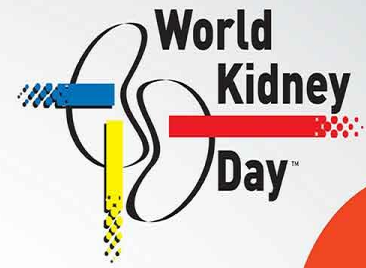


— KIDNEY — DISEASE & CHILDREN

ACT EARLY TO PREVENT IT!



10
MARCH
2016



Follow us on    

World Kidney Day is a joint initiative of   International Federation of Kidney Foundations
Improving kidney health worldwide

Doença renal crónica Relação com a flora intestinal e impacto da alimentação

Pedro Campos, MD
Ana Pires, MD PhD

Sumário

- Microbioma Intestinal
- Microbioma Intestinal na Saúde e na Doença
- Eixo Rim-Intestino
 - Disbiose na Doença renal crónica
 - Impacto clínico na progressão da DRC e na DCV
- Interação Dieta-Microbioma Intestinal
- Estratégias para regular o microbioma intestinal

Sumário

- **Microbioma Intestinal**
- Microbioma Intestinal na Saúde e na Doença
- Eixo Rim-Intestino
 - Disbiose na Doença renal crónica
 - Impacto clínico na progressão da DRC e na DCV
- Interação Dieta-Microbioma Intestinal
 - Estratégias para regular o microbioma intestinal

Definições

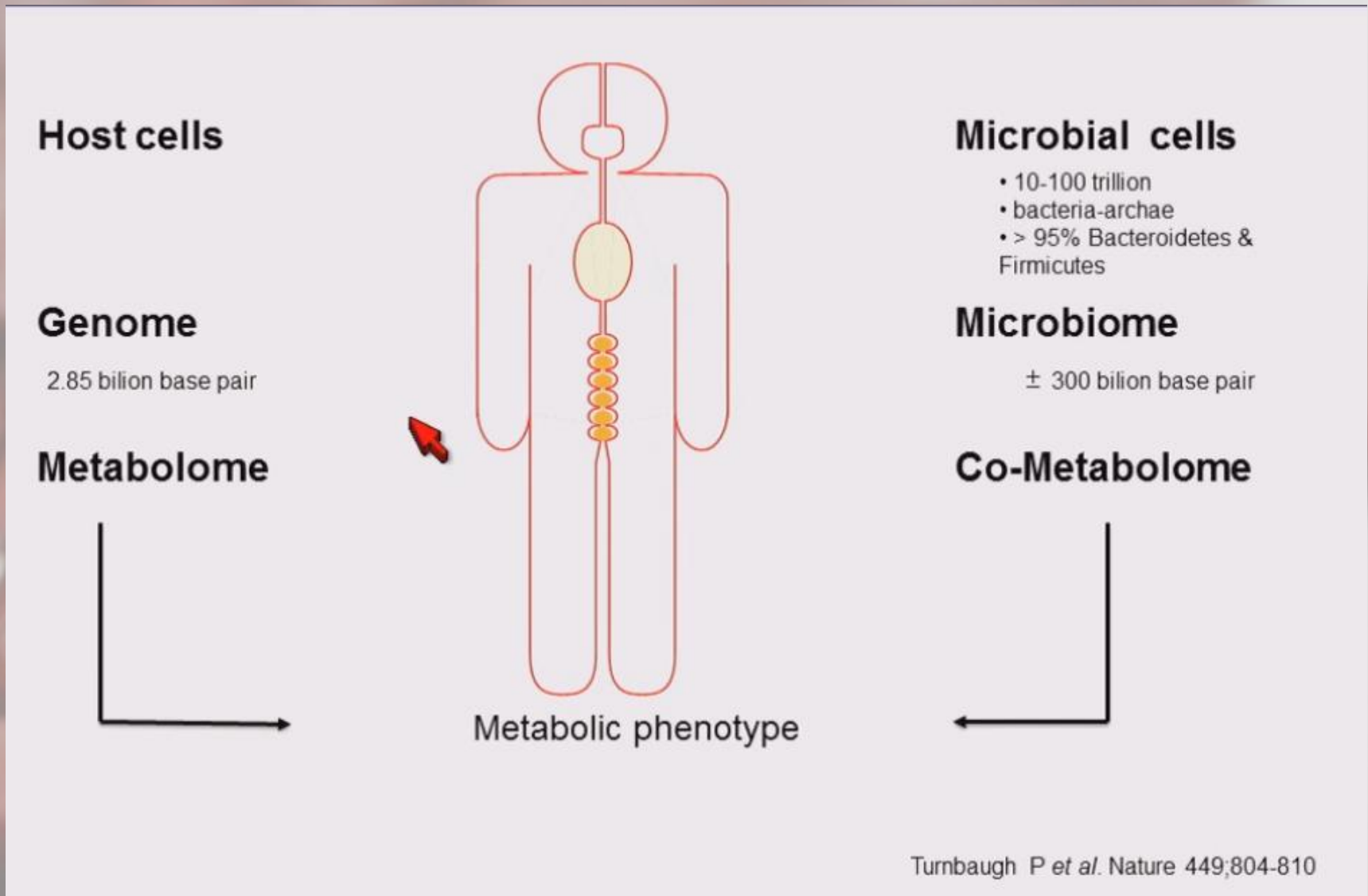
- Microbioma:

todos os microorganismos que colonizam de forma permanente o aparelho GI humano

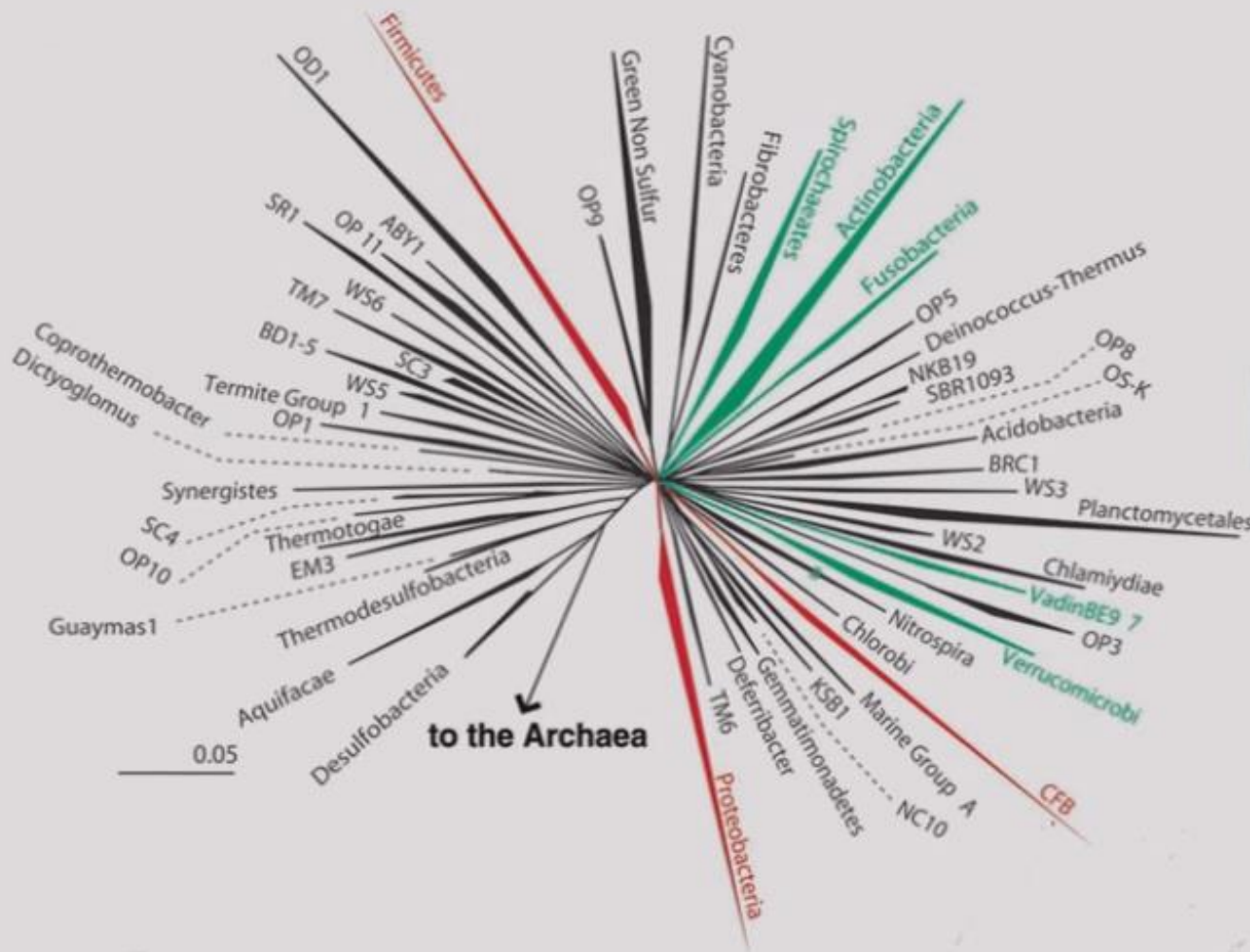
- Microbiota ou Flora intestinal:

populações de microorganismos presentes no intestino

Genoma Humano ↔ Microbioma



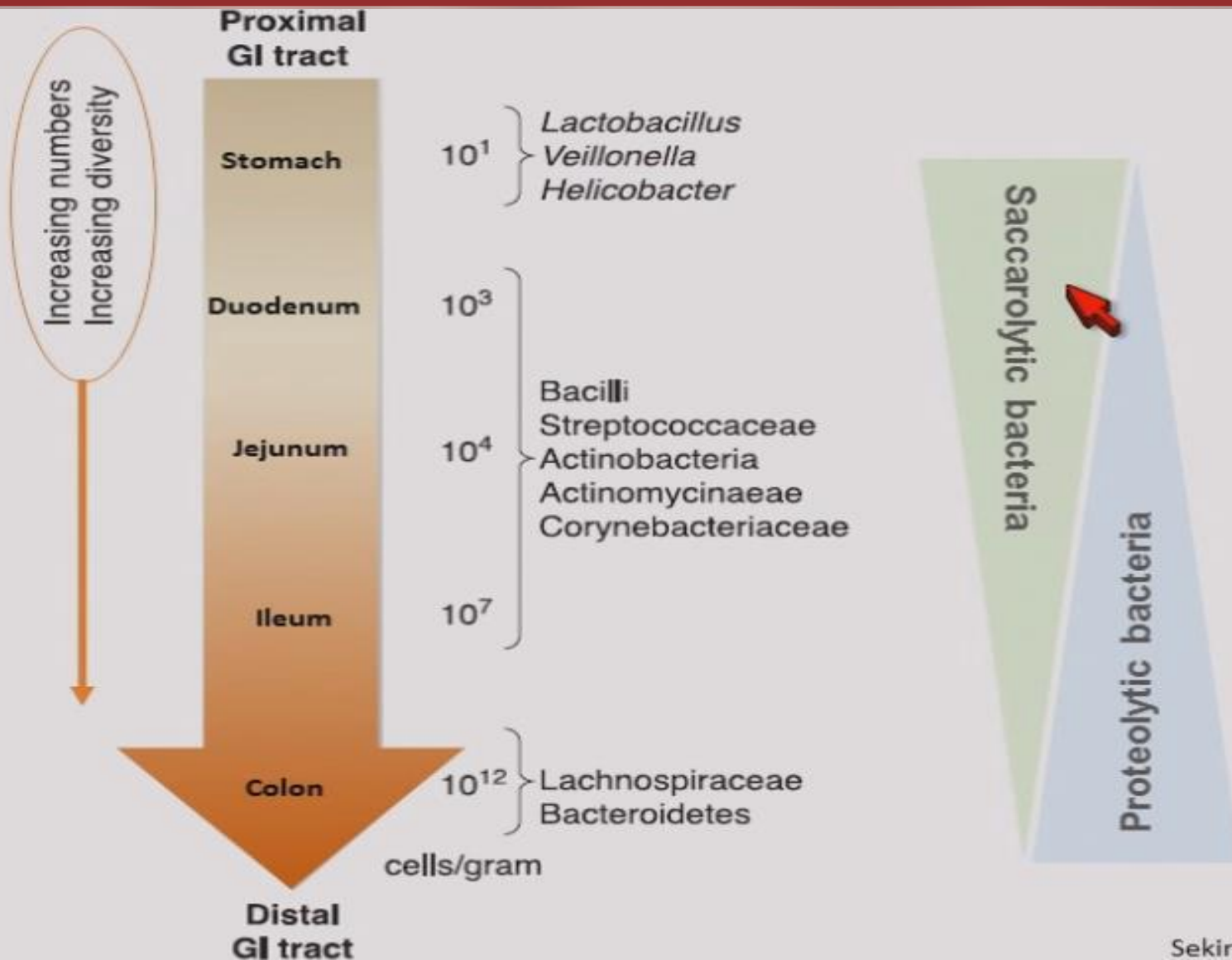
Árvore Filogenética do Microbioma Intestinal



Firmicutes (51%)
Bacteroidetes (48%)

