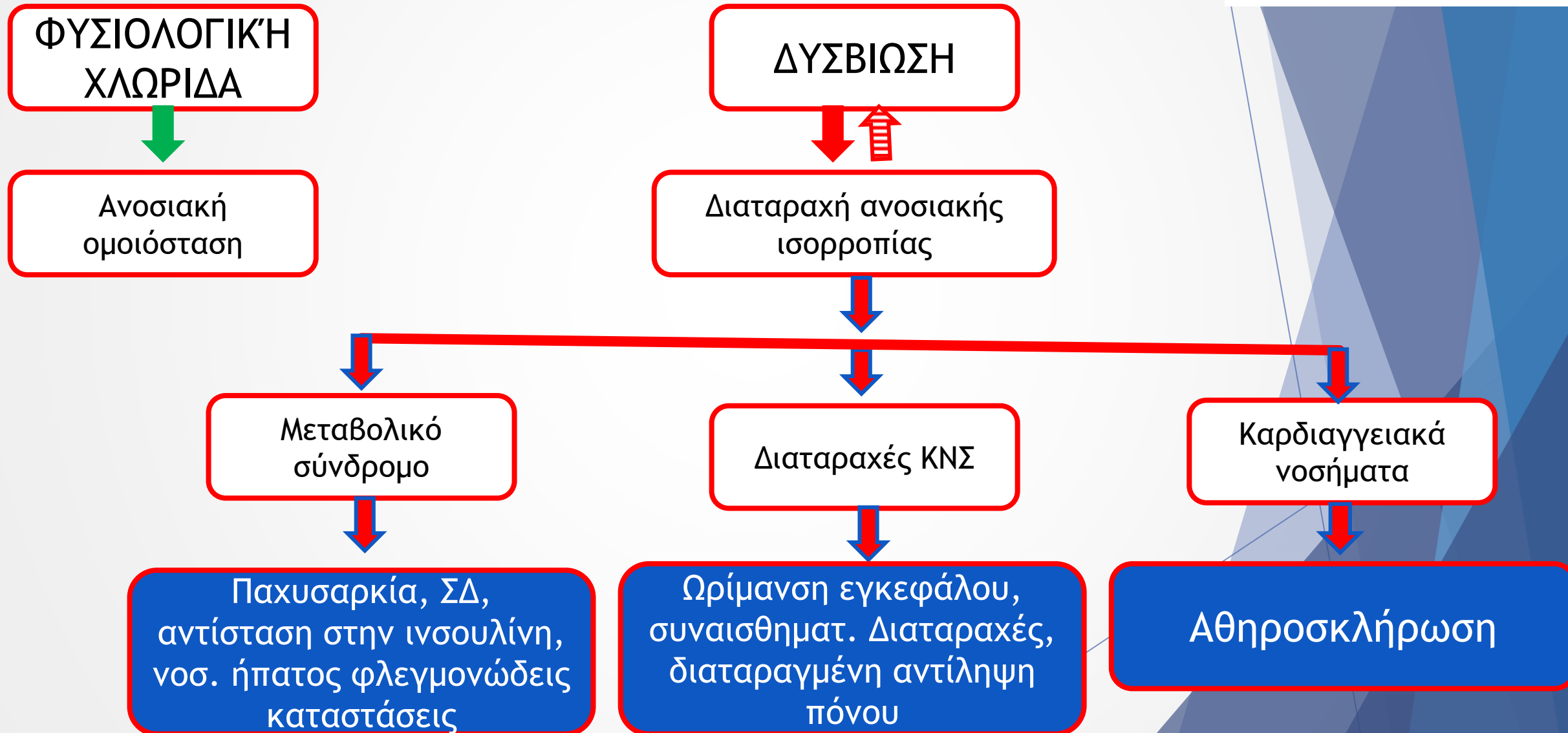
πρεβιοτικά



Hardy et al 2013

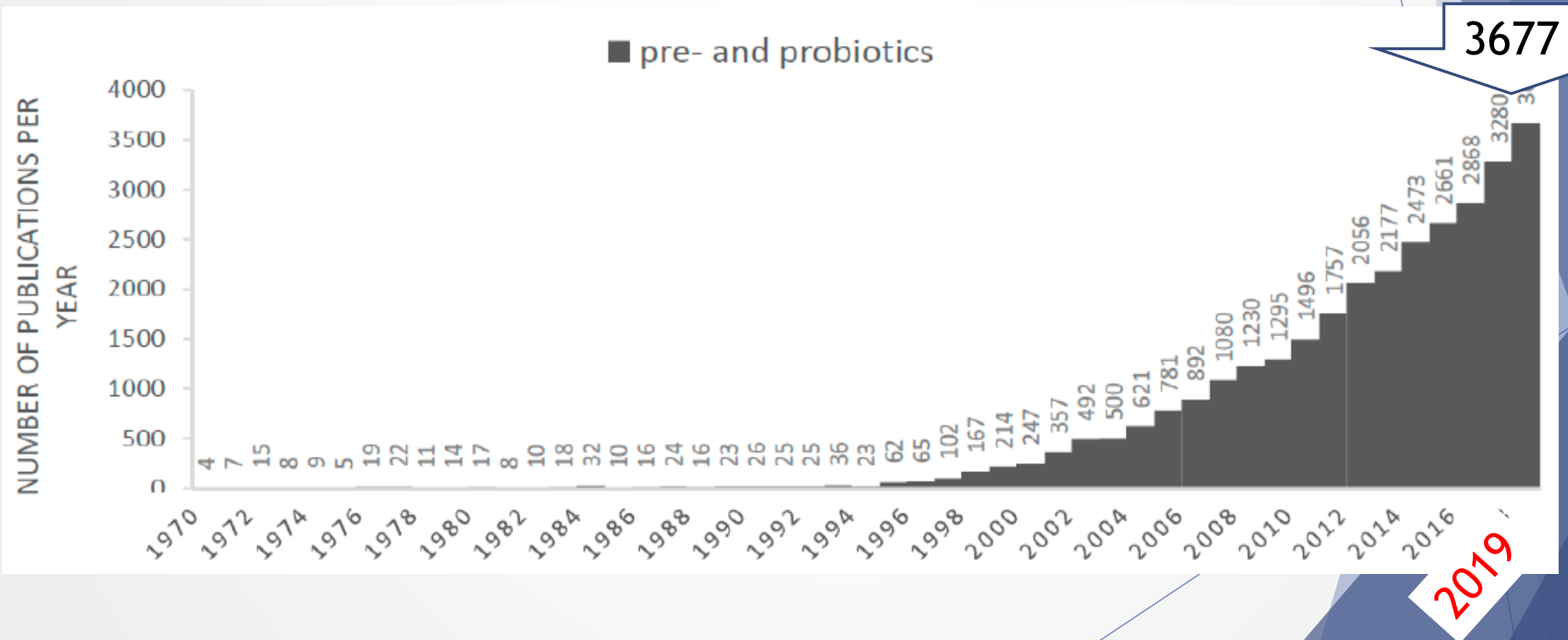
ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ ΕΓΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΧΛΩΡΙΔΑΣ (ΔΥΣΒΙΩΣΗ)

Hardy et al 2013



Αριθμός δημοσιεύσεων για προ-πρε-βιοτικά τα τελευταία 50 χρόνια

Wegh CAM 2019



ΠΡΟΒΙΟΤΙΚΑ

- ▶ 1954 - F. Vergin “Anti-und Probiotika”
- ▶ Ελληνικός όρος «προ+ βίος»: προαγωγή της ζωής
- ▶ Προβιοτικά: αυστηρά επιλεγμένα ΖΩΝΤΑ στελέχη μικροοργανισμών, τα οποία όταν χορηγούνται σε επαρκείς δόσεις προσφέρουν οφέλη υγείας στον ξενιστή
- ▶ Δράσεις φυσιολογικής χλωρίδας

Καταστάσεις ωφέλιμης δράσης των προβιοτικών

- ▶ Γαστρεντερικό: Ευερέθιστο έντερο, διάρροιες, ΦΝΕ, λοίμωξη από ελικοβακτηρίδιο
- ▶ Αλλεργία
- ▶ Παχυσαρκία, ΣΔ τύπου 2, μη αλκοολική λιπώδης διήθηση ήπατος
- ▶ Ανοσορρυθμιστική δράση
- ▶ Πρόληψη συγκεκριμένων κακοηθειών
- ▶ Οι δράσεις των προβιοτικών συνδέονται άμεσα με το είδος του μικροοργανισμού

Markowiak 2017



Review

Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health

► 2017

Paulina Markowiak * and Katarzyna Śliżewska *

Κριτήρια επιλογής προβιοτικών για βρεφικές φόρμουλες

Ασφάλεια

Safety

- Human or animal origin.
- ▪ Να μην έχει συνδεθεί με παθολογικές καταστάσεις
- ▪ Να μην φέρει γονίδια ανθεκτικότητας στα αντιβιοτικά
- Absence of genes responsible for antibiotic resistance localised in non-stable elements.
- Competitiveness with respect to the microbiota inhabiting the intestinal ecosystem.

