

SOUVISLOST UŽÍVÁNÍ PROBIOTIK A STAVU KOGNITIVNÍCH FUNKCÍ U SENIORŮ

- Možnost prevence a zamezování úpadku kognitivních funkcí u seniorů - vztah trávicího ústrojí a CNS
- **Naše výzkumné otázky:**
 - *Hrají mikroorganismy ve střevech roli v činnosti CNS?*
 - *Dá se úpravou střevní mikroflóry pomocí podávání probiotik docílit zlepšení stavu kognitivních funkcí?*

Gut-Brain Axis

- Osa střeva-mozek: střeva ovlivňují funkci mozku ↔ mozek ovlivňuje funkci střev.
- Komunikace mezi oběma orgány probíhá prostřednictvím imunitního systému, neurotransmiterů, mimo jiné i díky střevnímu mikrobiomu.

Stáří a střevní mikroflóra = mikrobiom

- Mezi mikroorganismy má být rovnováha = symbióza; opak = dysbióza
- Složení střevní mikroflóry se odráží na fungování lidského organismu (imunitní funkce, funkce metabolismu, odolnost vůči infekci...) (Konturek et al., 2015)
- Složení se mění se stárnutím – u seniorů je mikrobiom méně rozmanitý a pružný než u dospělých jedinců (World J Clin Cases, 2015).
- Následky: zvýšení rizika nemocí, snížení funkcí organismu, včetně úpadku kognitivních schopností.
- V procesu stárnutí dochází ke střevní dysbióze (Vaiserman et al., 2017)
- Některé onemocnění spojené i s MCI jsou spojené právě i s dysbiózou střevní mikroflóry (Panza et al., 2018)

Využití probiotik u seniorů

- Probiotika = živé mikroorganismy, jejichž podávání v adekvátní míře hostiteli může působit zdraví prospěšně (dle WHO; L. Morelli, L. Capurso, 2012) ; napomáhá symbióze střevní mikroflóry
- Výzkumy: vychází z podávání probiotik po určitou dobu a následné sledování účinku.
 - Dlouhodobé užívání probiotik mělo signifikantní dopady na změnu struktury střevní mikroflóry včetně nárůstu zastoupení bakterií, považovaných za benefiční (Gao R, Zhang X, Huang L, Shen R, Qin H, 2019).
 - Statisticky nevýznamný vliv užívání probiotik *Lactobacillus rhamnosus* (LGG) na střevní mikrobiom (Emiley A. Eloje-Fadrosch et al., 2015.)
- Možné obtíže ve výzkumu efektu užívání probiotik na střev mikroflóru.
 - Střevní prostředí se u jednotlivců významně liší (různá strava, aktivita, životní podmínky, medikace, komorbidita).
 - Indikace, ve které jsou probiotika použita, výběr a dávka probiotického kmene jsou určující z hlediska výsledné efektivity.
 - Nesourodá skupina - věk chronologický versus biologický (Nagpal et al., 2017).

Souvislost probiotik a kognice

- Probiotika působí v imunitním systému protizánětlivě, mohou tak předejít či zmírnit neuroinflamaci (zánětlivé změny v periferní a centrální NS), apoptózu (buněčnou naprogramovanou smrt), a tedy oddálit či zmírnit výskyt deficitu kognice.
- Souvislost probiotik a hladiny inzulínu - výzkumy nejdříve zaměřené na diabetes mellitus, později kognice (hladina inzulínu souvisí s kog. funkcemi např. paměti, učením...), východiska také z animálních studií.