Proteobacteria
Verrucomicrobia
Fusobacteria
Cyanobacteria
Spirochaetes

Modificação da Flora Intestinal



Homeostasia circadiana

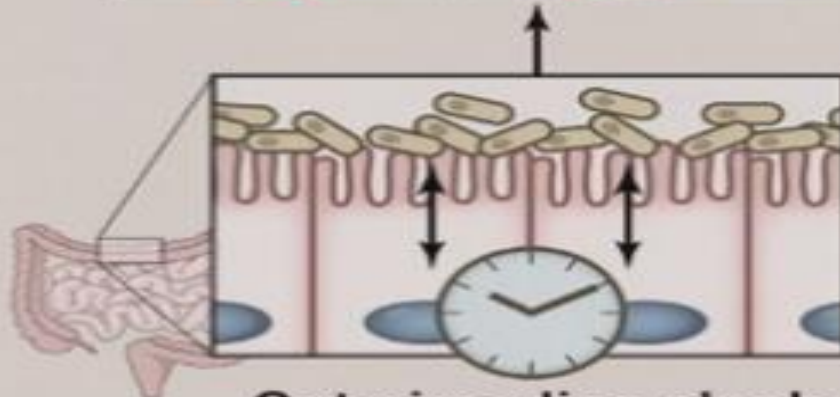
Central circadian clock



Food intake



Daily oscillation in microbiota

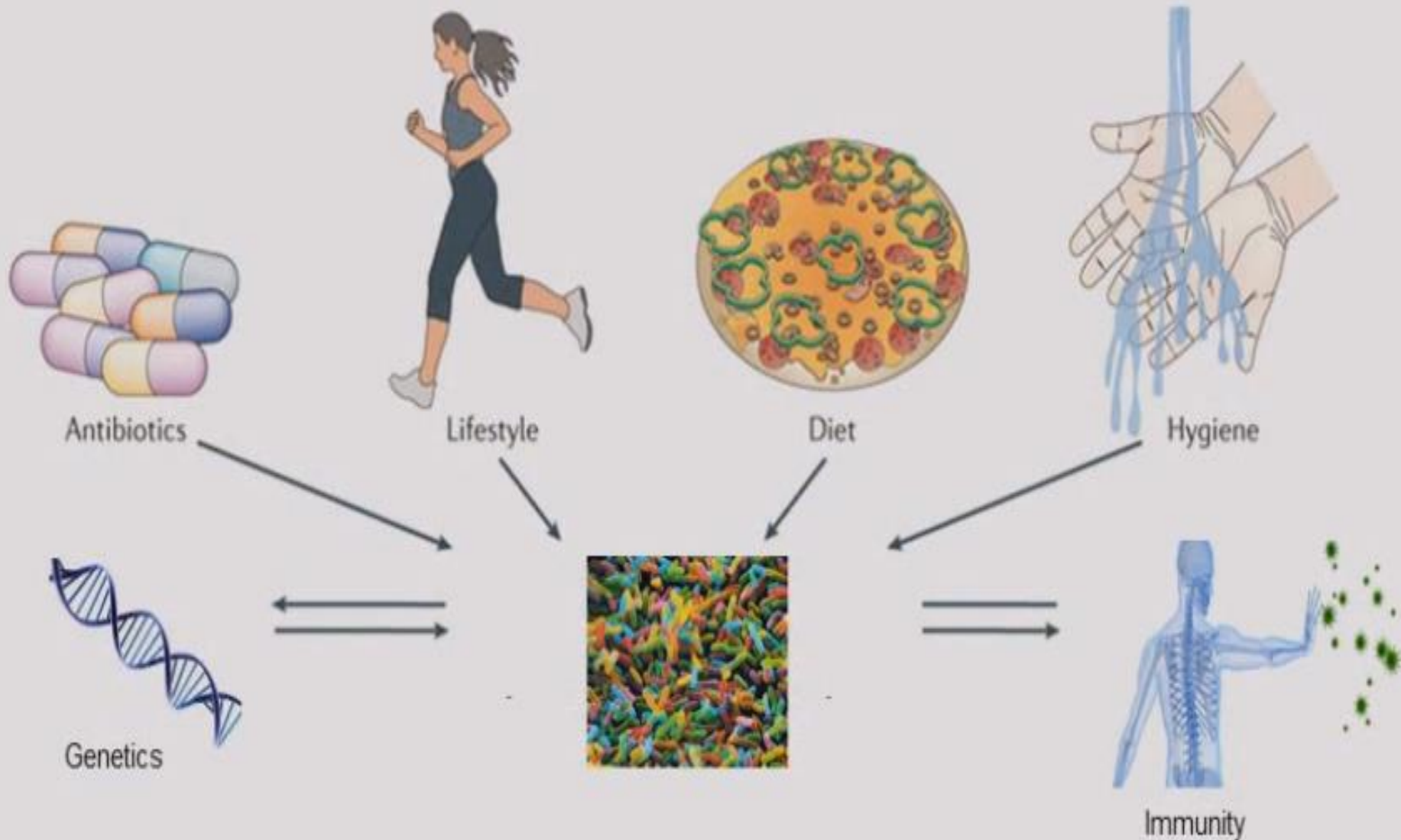


Gut microbiota

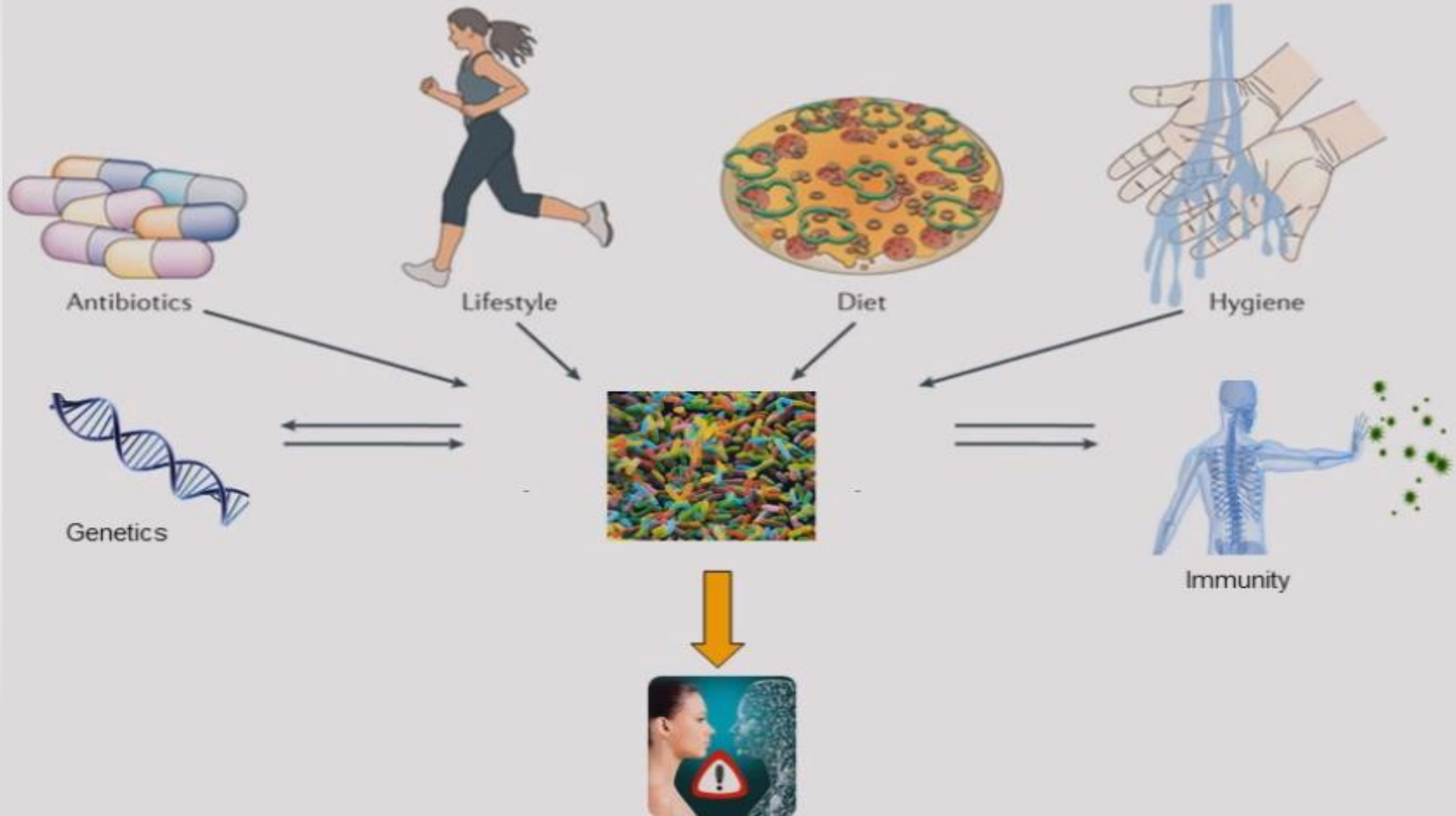
Gut epithelium

Gut circadian clock

O que influencia o microbioma intestinal ?



O que influencia o microbioma intestinal ?



Sumário

- Microbioma Intestinal
- **Microbioma Intestinal na Saúde e na Doença**
- Eixo Rim-Intestino
 - Disbiose na Doença renal crónica
 - Impacto clínico na progressão da DRC e na DCV
- Interacção Dieta-Microbioma Intestinal
 - Estratégias para regular o microbioma intestinal

Microbioma Intestinal na Saúde e na Doença

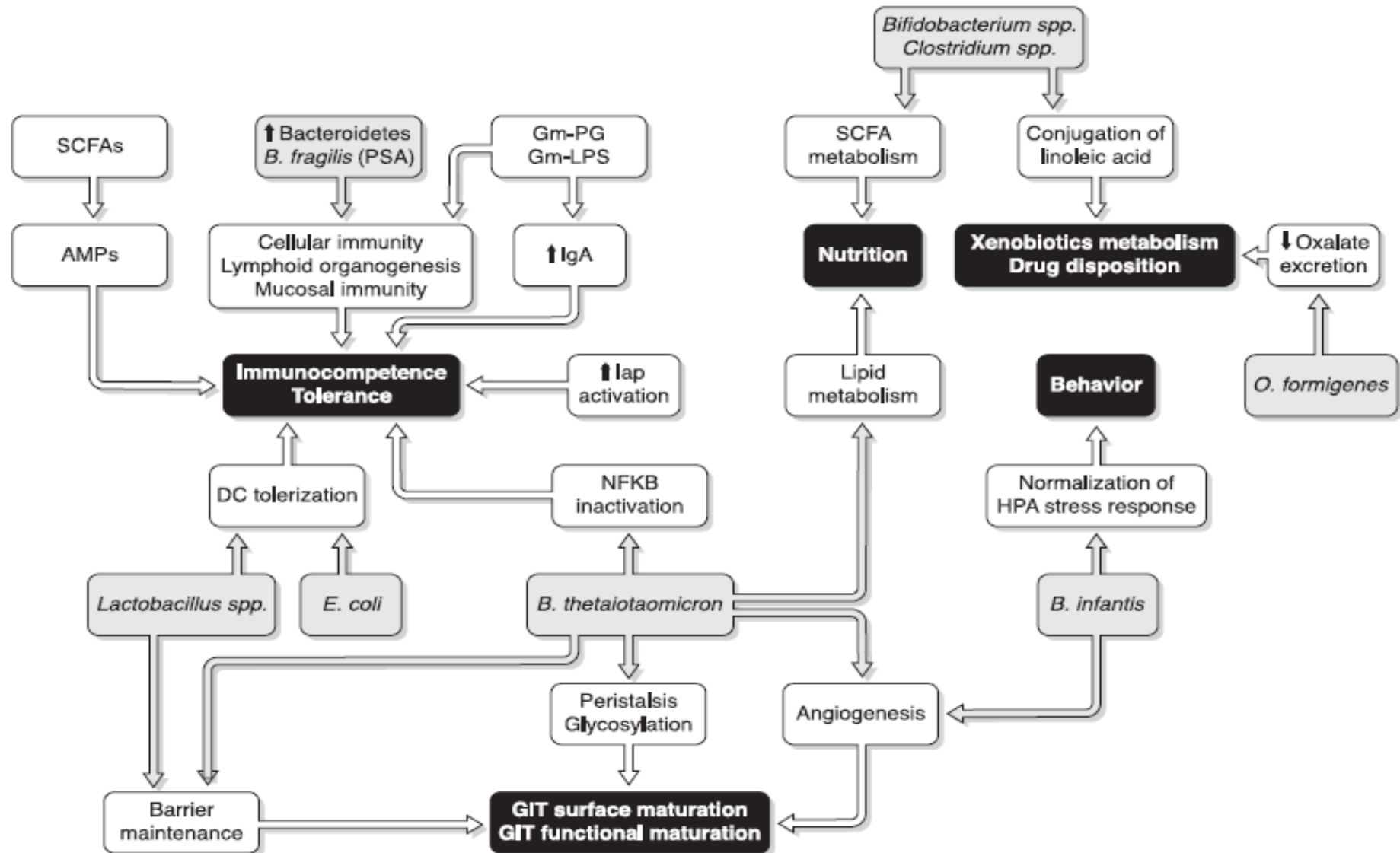
Hippocrates, 400 BC



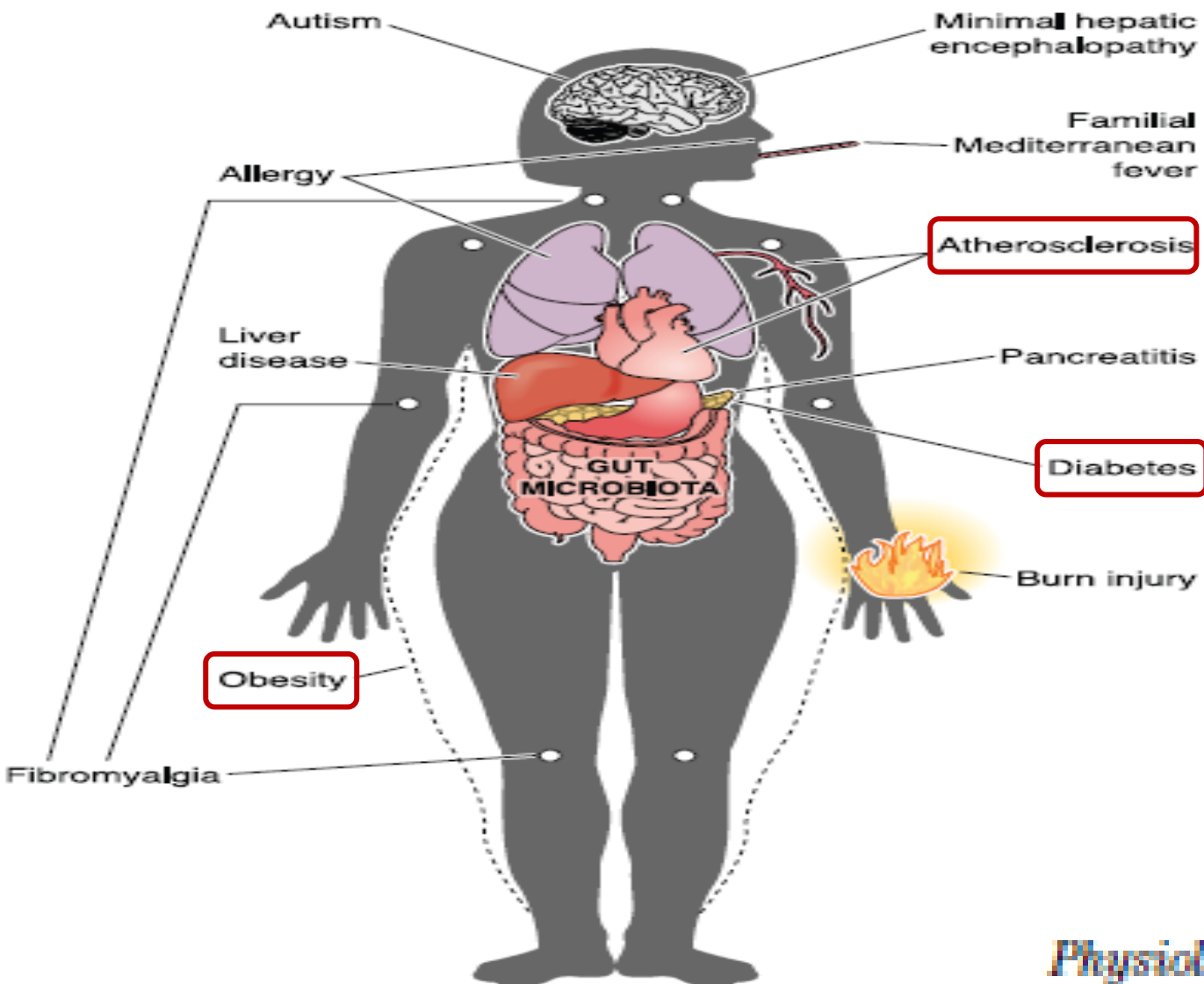
“Death sits in the bowel”

“Bad digestion is the root of all evil”