Λειτουργικότητα

Functionality

- ▪ Επιβίωση στο περιβάλλον του εντέρου
- ▪ Ανοσο-τροποποιητική δράση
- ▪ Διατήρηση της δράσης τους σε διαφορετικές δόσεις
- survival rate in the gastrointestinal system.

Τεχνολογική
ευχρηστία

Technological
usability

- Easy production of high biomass amounts and high productivity of cultures
- ▪ Να επιβιώνουν και να διατηρούν τις ιδιότητές τους
- κατά την αποθήκευση και τη διαδικασία διανομής
- resistance to bacteriophages.

Προβιοτικά που χρησιμοποιήθηκαν σε βρεφικές φόρμουλες

- ▶ *B. lactis* Bb12
- ▶ *Lactobacillus* GG
- ▶ *B. breve*
- ▶ *B. infantis*
- ▶ *S. thermophilus*
- ▶ *B. bifidum*
- ▶ *B. longum*
- ▶ *L. acidophilus*
- ▶ *Saccharomyces*
boulardii



Markowiak 2017

Προβιοτικά- διαρροϊκά σύνδρομα - μεταanalύσεις

Συμπέρασμα - σχόλιο

- Συγκεκριμένα προβιοτικά ή συνδυασμοί τους ελαττώνουν τη συχνότητα και διάρκεια διαρροϊκών συνδρόμων ποικίλης αιτιολογίας.
- Ισχυρή σύσταση για χορήγηση *B. Claussi*, *L. Rhamnosus* ή/και σακχαρομύκητες
- Τα αποτελέσματα της δράσης κάποιων προβιοτικών αφορούν τα συγκεκριμένα προβιοτικά, και μόνον αυτά, και ΔΕΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΕΝΙΚΕΥΟΝΤΑΙ σε άλλα στελέχη, άλλες συνθήκες, άλλα άτομα.

Συμπέρασμα

Δεν συστήνεται η προσθήκη προβιοτικών στη βρεφική φόρμουλα ως διαδικασία ρουτίνας για πρόληψη αλλεργίας - ατοπίας, εκτός εάν χρησιμοποιούνται συγκεκριμένα στελέχη

Προβιοτικά -βρεφικοί κολικοί - μεταναλύσεις

Συμπέρασμα - σχόλιο

- Συγκεκριμένα προβιοτικά, κυρίως ο *Lactobacillus reuteri* DSM 17938, σε μικρά βρέφη ελαττώνουν τη διάρκεια ανησυχίας, κλάματος και αερίων που αποδίδονται σε κολικούς.
- Όχι πρόληψη κολικών
- Όχι παρενέργειες
- Οι ενδείξεις είναι χαμηλής βαθμολογίας, ώστε δεν μπορούν να δοθούν συστάσεις

Δυσκοιλιότητα - μεταanalύσεις

- ▶ **Braegger, ESPGHAN, 2011**, προ-πρε-συνβιοτικά
Ορισμένα στελέχη προβιοτικών και τα πρεβιοτικά: αύξηση συχνότητας κενώσεων
- ▶ **Koppen U, 2016**, pro- (6 RCTs), pre- (6 RCTs), synbiotics (1 RCT) παιδιά με λειτουργική δυσκοιλιότητα

Τα δεδομένα είναι ανεπαρκή για σύσταση χρήσης τους σε παιδιά με λειτουργική δυσκοιλιότητα.