- Studie zkoumající výkon kognice po podávání probiotik
 - ***Effect of Probiotic Supplementation on Cognitive Function and Metabolic Status in Alzheimer's Disease: A Randomized, Double-Blind and Controlled Trial (2016)***
 - 12 týdnů, N=60 AD pacientů (věk 65-90) dvě skupiny:
 - 1) kontrolní "mléčná" skupina, n = 30: 24 žen, 6 mužů, mléko
 - 2) experimentální "probiotická" skupina, n = 30: 24 žen, 6 mužů, mix probiotik
 - **Přednosti studie:**
 - První studie zkoumající vliv probiotik u pacientů s AD,
 - indentické N kontrolní a experimentální skupiny,
 - kontrolovaná strava obou skupin.
 - **Limity studie:**
 - Nejasné dávkování, nejasná požadovaná síla efektu,
 - malý vzorek (dropout),
 - k měření změn stavu kognice použito pouze MMSE,
 - neobjasněný mechanismus vlivu probiotik na měřené biomarkery,
 - krátká doba léčby.
 - **Závěrem:** Design studie se značnými nedostatky, ale podpora pro bližší zkoumání možného pozitivního vlivu probiotik na kognici u AD.
 - ***Does Severity of Alzheimer's Disease Contribute to Its Responsiveness to Modifying Gut Microbiota? A Double Blind Clinical Trial (2018)***
 - Více se zaměřují na mechanismus účinku probiotik. Obdobný design. N= 48, 12 týdnů. Dvě skupiny: kontrolní - placebo, experimentální - probiotikum (jiné).
 - **Limity studie:**
 - Velmi malé N,
 - převaha pacientů s těžkou formou AD,
 - snadnost testu pro zdravé jedince,
 - nejasné dávkování,
 - k měření kognice použit pouze jeden screeningový test (TYM),
 - krátká doba léčby.
 - **Závěrem:** Nebyl nalezen efekt ve vztahu k AD, podpora pro zkoumání možnosti oddálení nástupu deficitu kognice u zdravých jedinců.
 - ***Bifidobacterium Breve A1 Supplementation Improved Cognitive Decline in Older Adults with Mild Cognitive Impairment: An Open-Label, Single-Arm Study (2018)***
 - Předpoklad z obdobné studie realizované na myších. 24 týdnů. Probiotikum podávané 27 (19 dokončilo) pacientům s MCI.
 - **Přednosti studie:**
 - Průběžné měření stavu kognice a gastrointestinálních symptomů,
 - délka léčby.
 - **Limity studie:**
 - Velmi malé N,
 - open label, single arm studie,
 - dostupný pouze abstrakt.
 - **Závěrem:** Efekt probiotik na kognici při MCI, tristní design (stačil abstrakt), potřeba bližšího zkoumání.

- ***Effects of Bifidobacterium breve A1 on the cognitive function of older adults with memory complaints: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (2019)***
 - 12 týdnů. N=117, věk 50-80.
 - **Přednosti studie:**
 - Kombinace dvou testů kognice a výsledků krve,
 - striktně vymezený vzorek,
 - sledovaný životní styl - monitorované případné změny.
 - **Limity studie:**
 - Nejasný mechanismus účinku,
 - krátká doba léčby.
 - **Závěrem:** Ke zlepšení dílčích kognitivních funkcí po podávání probiotik došlo u jedinců, jejichž výkon odpovídal MCI. U jedinců zdravých nedošlo k signifikantně významnému zlepšení výkonu. Autoři předpokládají možnost potenciální léčby pacientů s MCI a navrhuji přezkoumání.

- ***Probiotic supplementation improves cognitive function and mood with changes in gut microbiota in community-dwelling elderly: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial (2020)***
 - 14 týdnů (2 přípravné, 12 léčba). N=63. Průměrný věk 72 let. Kontrolní skupina - placebo, experimentální skupina - probiotikum.
 - **Přednosti studie:**
 - Průběžné měření (0,4,8,12 týden),
 - kombinace dvou screeningových testů,
 - porovnání s biomarkery
 - **Limity studie:**
 - Malý vzorek,
 - nedostatečná analýza biomarkerů.
 - **Závěrem:** Probiotická skupina zvýšení kognitivní flexibility, podpora pro pozitivní vliv probiotik na mechanismy k výkonu kognice. Autoři navrhuji konkrétní možné postupy pro další bádání.