Papel do microbioma humano

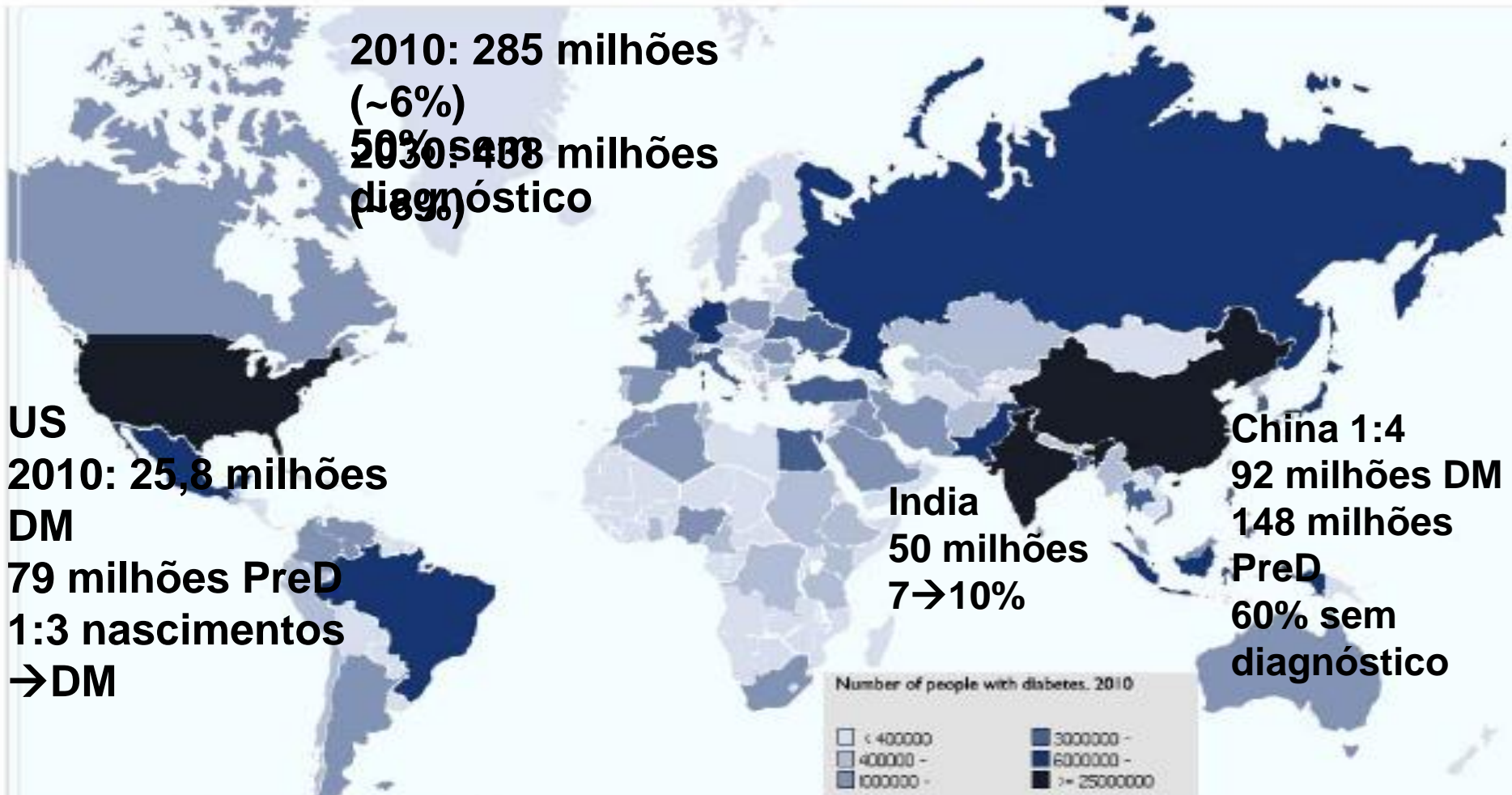


Microbioma Intestinal ↔ Doença

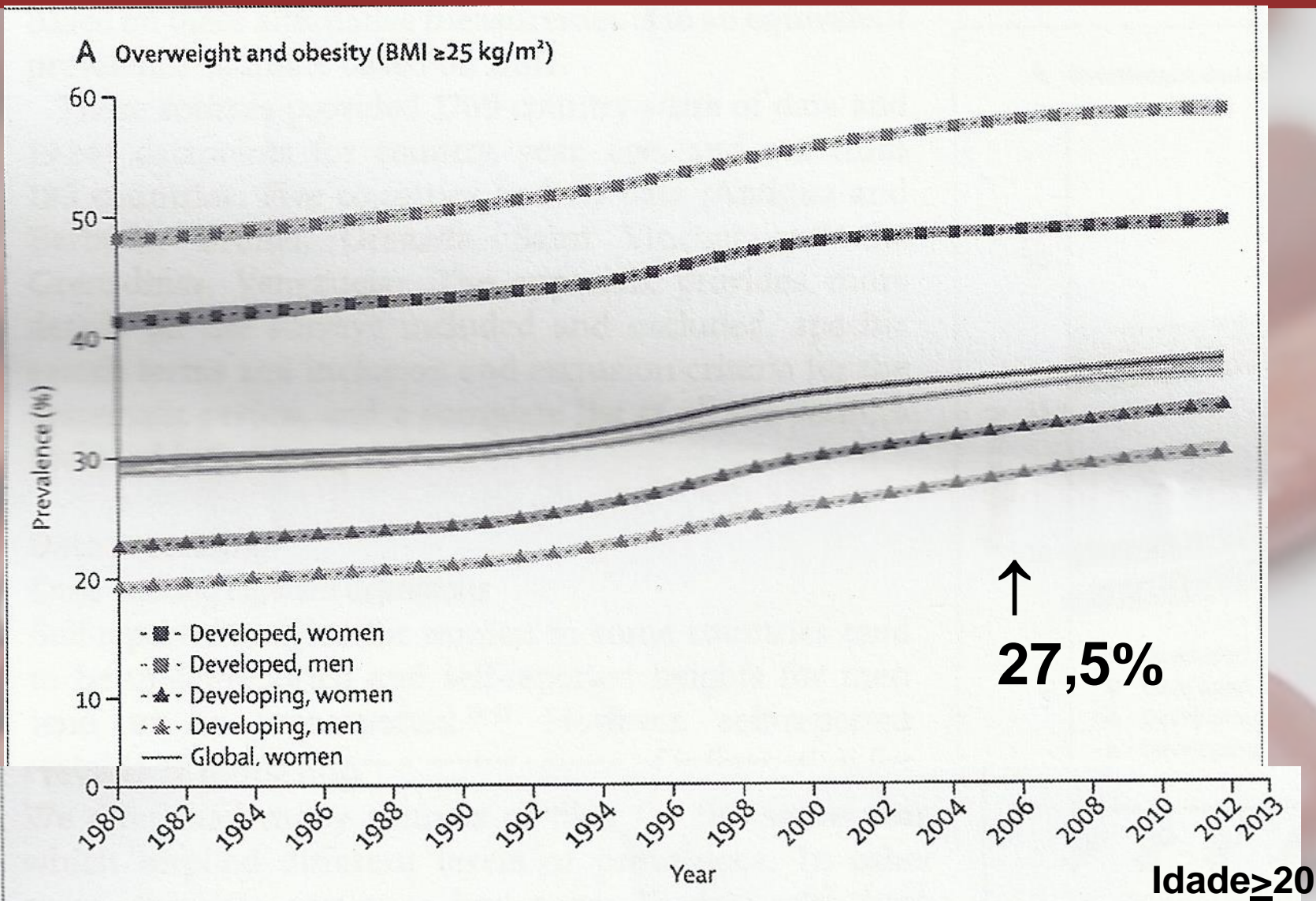


Diabetes

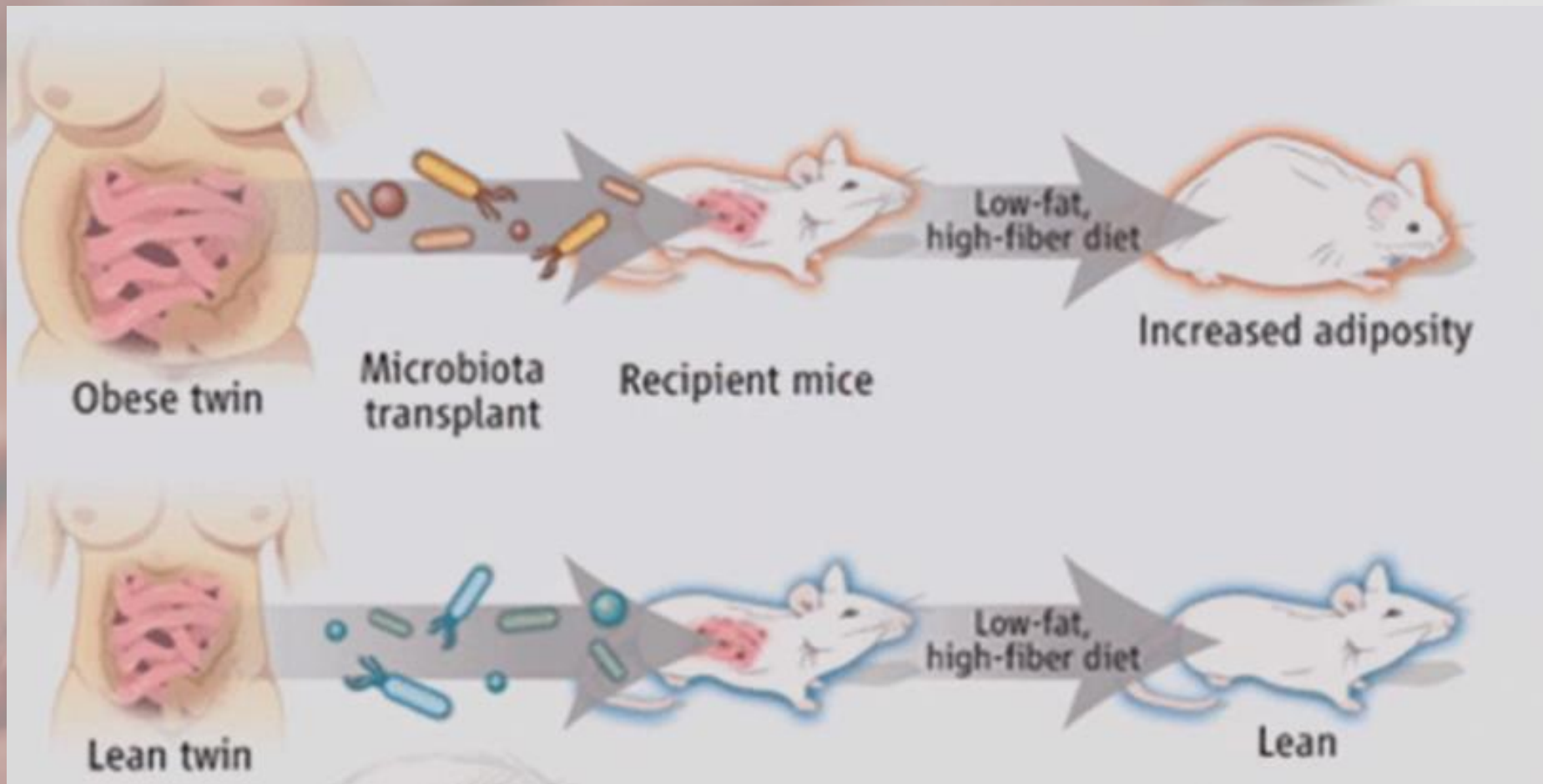
Global Diabetes Prevalence



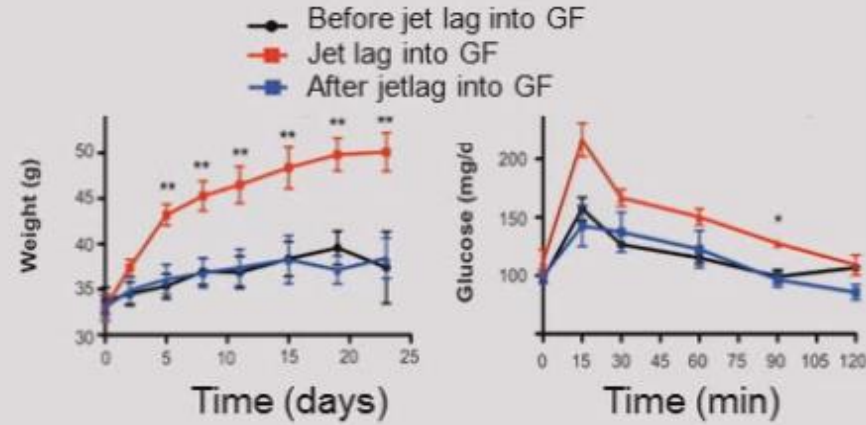
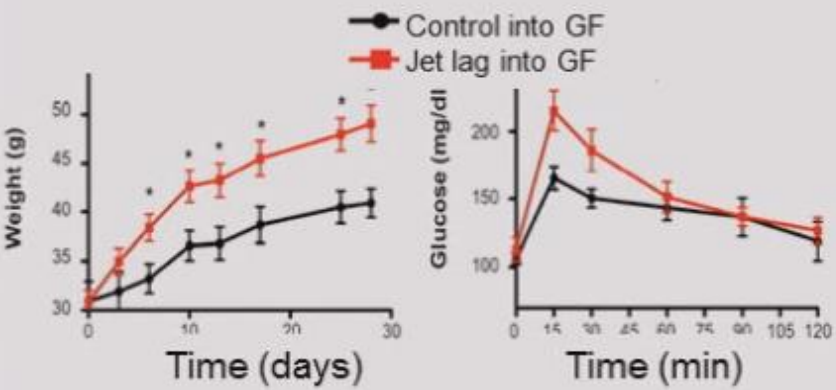
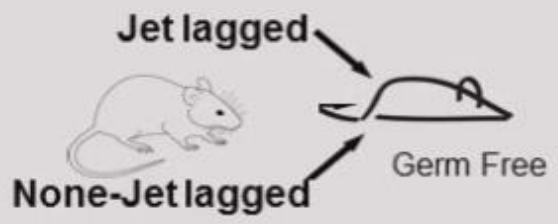
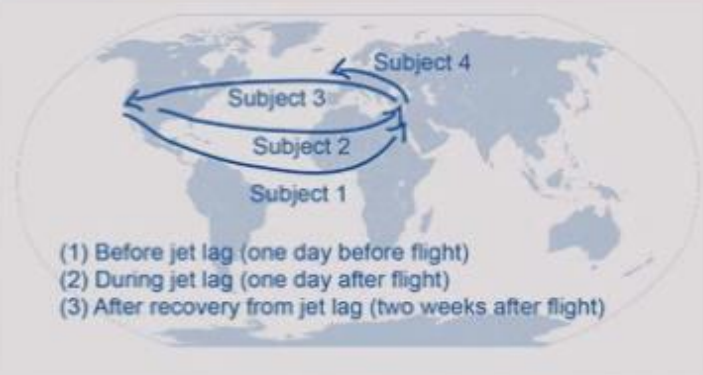
Obesidade/excesso peso