Προβιοτικά και απάντηση στους εμβολιασμούς - Μετανάλυση

Συμπέρασμα - σχόλιο

- Δεδομένου ότι πρόκειται για μια φθηνή σχετικά παρέμβαση, τα προβιοτικά θα μπορούσαν να χορηγούνται για να βελτιώσουν την απάντηση στα εμβόλια και τη διάρκεια της προστασίας

ΠΡΕΒΙΟΤΙΚΑ

- ▶ 1995, ορισμός από Gibson and Roberfroid
- ▶ 2007, αναθεώρηση από Ο.Ε. Του WHO και FAO
- ▶ Μη ζωντανά συστατικά των τροφών που προσφέρουν οφέλη για την υγεία του ξενιστή τα οποία συνδέονται με ρύθμιση του μικροβιώματος
- ▶ Διαφορετικά πρεβιοτικά διεγείρουν την αύξηση διαφορετικών ενδογενών μικροβίων του εντέρου
- ▶ Η τροποποιητική δράση των πρεβιοτικών στην εντερική χλωρίδα είναι δύσκολο να προβλεφθεί
- ▶ Υπάρχουν αναφορές για θετική επίδραση των πρεβιοτικών στην υγεία

Markowiak 2017

ΓΙΑΤΙ ΠΡΕΒΙΟΤΙΚΑ ΣΤΙΣ ΒΡΕΦΙΚΕΣ ΦΟΡΜΟΥΛΕΣ ??

- ▶ Το μητρικό γάλα ευνοεί την εγκατάσταση της «καλής» εντερικής χλωρίδας, χάρις στην παρουσία ολιγοσακχαριτών που δεν πέπτονται
- ▶ Στο ανθρώπινο γάλα υπάρχουν >200 διαφορετικοί ολιγοσακχαρίτες
 - ▶ προάγουν τον πολλαπλασιασμό και διεγείρουν τη δράση της φυσιολογικής χλωρίδας
 - ▶ ασκούν άμεση αντιμικροβιακή και ανοσοτροποποιητική δράση

Πρεβιοτικά που χρησιμοποιήθηκαν σε βρεφικές φόρμουλες

- galacto-oligosaccharides (GOS)
- fructo-oligosaccharides (FOS)
- acidic oligosaccharides (AOS)
- GOS/FOS/AOS
- oligofructose plus inulin (SYN-1)
- polydextrose (PDX) plus GOS, with/without lactulose

Skorka, ESPGHAN 2018

Infant formulae supplemented with prebiotics: Are they better than unsupplemented formulae? An updated systematic review

Skorka et al 2018

- ▶ 41 μελέτες, πολύ μεγάλος αριθμός βρεφών
- ▶ Διαφορετικά πρεβιοτικά

Ασφάλεια

Σε σύγκριση με φόρμουλα χωρίς πρεβιοτικά

- ▶ Συγκρίσιμος ρυθμός αύξησης
- ▶ Συγκρίσιμη ανοχή (εκδηλώσεις από πεπτικό: επεισόδια αναγωγών, εμέτων, μετεωρισμού, κλάματος, δυσκοιλιότητας)

Infant formulae supplemented with prebiotics: Are they better than unsupplemented formulae? An updated systematic review

Skorka et al 2018

Αποτελεσματικότητα:

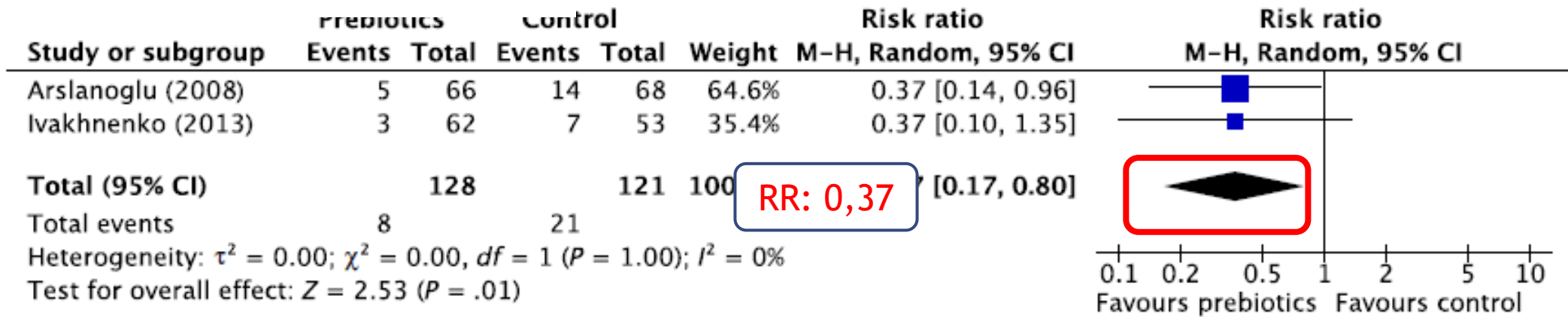
σε σύγκριση με φόρμουλα χωρίς πρεβιοτικά