- ***Impact of consuming a milk drink containing a probiotic on mood and cognition (2007)***
 - 3 týdny. N=132 (dokončilo 124), věk 48-79
 - **Přednosti studie:**
 - Dvojitě zaslepený design studie,
 - striktně vymezený vzorek,
 - chuťový pretest pro neodlišitelnost probiotického nápoje a placeba.
 - **Limity studie:**
 - Malý vzorek,
 - velmi krátká doba léčby,
 - paměť měřena nestandardizovaným způsobem – 2 příběhy z WMS a 1 smyšlený o podobné délce audionahrávka, za úkol vypsát do detailu, co si zapamatovali.
 - **Závěrem:** Ke zlepšení dílčích kognitivních funkcí (paměť) u experimentální skupiny nedošlo, v porovnání s kontrolní skupinou tedy nedošlo k signifikantnímu rozdílu mezi výkony těchto skupin. K překvapení experimentátorů vyšlo k signifikantnímu zlepšení výkonu v paměťovém testu (10.den x 20.den) u kontrolní skupiny užívající placebo. Autoři proto navrhuji přezkoumání tohoto fenoménu,

stejně jako přezkoumání probiotik jakožto faktoru, který může ovlivňovat kognitivní funkce jedinců.

- ***Probiotics for dementia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trial (2020)***
 - **Metaanalýza** zahrnující **3 studie**, které splňují kritéria v designu studie, výběru vzorku, porovnávání s kontrolní nebo placebo skupinou a ve výstupech.
 - **Kritika studií** za heterogenní výstupy, velké riziko zkreslení a nízkou celkovou kvalitu.
 - **Závěrem studií – žádný přínosný efekt suplementace probiotiky** v porovnání s placebem na kognitivní funkce **u jedinců s Alzheimerovou chorobou**.
 - Vzhledem k nízké kvalitě studií a nejasnému množství užívaných probiotik vedoucích ke zlepšení zdraví (u každé studie jiné množství užívané látky) je potřeba téma **nadále přezkoumávat**.

- ***Efficacy of probiotics on cognition, and biomarkers of inflammation and oxidative stress in adults with Alzheimer’s disease or mild cognitive impairment — a meta-analysis of randomized controlled trials (2020)***
 - Metaanalýza zahrnující 5 randomizovaných dvojitě zaslepených studií z let 2016-2019.
 - Uvádí, že **konzumace probiotik zlepšuje u jedinců s Alzheimerovou chorobou nebo MCI kognici**, jako možný důvod uvádí snížení hladiny zánětlivých a oxidativních biomarkerů.
 - Zároveň dodává, že **dosavadní důkazy jsou nedostatečné** a velmi limitované, je tedy **potřeba spolehlivějších výsledků** z dlouhodobé randomizované kontrolované studie, která bude zkoumat větší počet lidí, než studie dosavadní.

- ***Prebiotics and probiotics as potential therapy for cognitive impairment (2020)***
 - Článek porovnává výsledky “probiotických” studií. Byly nalezeny prospěšné účinky probiotik ve vztahu ke kognici, konkr. k mechanismům, které jsou ovlivněny právě hladinou probiotik, a jejichž stav či výkonnost dále ovlivňují kognici jako takovou.

- ***Studie u aktuálně probíhající v NÚDZ: Cleverage Biota (“Efekt nových probiotik ke zlepšení zdravotního stavu u starších osob”) (ABADECO, 2020)***
 - Cílem je zjistit souvislost zdravotního stavu a užívání probiotik dle vyšetření kognitivních funkcí, fyzické kondice, moče, krve a stolice u starších osob
 - Trvání 6 měsíců - 3x vyšetření paměti a zhodnocení nálady, stavu výživy a fyzické kondice, odběr vzorků stolice moče a krve (na začátku, uprostřed a na konci); užívání probiotik a placebo (zkřížená studie, dvojitě zaslepená); monitorování pohybové aktivity pomocí aktigrafu

Závěr

V rámci tématu lze sledovat zlepšování designů jednotlivých studií. Stále však nedostatky (početní a kvalita designu) zabraňují jednoznačnému zodpovězení výzkumných otázek. Účinky shledávány napříč výzkumnými skupinami (ne u těžších forem - demencí aj.). Autoři studií (a autorky handoutu) upozorňují na nutnost bližšího zkoumání a propojení s biomarkery.