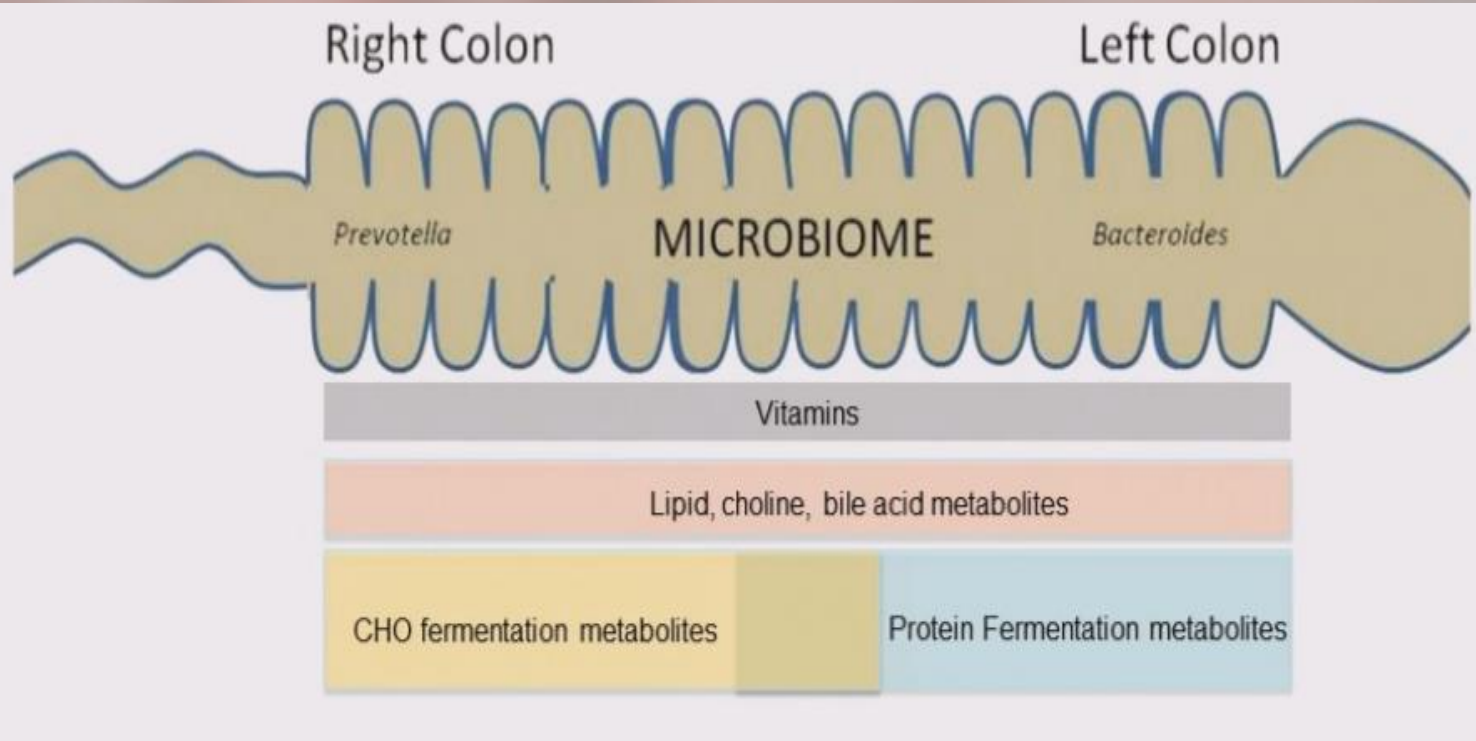
O microbioma promove obesidade



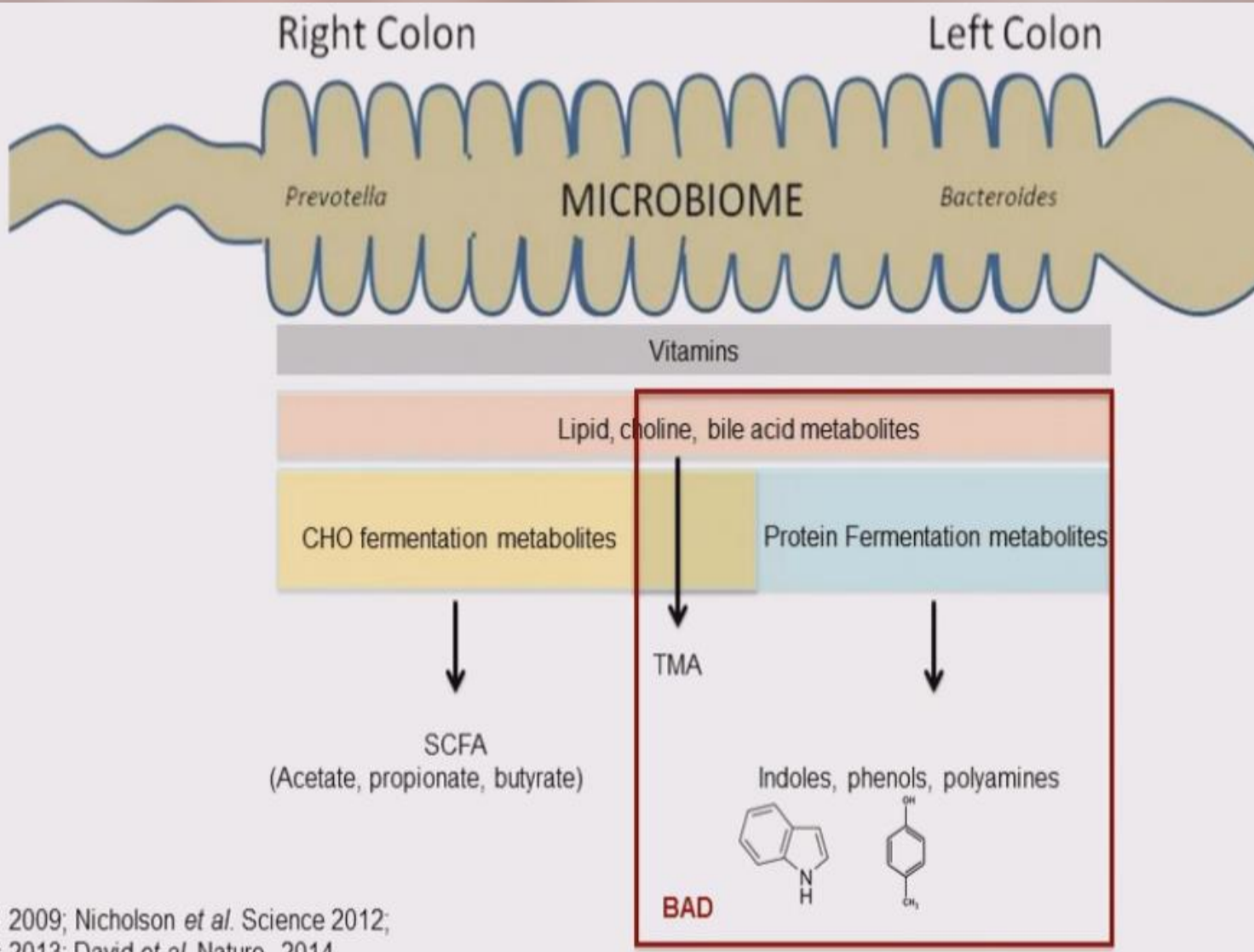
Perturbação do ritmo circadiano aumenta a susceptibilidade para a obesidade