- ▶ Πιο συχνά μαλακές κενώσεις
- ▶ FOS/GOS: ενδείξεις ελάττωσης ατοπίας και τροφικής αλλεργίας
- ▶ FOS/GOS +/- AOS: ενδείξεις ελάττωσης λοιμώξεων γαστρεντερικού & αναπνευστικού
- ▶ Αύξηση του αριθμού και ποικιλότητας της εντερικής χλωρίδας
- ▶ Ελάττωση του pH των κοπράνων

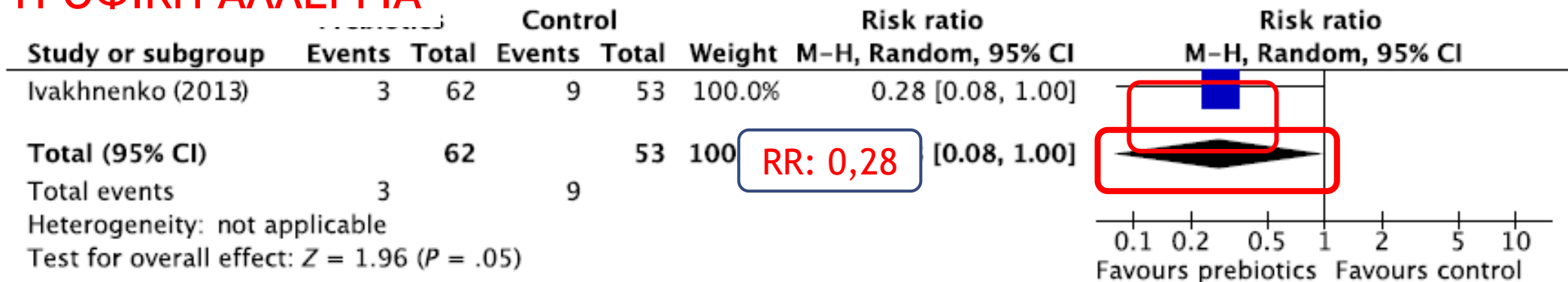
Prebiotics for the prevention of allergies: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

22 μελέτες

ΑΣΘΜΑ / ΣΥΡΙΤ. ΑΝΑΠΝΟΗ




ΤΡΟΦΙΚΗ ΑΛΛΕΡΓΙΑ





World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Prebiotics

2016

Carlos A. Cuello-García^{1,2}, Alessandro Fiocchi^{3†}, Ruby Pawankar^{4†}, Juan José Yepes-Núñez^{1,5}, Gian Paolo Morgano¹,

Recommendation: The WAO guideline panel suggests prebiotic supplementation in not-exclusively breastfed infants, both at high and at low risk for developing allergy (conditional recommendation, very low certainty of evidence).

ΣΥΜΒΙΟΤΙΚΑ

- ▶ Συνδυασμός προ- και πρε-βιοτικών με **συνεργική** δράση
- ▶ Στόχος του συνδυασμού:
 - η αύξηση της επιβίωσης του προβιοτικού εντός του εντερικού σωλήνα (συνέργεια)
 - η προαγωγή του πολλαπλασιασμού ή/και ενεργοποίηση του μεταβολισμού της ωφέλιμης χλωρίδας του εντέρου

ΣΥΜΒΙΟΤΙΚΑ

Προσθήκη στη βρεφική φόρμουλα:

- ▶ Τροποποίηση της σύνθεσης της εντερικής χλωρίδας
- ▶ Πρόληψη ασθματικών εκδηλώσεων σε παιδιά με ατοπική δερματίτιδα
- ▶ Υποστήριξη φυσιολογικής αύξησης σε παιδιά με τροφική αλλεργία

Wegh 2019

Γιατί υπάρχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα?