Zdroje:

ABADECO (2020) [online]. Dostupné na WWW: <<https://abadeco.cz/>>

Agahi, A., Hamidi, G. A., Daneshvar, R., Hamdieh, M., Soheili, M., Alinaghypour, A., et al. (2018). Does Severity of Alzheimer's Disease Contribute to Its Responsiveness to Modifying Gut Microbiota? A Double Blind Clinical Trial. *Frontiers in neurology*, 9, 662. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00662>

Akbari E., Asemi Z., Daneshvar Kakhaki R., Bahmani F., Kouchaki E., Tamtaji O. R., et al. (2016). Effect of probiotic supplementation on cognitive function and metabolic status in Alzheimer's disease: a randomized, double-blind and controlled trial. *Front. Aging Neurosci.* 8:256. 10.3389/fnagi.2018.00054

Benton, D., Williams, C., & Brown, A. (2007). Impact of consuming a milk drink containing a probiotic on mood and cognition. *European journal of clinical nutrition*, 61(3), 355–361. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602546>

Chung, Y.C., Jin, H., M., Cui, Y., et al. (2014). Fermented milk of *Lactobacillus helveticus* IDCC3801 improves cognitive functioning during cognitive fatigue tests in healthy older adults. *J Funct Foods*;10, 465–74.

Den, H., Dong, X., Chen, M., & Zou, Z. (2020). Efficacy of probiotics on cognition, and biomarkers of inflammation and oxidative stress in adults with Alzheimer's disease or mild cognitive impairment - a meta-analysis of randomized controlled trials. *Aging*, 12(4), 4010–4039. <https://doi.org/10.18632/aging.102810>

Eloe-Fadrosh, E., A., Brady, A., Crabtree, J., Drabek, E., F., Ma, B., Mahurkar, A., et al. (2015). Functional dynamics of the gut microbiome in elderly people during probiotic consumption. *mBio*, 6(2), e00231-15. <https://doi.org/10.1128/mBio.00231-15>

Gao, R., Zhang, X., Huang, L., Shen, R., & Qin, H. (2019). Gut Microbiota Alteration After Long-Term Consumption of Probiotics in the Elderly. *Probiotics and antimicrobial proteins*, 11(2), 655–666. <https://doi.org/10.1007/s12602-018-9403-1>

Kim, C.-S., Cha, L., Sim, M., Jung, S., Chun, W., Y., Baik, H., W., et al. (2020). Probiotic supplementation improves cognitive function and mood with changes in gut microbiota in community-dwelling elderly: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Journals of Gerontology: Series A*. <https://doi.org/10.1093/gerona/glaa090>

Kobayashi, Y., Kinoshita, T., Matsumoto, A. et al., (2019). Bifidobacterium Breve A1 Supplementation Improved Cognitive Decline in Older Adults with Mild Cognitive Impairment: An Open-Label, Single-Arm Study. *J Prev Alzheimers Dis* 6, 70–75 <https://doi.org/10.14283/jpad.2018.32>

Kobayashi, Y., Kuhara, T., Oki, M., & Xiao, J., Z. (2019). Effects of *Bifidobacterium breve* A1 on the cognitive function of older adults with memory complaints: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Beneficial microbes*, 10(5), 511–520. <https://doi.org/10.3920/BM2018.0170>

Krüger, J., F., Hillesheim, E., Pereira, A., C., S., N., Camargo, C., Q., & Rabito, E., I. (2020). Probiotics for dementia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, *Nutrition Reviews*. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuaa037>

Morelli, L., & Capurso, L. (2012). FAO/WHO guidelines on probiotics: 10 years later. *Journal of clinical gastroenterology*, 46 Suppl, S1–S2. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e318269fdd5>

Nagpal, R., Mainali, R., Ahmadi, S., Wang, S., Singh, R., Kavanagh, K., et al. (2018). Gut microbiome and aging: Physiological and mechanistic insights. *Nutrition and healthy aging*, 4(4), 267–285. <https://doi.org/10.3233/NHA-170030>

Romo-Araiza, A., & Ibarra, A. (2020). Prebiotics and probiotics as potential therapy for cognitive impairment. *Medical hypotheses*, 134, 109410. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2019.109410>

Rondanelli, M., Giacosa, A., Faliva, M. A., Perna, S., Allieri, F., & Castellazzi, A. M. (2015). Review on microbiota and effectiveness of probiotics use in older. *World journal of clinical cases*, 3(2), 156–162. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v3.i2.156>