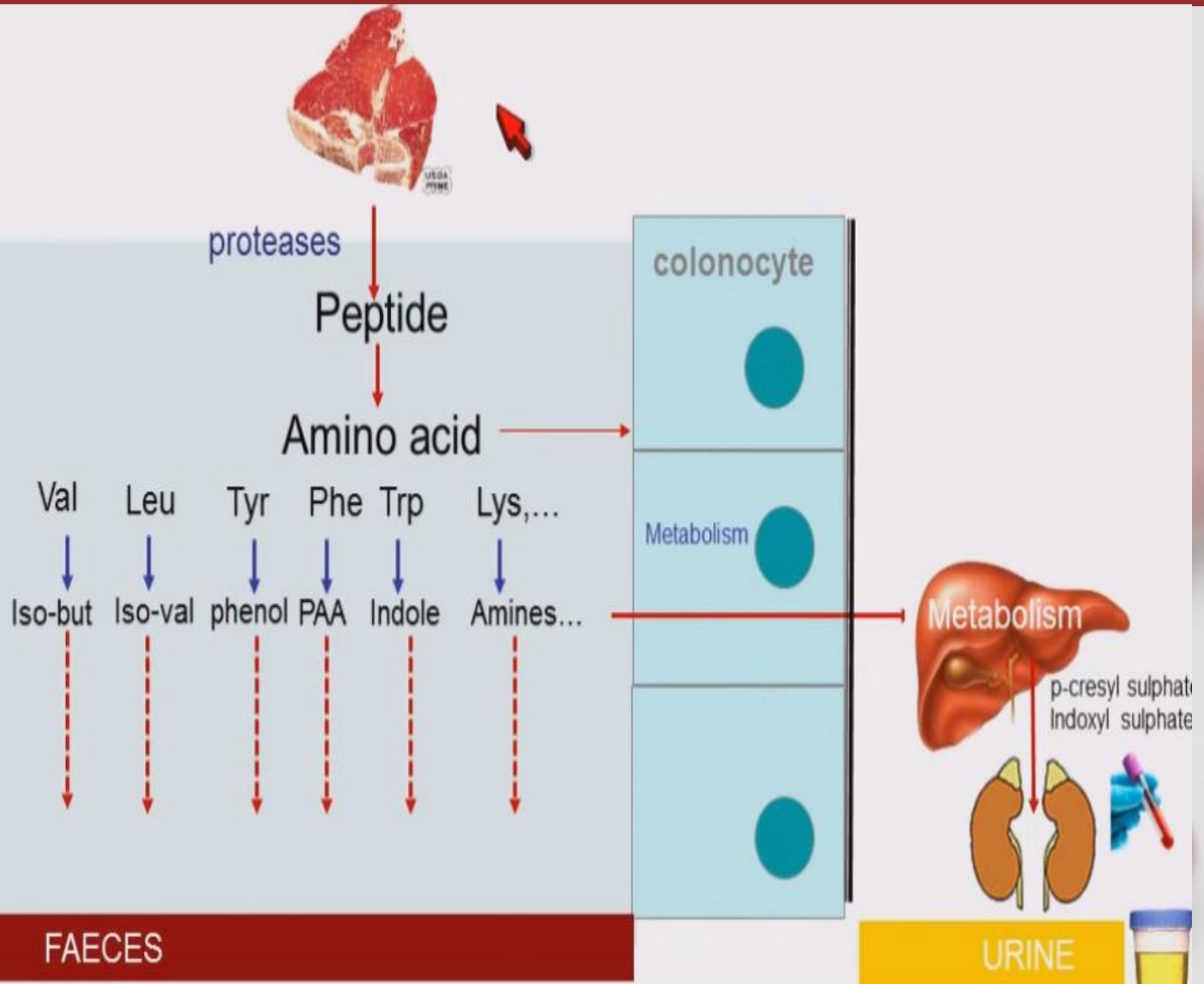
Metabolismo Microbiano



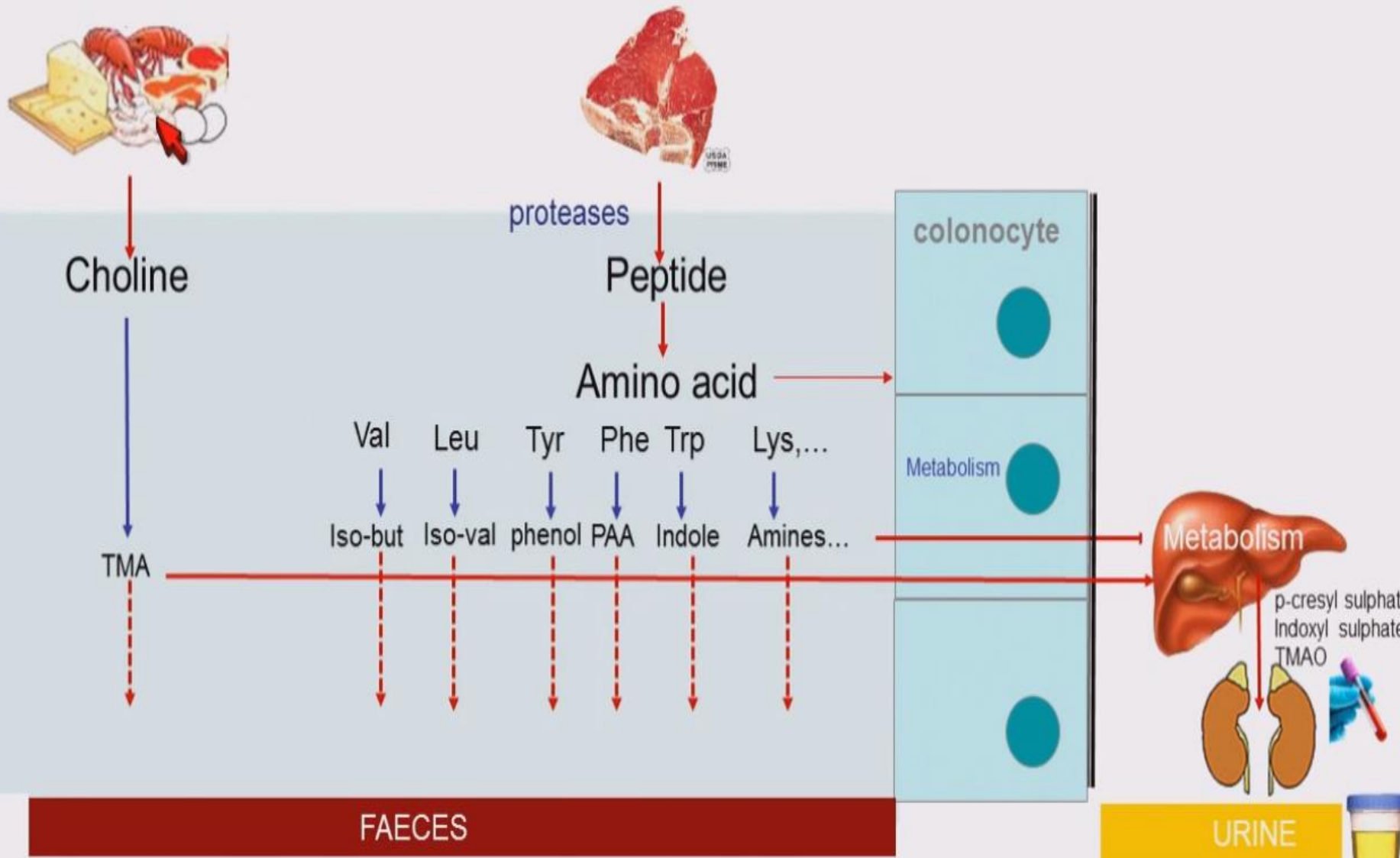
Metabolismo Microbiano



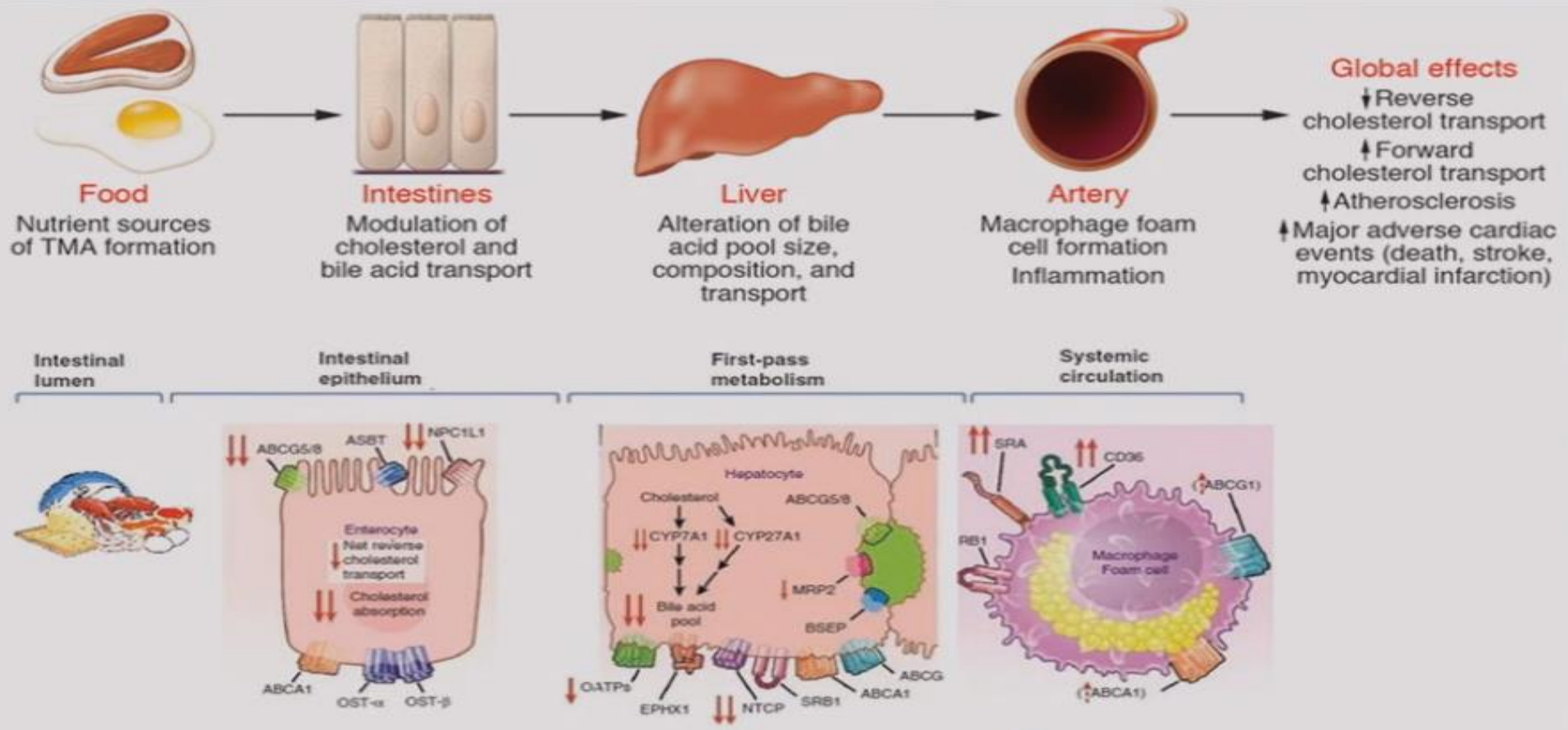
Colina e Fermentação proteica



Colina e Fermentação proteica

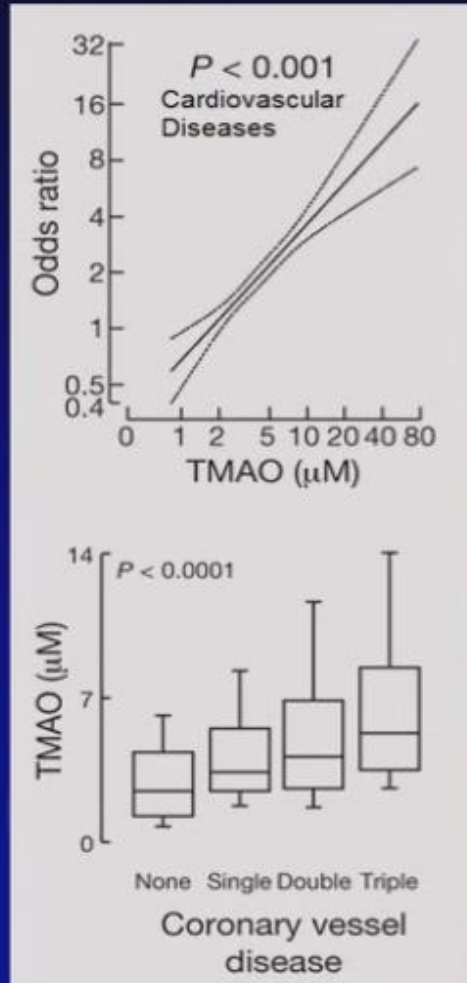


Produção de TMAO pelo microbioma

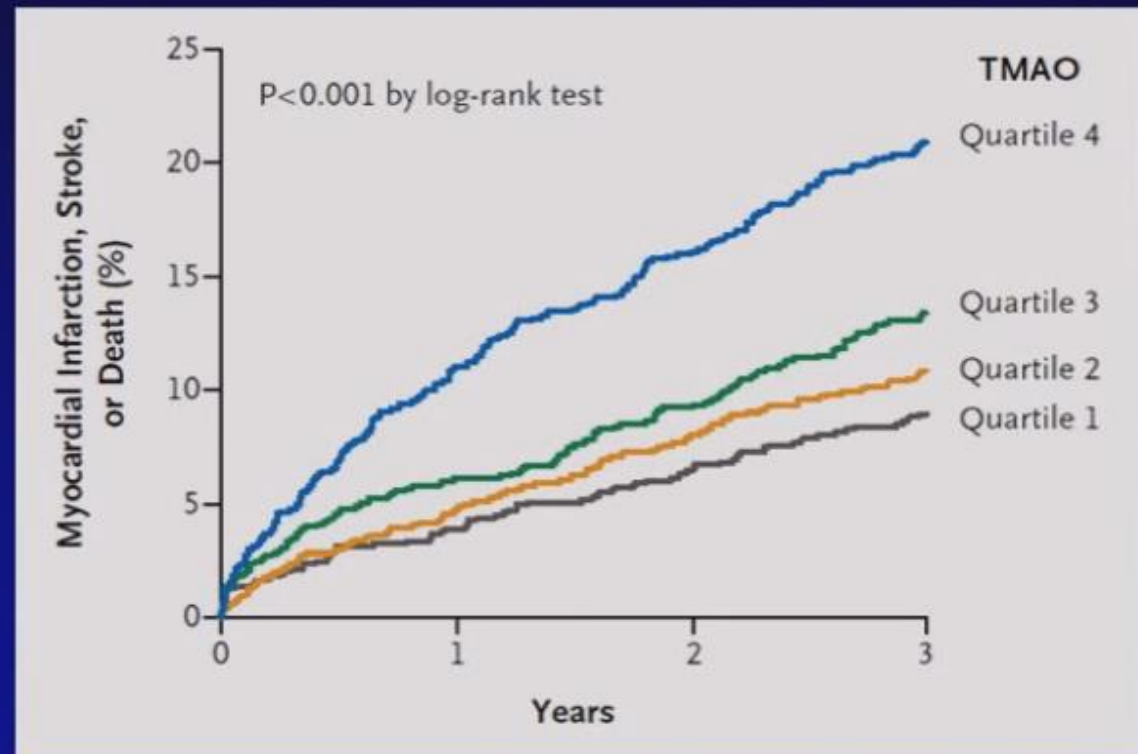


Níveis séricos de TMAO e risco de DCV e Eventos Cardíacos

Human: CVD



Human: Major Adverse Cardiac Events (MACE)



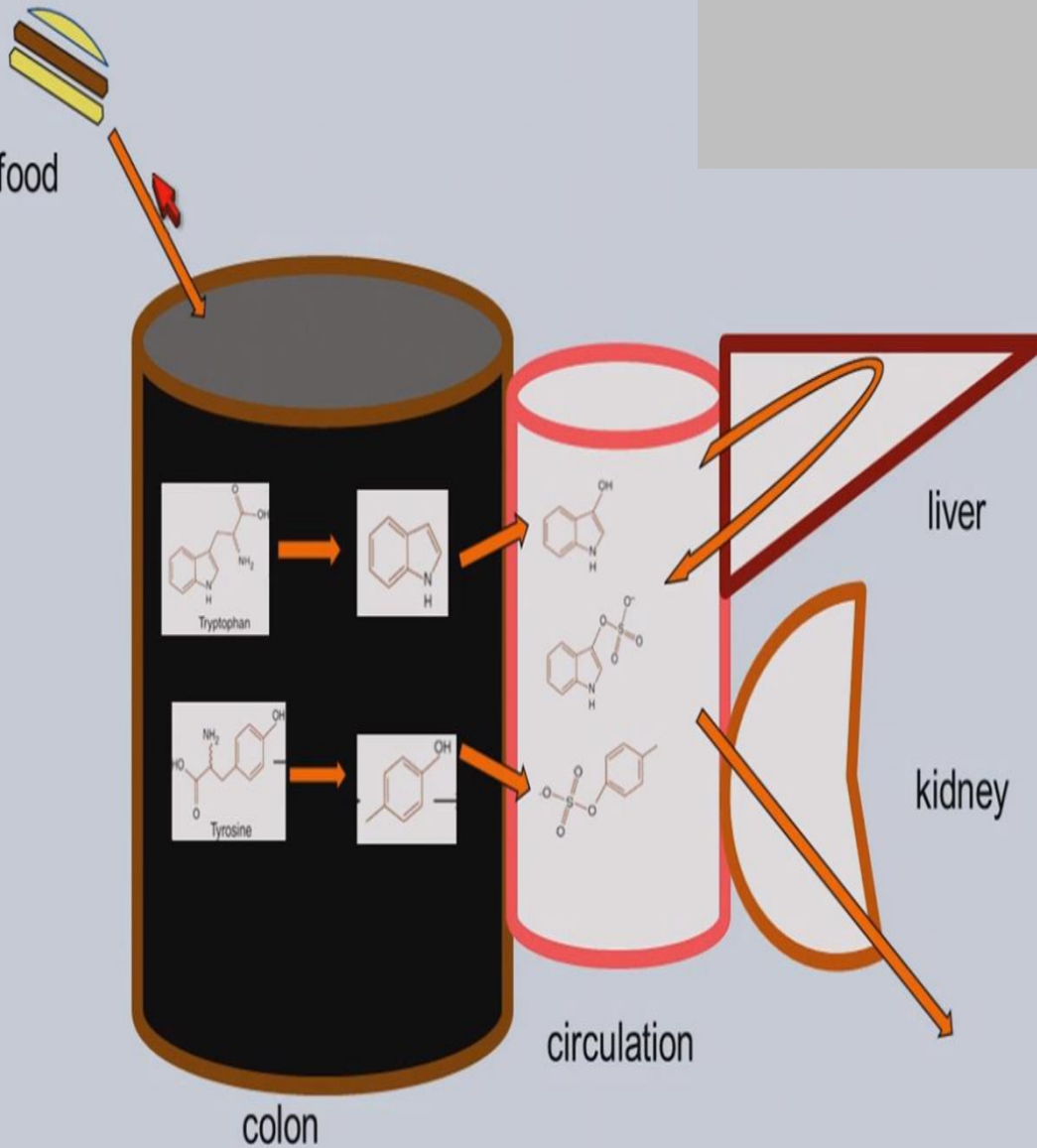
Tang et al., *N Engl J Med* 2013

Wang et al., *Nature* 2011

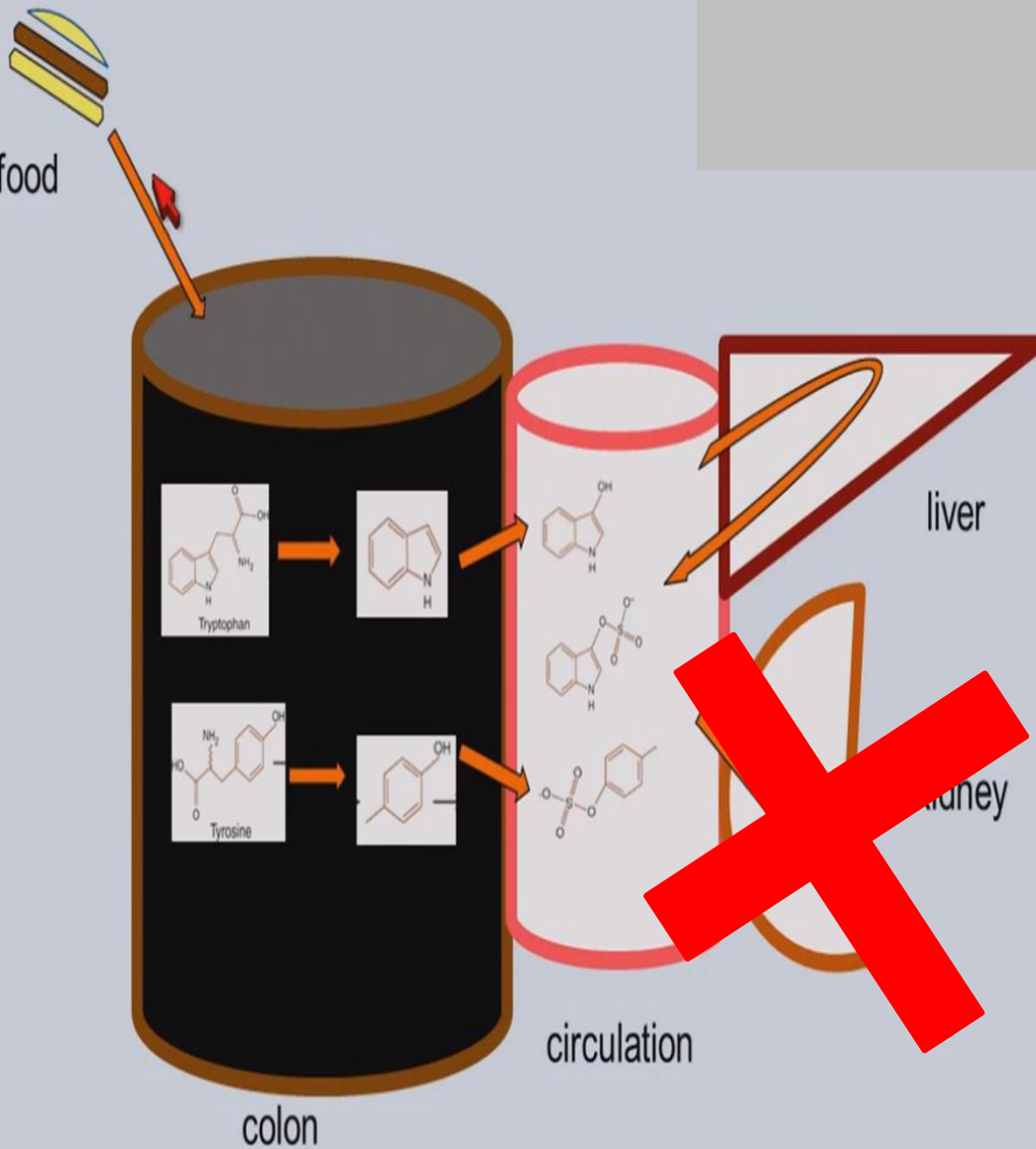
Sumário

- Microbioma Intestinal
- Microbioma Intestinal na Saúde e na Doença
- **Eixo Rim-Intestinal**
 - **Disbiose na Doença renal crónica**
 - **Impacto clínico na progressão da DRC e na DCV**
- Interacção Dieta-Microbioma Intestinal
- Estratégias para regular o microbioma intestinal