- ▶ Μεγάλος αριθμός διαφορετικών προ- & πρε-βιοτικών
- ▶ Η σύνθεση του μικροβιώματος
 - διαφέρει μεταξύ των ατόμων
 - Κάθε μικροοργανισμός της φυσιολογικής χλωρίδας έχει ιδιαίτερο μεταβολικό και λειτουργικό φαινότυπο
- ▶ Τα προϊόντα μεταβολισμού του μικροβιώματος διαφέρουν μεταξύ των ατόμων

Διαφορετική επίδραση στην υγεία κάθε ατόμου

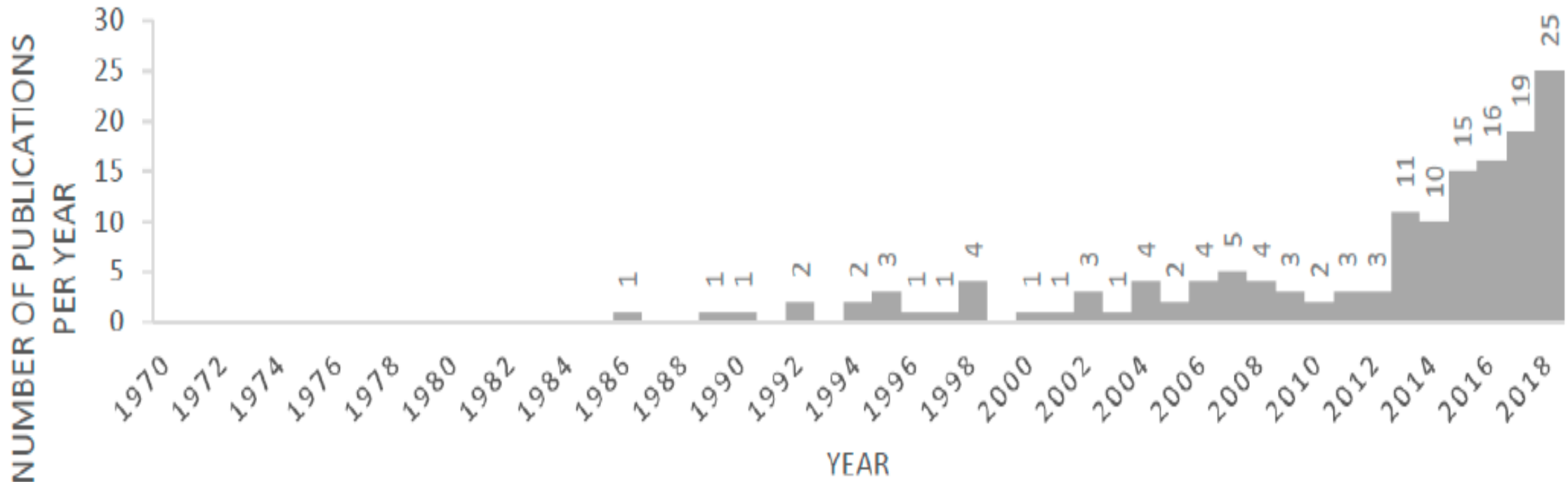
ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ

&

ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

Μεταβιοτικά

Αριθμός μελετών για μεταβιοτικά



Μεταβιοτικά

- ▶ Ορίζονται ως χημικά καθορισμένοι μεταβολίτες προβιοτικών ή συστατικά του τοιχώματος των μικροβιακών κυττάρων που απελευθερώνονται από τα προβιοτικά
- ▶ Η χρήση τους στον άνθρωπο βασίζεται στην αντίληψη ότι η δράση των προ- και πρεβιοτικών οφείλεται στους μεταβολίτες τους
- ▶ Τα μεταβιοτικά διαθέτουν τις ιδιότητες των προβιοτικών χωρίς ζωντανά κύτταρα
- ▶ και δεν ενέχουν τους ενδεχόμενους κινδύνους της χορήγησης ζώντων μικροοργανισμών
- ▶ Μπορεί να αποτελέσουν εναλλακτική πρόταση για ασθενείς σε κριτική (σοβαρή) κατάσταση και στα πρόωρα νεογνά

Wegh CAM 2019

Κλινικές μελέτες χορήγησης μεταβιοτικών σε βρέφη και παιδιά

Wegh CAM 2019

- ▶ 17 μελέτες με μεταβιοτικά, κυρίως με εφαρμογή ζύμωσης ή θέρμανσης, σε
 - νεογνά/βρέφη (n=1836) φυσιολογικά ή σε αυξημένο κίνδυνο αλλεργίας (πρόωρα n=58)
 - παιδιά (n=456), φυσιολογικά, δυσανεξία λακτόζη, διάρροιες, αυξημένο κίνδυνο αλλεργία