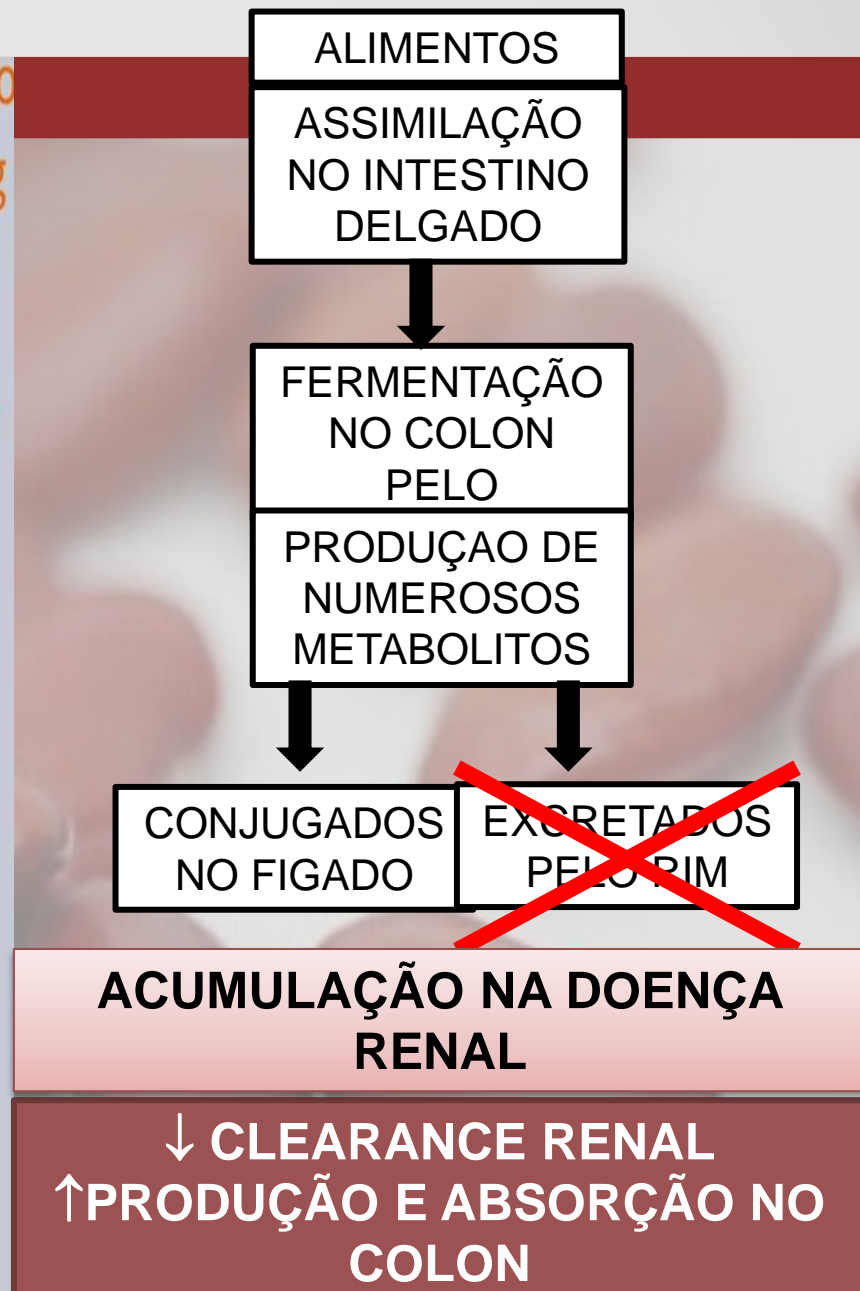
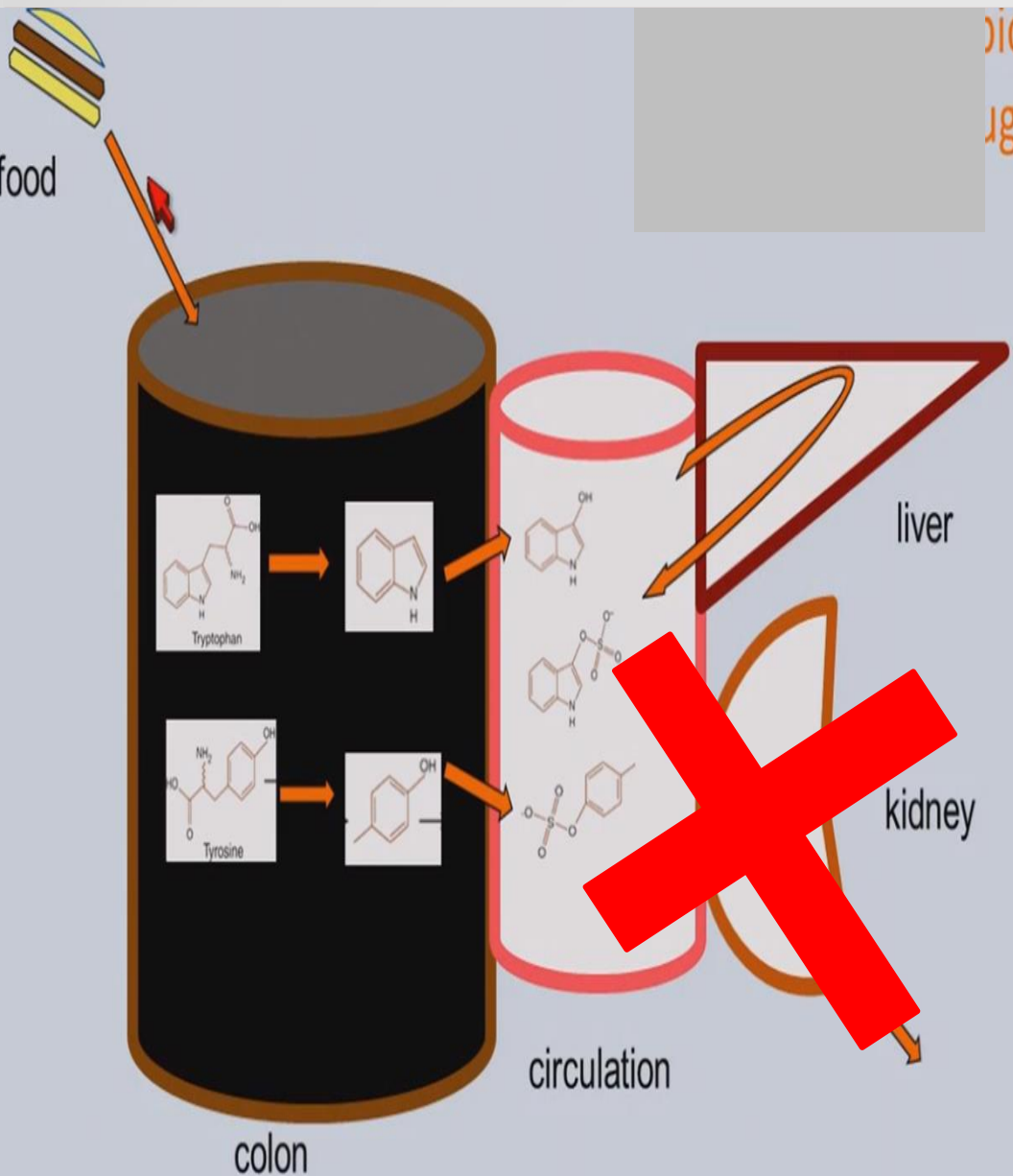
Eixo Rim-Intestino



Eixo Rim-Intestino



Eixo Rim-Intestino



Eixo Rim-Intestino

QUE EVIDÊNCIA?

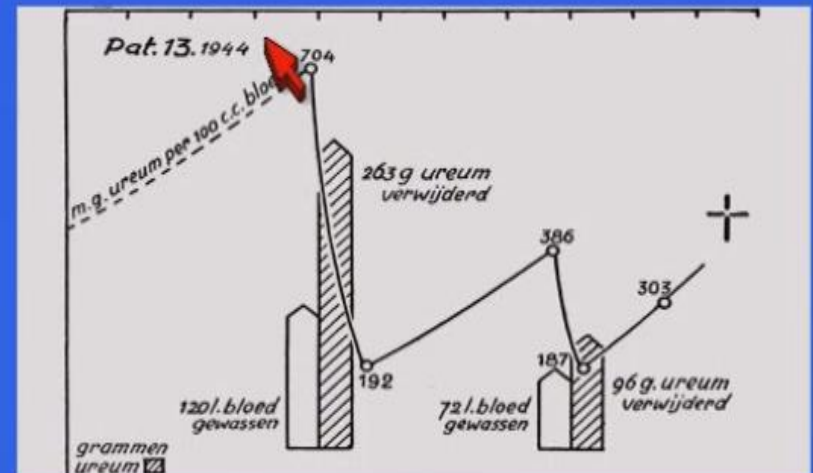
DE KUNSTMATIGE NIER



Dr W. J. KOLFF

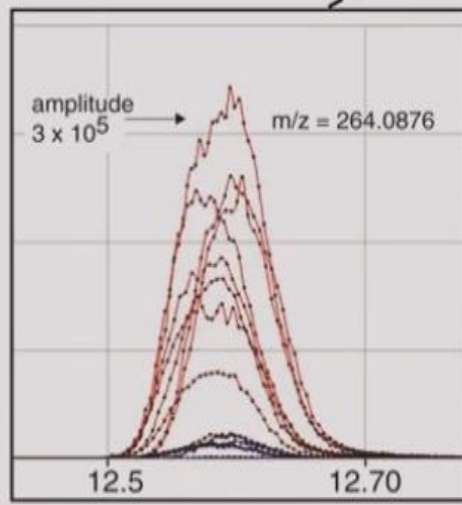
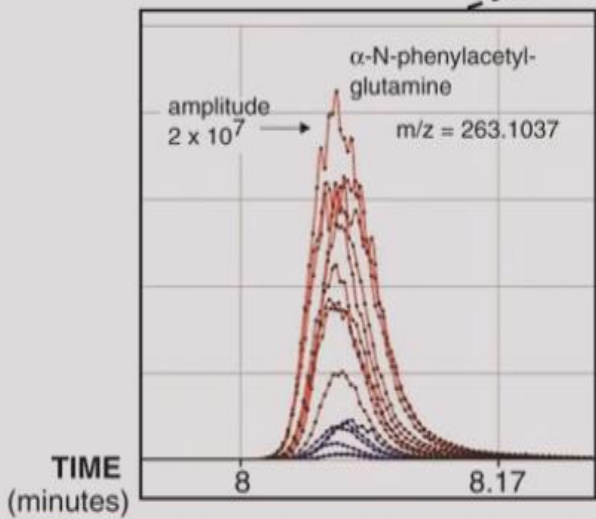
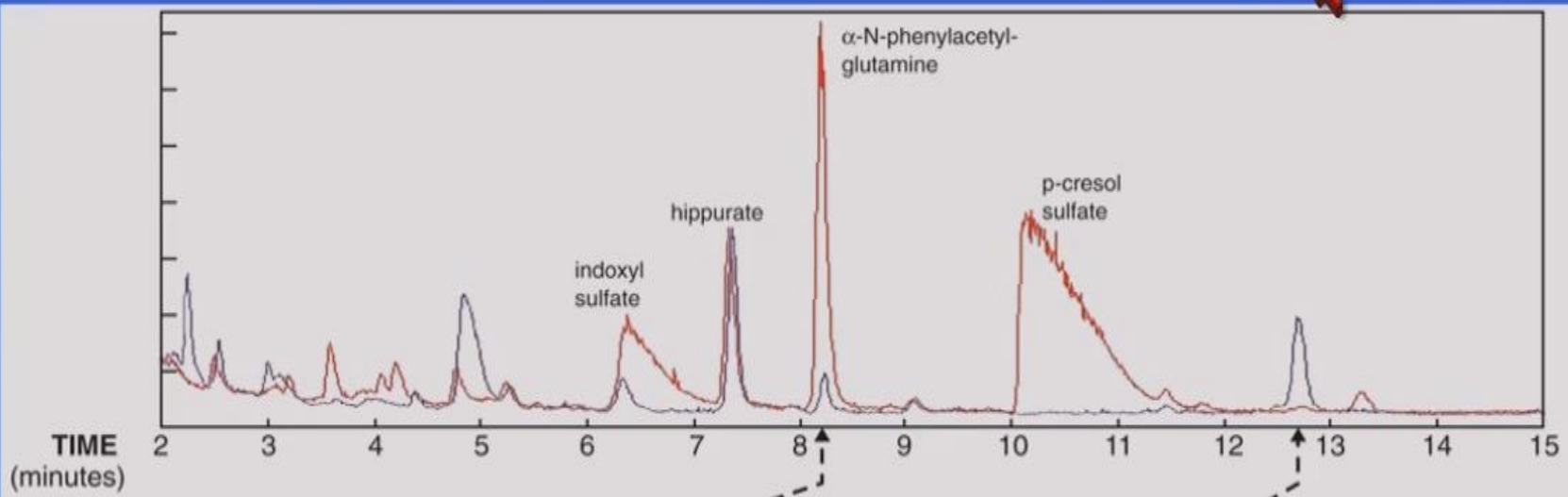
“... various putrefaction products of the intestine may be increased in the blood in renal insufficiency [sic]. They are phenoles, cresoles, aromatic oxyacids, and other aromatic substances. . . .

W. J. Kolff
The Artificial Kidney
1946



dialysis patient with colon -----

dialysis patient without colon -----



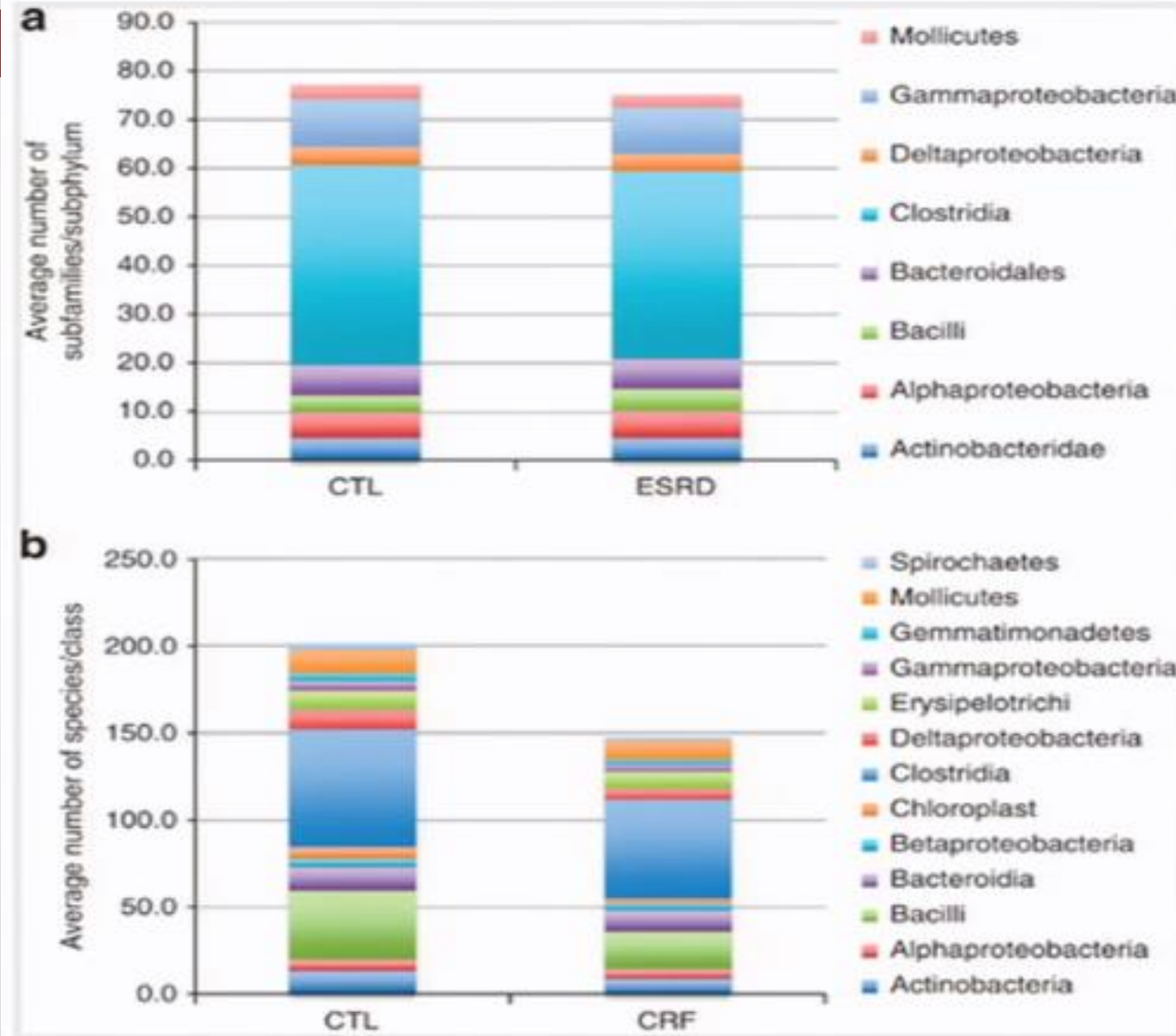
Os solutos derivados do microbioma acumulam-se em elevados níveis

Solute	<u>[Hemodialysis]</u> [Normal]
Urea	5
p-Cresol Sulfate	41
Indoxyl Sulfate	116
α -NPhenyacetylglutamine	122

A DOENÇA RENAL CRÔNICA ALTERA A FLORA INTESTINAL

A flora intestinal de doentes em diálise mostrou diferenças marcadas em 190 unidades taxonómicas operacionais, incluindo expansão de famílias de bactérias que possuem a urease, uricase e enzimas produtoras de p-cresol e indol.

Wong 2014 Am J Nephrol P230-7
Vaziri 2013 Kidney Int p308-15



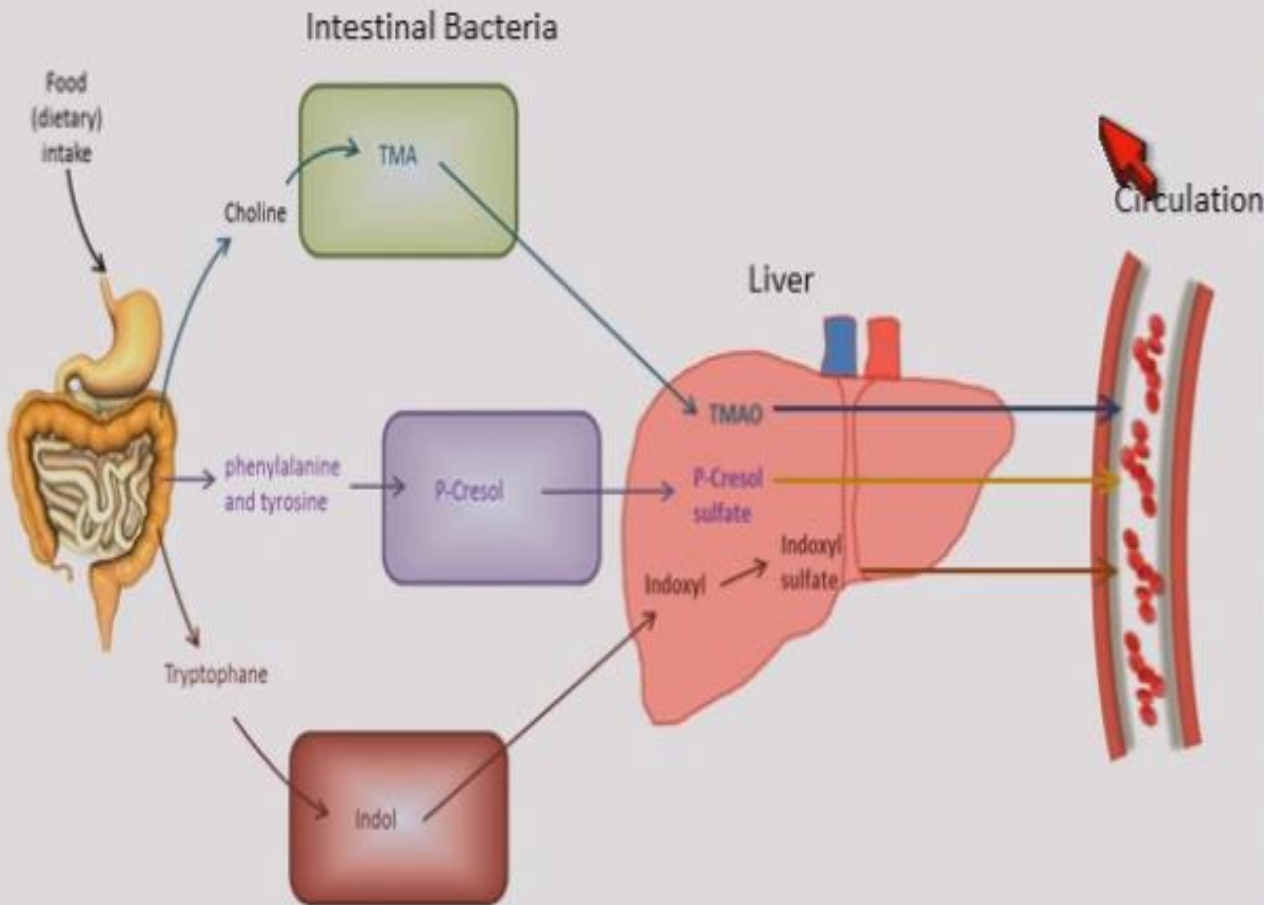
DISBIOSE NA DRC

- Crescimento excessivo de bactérias no intestino delgado
- Quantidade bacteriana ~100 vezes DRC E5D
- Diminuição da diversidade
- Menor nº de bifidobacteria e lactobacilos
- Depleção de bactérias produtoras de SCFA
- Expansão de famílias de bactérias produtoras
 - Urease e Uricase
 - Enzimas formadoras de p-cresol e indol
- A causa de DRC também pode influenciar o perfil do microbioma

Factores q promovem a disbiose na DRC

- Consumo de dietas pobre em fibras (restrição de alimentos ricos em potássio como frutas e vegetais)
- ↓ trânsito intestinal na DRC (> % obstipação multifactorial) ⇒ ↑ tempo produção e absorção intestinal de toxinas urémicas
- ↓ assimilação de proteínas no intestino delgado
- ↑ amónia ⇒ modificação pH luminal
- Terapêuticas: Quelantes do Fósforo, Antibióticos, etc

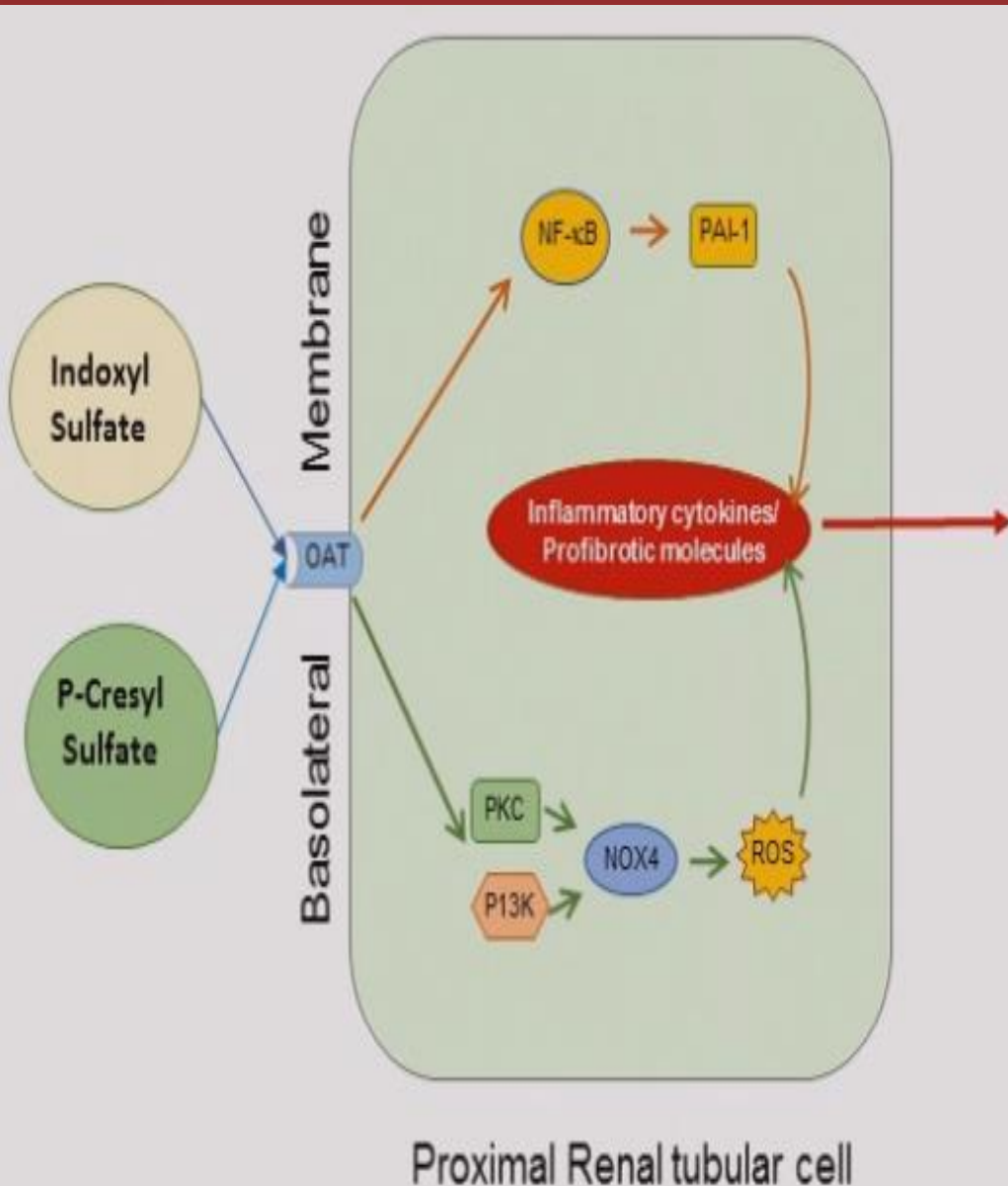
Toxinas urémicas que se originam do metabolismo do microbioma no colon



Increased gut permeability

- Phenols
 - P-cresol sulfate
- Indoles
 - Indoxyl sulfate
 - Indole 3 acetate
- Amines
 - TMAO
- Guanidines
- Phenyl acetic acid
- Hippuric acid

P-Cresol sulfato e Indoxil Sulfato são Nefrotóxicos

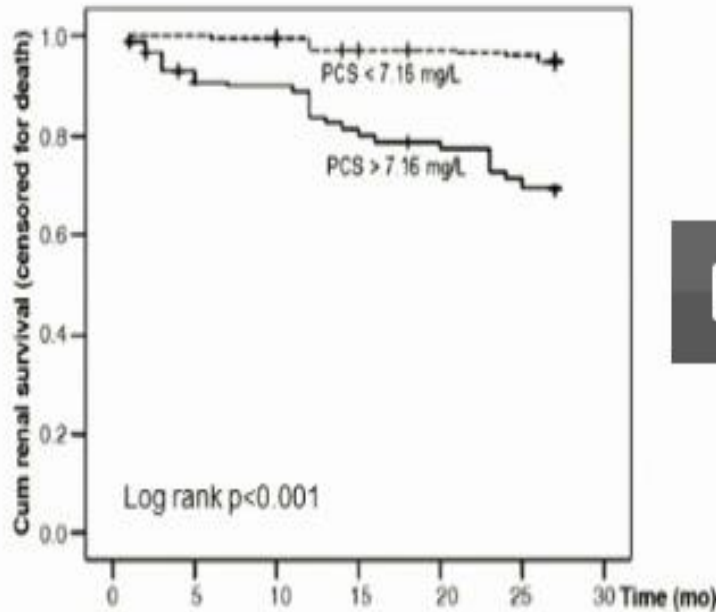


PROGRESSÃO DA DOENÇA RENAL

- ↑ MORTE CELULAR
- ↑ Índice transição epitélio-mesênquima
- ↑ Esclerose glomerular
- ↑ Fibrose Intersticial

Níveis séricos de p-cresol sulfato e indol sulfato associam-se à progressão da doença renal crónica

P-cresyl sulphate

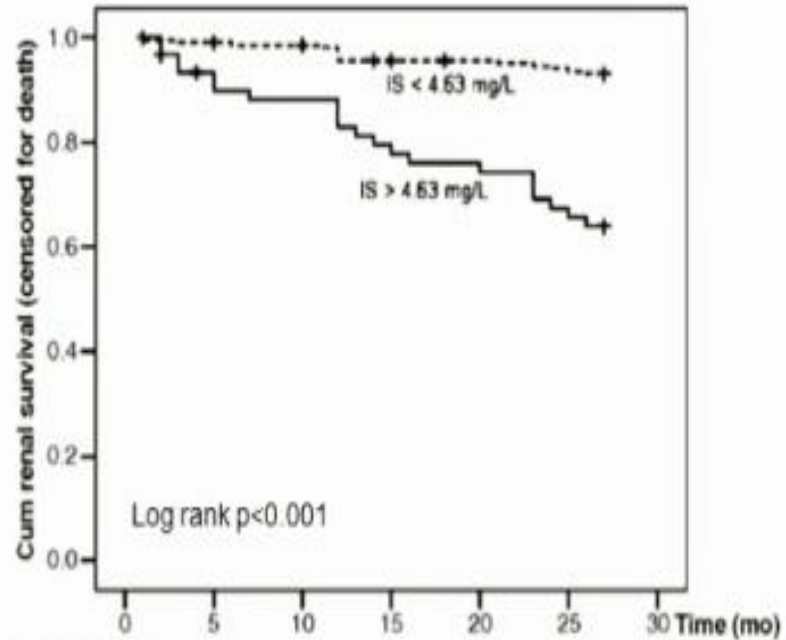


No. of patients at risk

PCS < 7.16 mg/L	178	178	177	173	173	171	169
PCS > 7.16 mg/L	90	82	81	73	71	64	64

Independent of age, gender, diabetes status, albumin levels, serum Creat, CaPhos product, iPTH, Hb or hs-CRP

Indoxyl sulphate

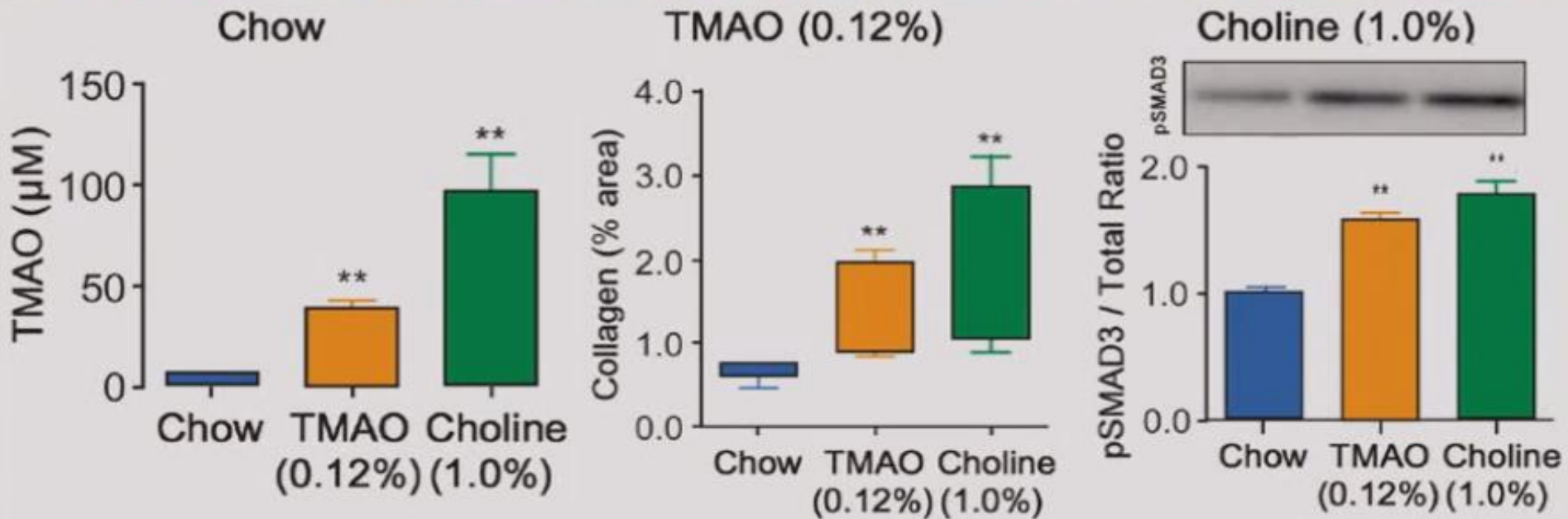
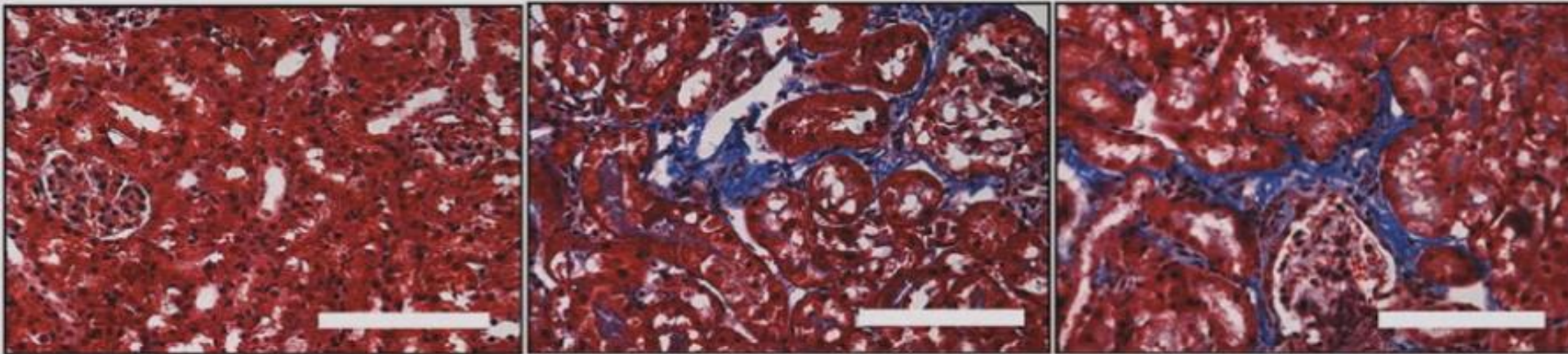


No. of patients at risk

IS > 4.63 mg/L	206	204	203	197	193	192	192
IS < 4.63 mg/L	62	56	55	49	47	42	41

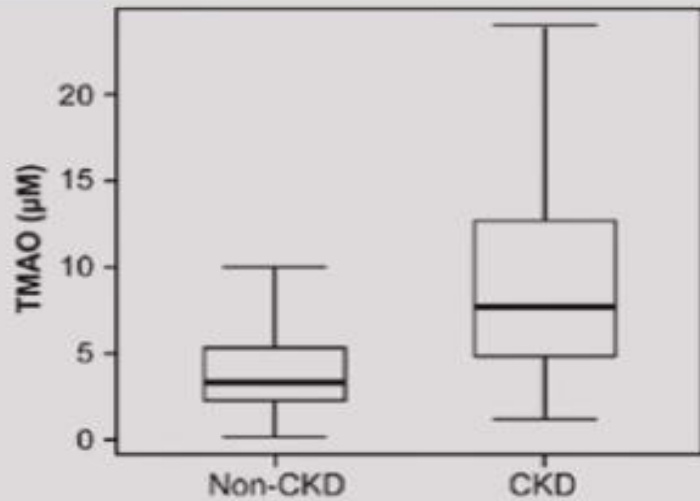
Predictive power weakened when serum PCS was also present in the model