Κλινικές μελέτες χορήγησης μεταβιοτικών σε βρέφη και παιδιά

Wegh CAM 2019

Μεταβιοτικά + FOS/GOS, πρόωρα νεογνά

- ▶ Ελάττωση κλάματος κολικών
- ▶ Μαλακά κόπρανα
- ▶ Ελαττωμένοι δείκτες φλεγμονής στα κόπρανα (καλπροτεκτίνη, TNFa)
- ▶ Καλύτερη απάντηση στο εμβόλιο πολιομ (sIgA)
- ▶ Βελτίωση εντερικής χλωρίδας
- ▶ Φυσιολογική αύξηση

Κλινικές μελέτες χορήγησης μεταβιοτικών σε βρέφη και παιδιά

Wegh CAM 2019

Μεταβιοτικά σε βρέφη, νήπια, παιδιά

- ▶ Υψηλού κινδύνου για αλλεργία:
 - Πιο ήπια αντίδραση στις δερματικές δοκιμασίες πρωτεϊνών γάλακτος
 - Ελάττωση λοιμώξεων αναπνευστικού και πεπτικού
 - Βελτίωση εντερικής χλωρίδας
 - Ελάττωση pH κοπράνων
- ▶ Σε διαρροϊκά σύνδρομα: αντικρουόμενα αποτελέσματα
- ▶ Ελάττωση δυσανεξίας στη λακτόζη

ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

Fermented cereal beverages: from probiotic, prebiotic and synbiotic towards Nanoscience designed healthy drinks

I. Salmerón

Salmeron I, 2017

- ▶ Μεταβιοτικά από μη γαλακτοκομικά προϊόντα (δημητριακά, φρούτα, λαχανικά) σε βρεφικές φόρμουλες ή άλλες μορφές (αναψυκτικά, χάρπια κ.α.) με ζύμωση
- ▶ Εφαρμογή νανομηχανικής για παραγωγή βιοενεργών νανοσωματιδίων μεγέθους 1-100 nm, για εμπλουτισμό τροφίμων με ιδιότητες που προάγουν την υγεία και προλαμβάνουν χρόνια νοσήματα.
- ▶ Εμπλουτισμός τροφίμων με συνδυασμό μεταβιοτικών και βιοενεργών νανοσωματιδίων

Συνοπτικά

Τα υπάρχοντα δεδομένα είναι αντικρουόμενα. Αυτό αποδίδεται:

- ▶ Μεγάλο αριθμό προβιοτικών και πρεβιοτικών που χρησιμοποιήθηκαν στις διάφορες μελέτες
- ▶ Κάθε προβιοτικό και πρεβιοτικό έχει διαφορετική δράση και συνεπώς η δράση του ενός δεν αντικατοπτρίζει απαραίτητα τη δράση των υπολοίπων
- ▶ Υπάρχουν παράγοντες του ξενιστή (γενετικό υπόστρωμα, διατροφή και σύσταση της ιδίας του χλωρίδας) που μπορεί να επηρεάζουν τη δράση τους

Συνοπτικά

- ▶ Ορισμένα προβιοτικά έχουν ευνοϊκή επίδραση σε διαρροϊκά σύνδρομα διαφορετικής αιτιολογίας
- ▶ Ορισμένα πρεβιοτικά έχουν ρόλο στην πρόληψη ή/και πιθανώς ελαττώνουν τη βαρύτητα κάποιων εκδηλώσεων αλλεργίας-ατοπίας (κυρίως δερματικές μορφές και ίσως συρίττουσα αναπνοή/άσθμα)
- ▶ Ελαττώνουν το κλάμα και ανησυχία που αποδίδονται σε κολικούς
- ▶ Δεν έχουν ανεπιθύμητες ενέργειες
- ▶ Δεν επηρεάζουν δυσμενώς την αύξηση
- ▶ Είναι εύκολα διαθέσιμα και σχετικά φθηνά

Συνοπτικά

- ▶ Ορισμένοι συνδυασμοί συμβιοτικών φαίνεται να συμβάλουν στην πρόληψη ασθματικών εκδηλώσεων σε παιδιά με ατοπική δερματίτιδα
- Αρχικές μελέτες σε μεταβιοτικά έδειξαν άμβλυνση δερματικών δοκιμασιών στις πρωτεΐνες γάλακτος καθώς και ελάττωση αναπνευστικών και γαστρεντερικών εκδηλώσεων

**Ευχαριστώ για την
προσοχή σας**