Níveis Elevados de Colina na dieta/TMAO Contribui para Fibrose Renal Progressiva

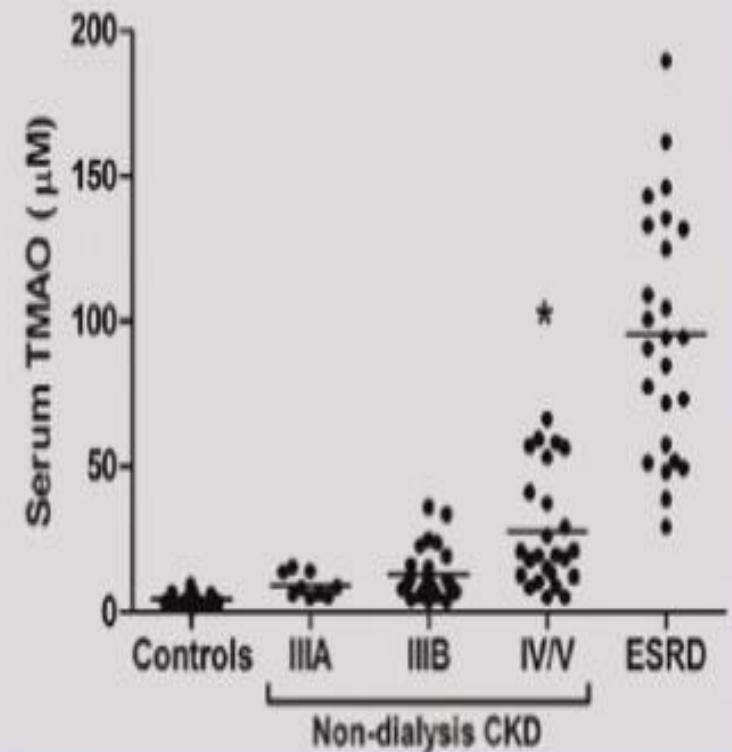
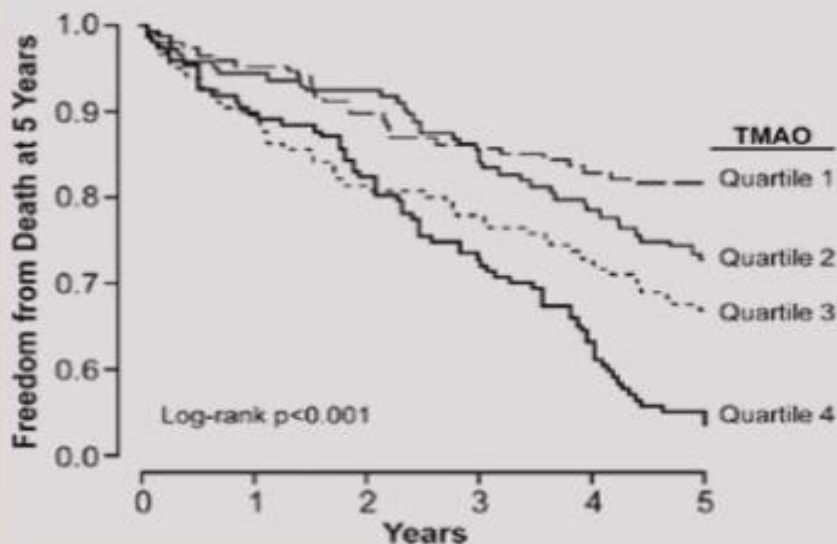


** $p < 0.01$

Níveis elevados de TMAO em doentes com DRC estão associados a elevado risco de mortalidade



Patients with CKD (eGFR ≤ 60 ml/min/m²)



Tang et al, *Circ Res* 2015

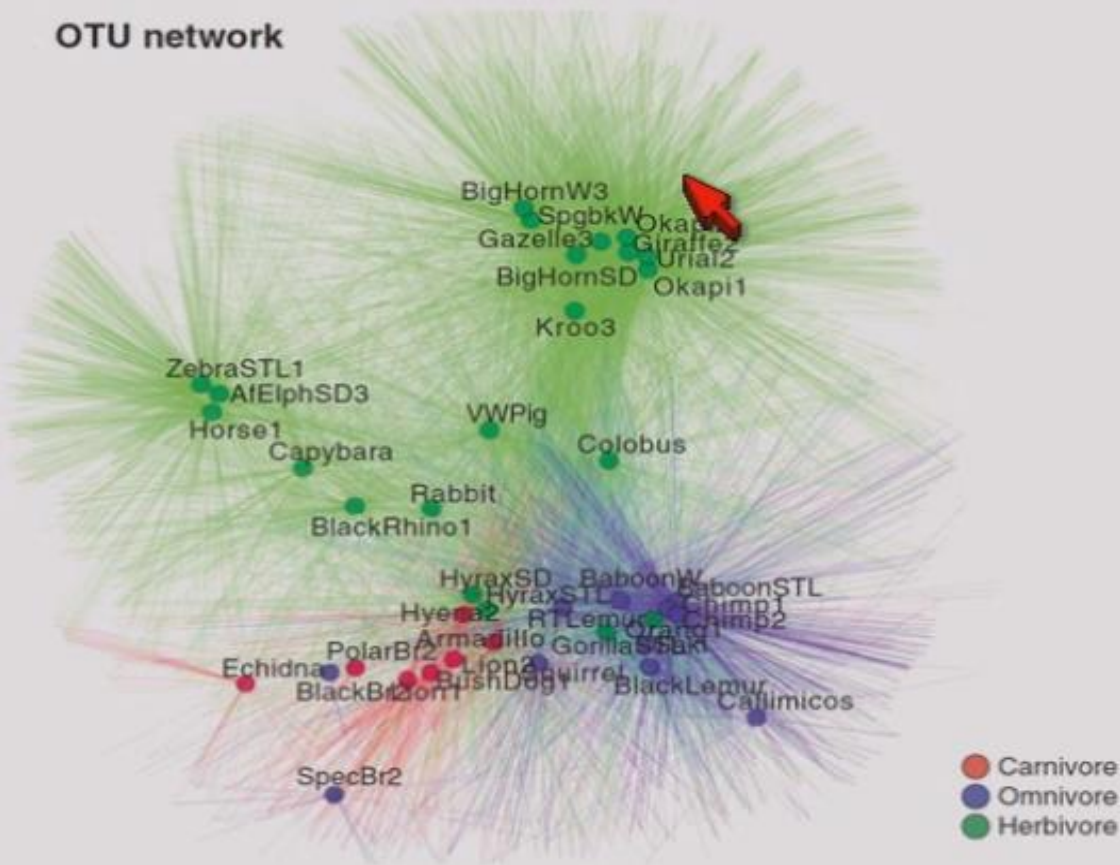
Stubbs et al, *JASN* 2015

Sumário

- Microbioma Intestinal
- Microbioma Intestinal na Saúde e na Doença
- Eixo Rim-Intestinal
 - Disbiose na Doença renal crónica
 - Impacto clínico na progressão da DRC e na DCV
- **Interacção Dieta-Microbioma Intestinal**
- Estratégias para regular o microbioma intestinal

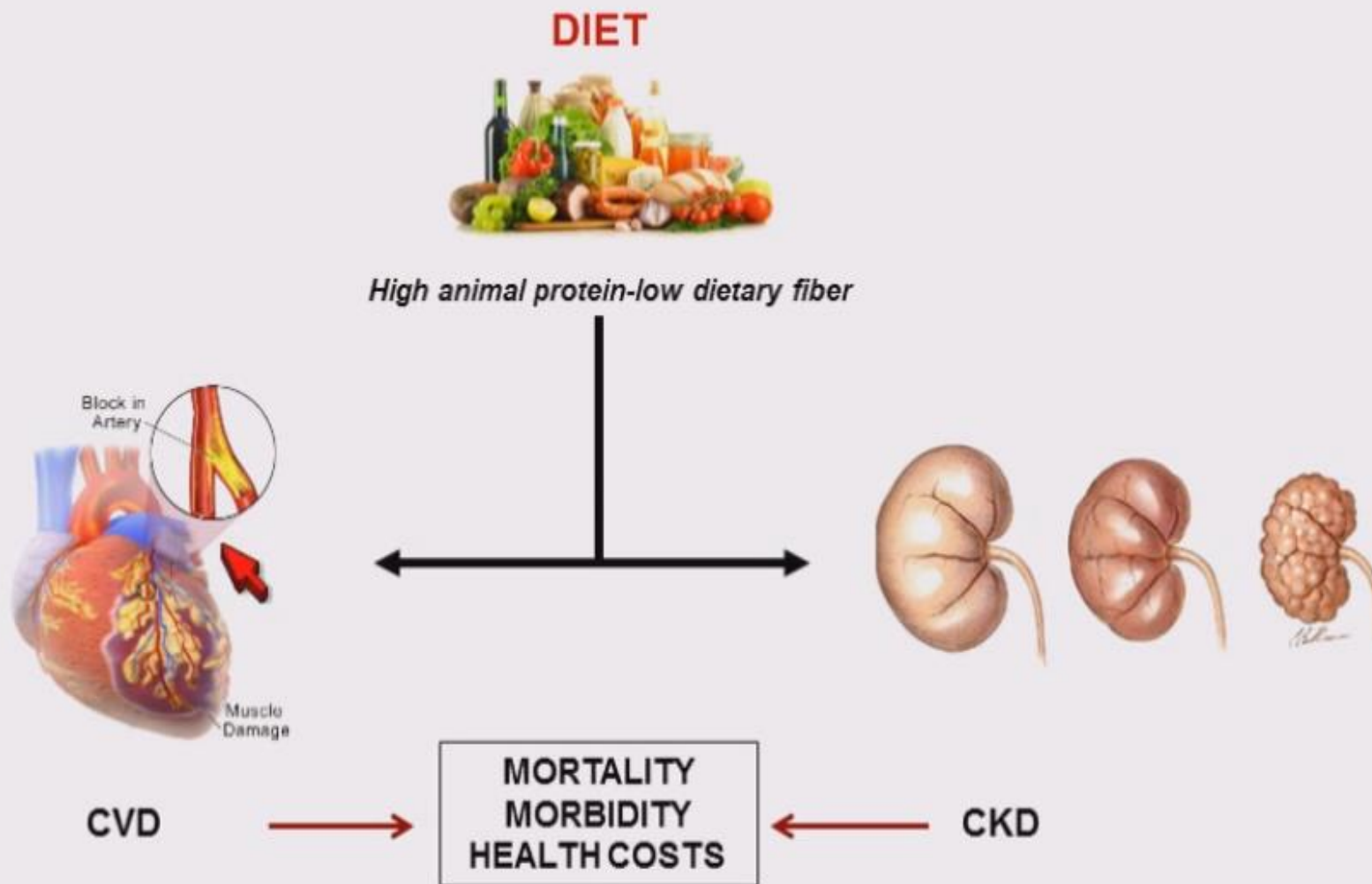
Diet Drives Convergence in Gut Microbiome Functions Across Mammalian Phylogeny and Within Humans

OTU network



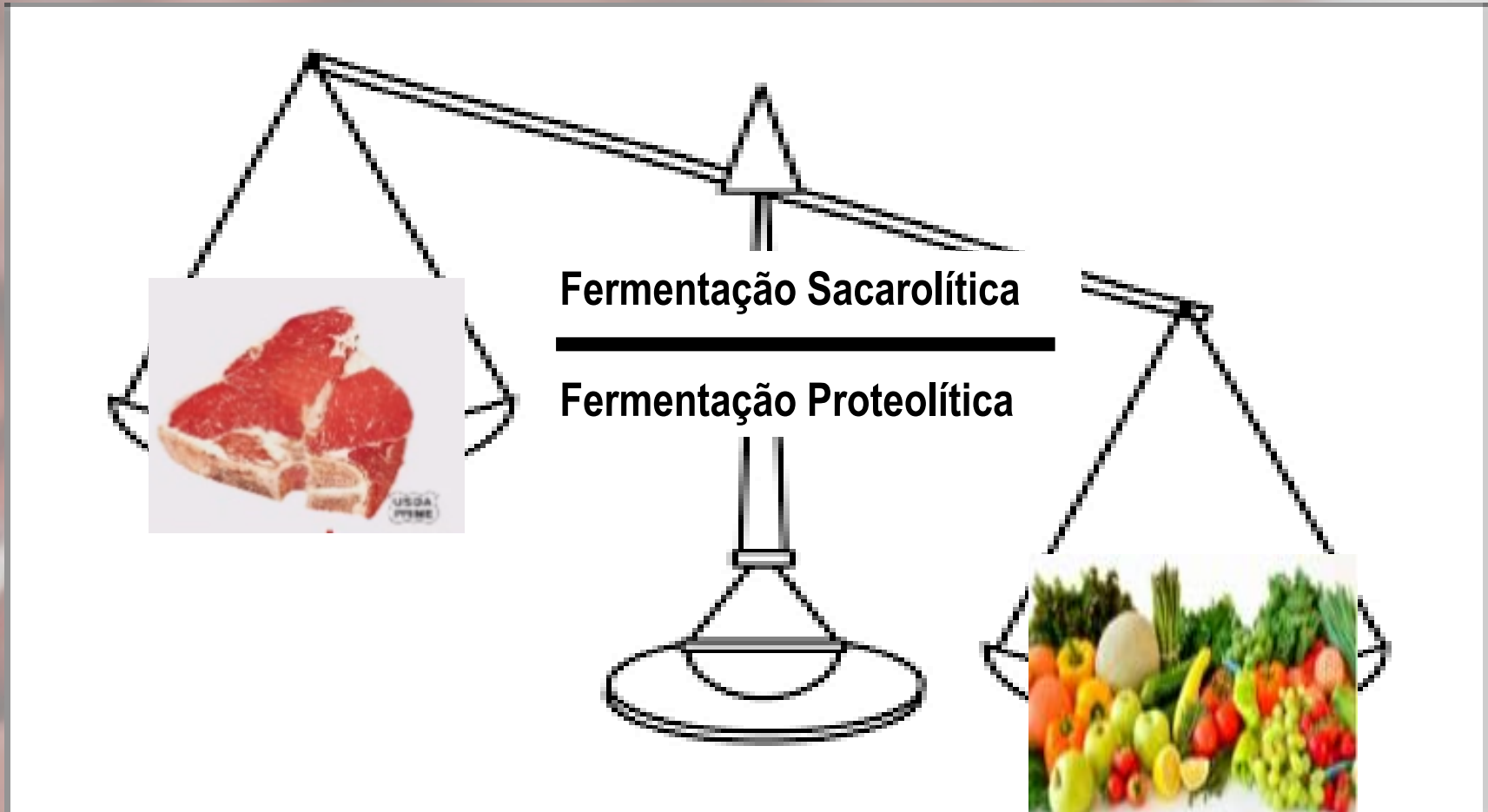
The network shows clear separation of fecal communities by host diet

ALIMENTAÇÃO, Doença Cardiovascular e Doença Renal Crônica



Pro: Metcalf et al. Clin Chem 1993; Nettleton et al. AJCN 2008; Diaz-Lopez et al. Clin Nutr 2012; Odermatt AJP 2011; Lin et al. AJKD 2011
Con: Diaz-Lopez et al. AJKD 2012;

Conteúdo Alimentar em Proteína/Fibra



Change the Diet

A LOW-NITROGEN DIET WITH PROTEINS OF HIGH BIOLOGICAL VALUE FOR SEVERE CHRONIC URÆMIA

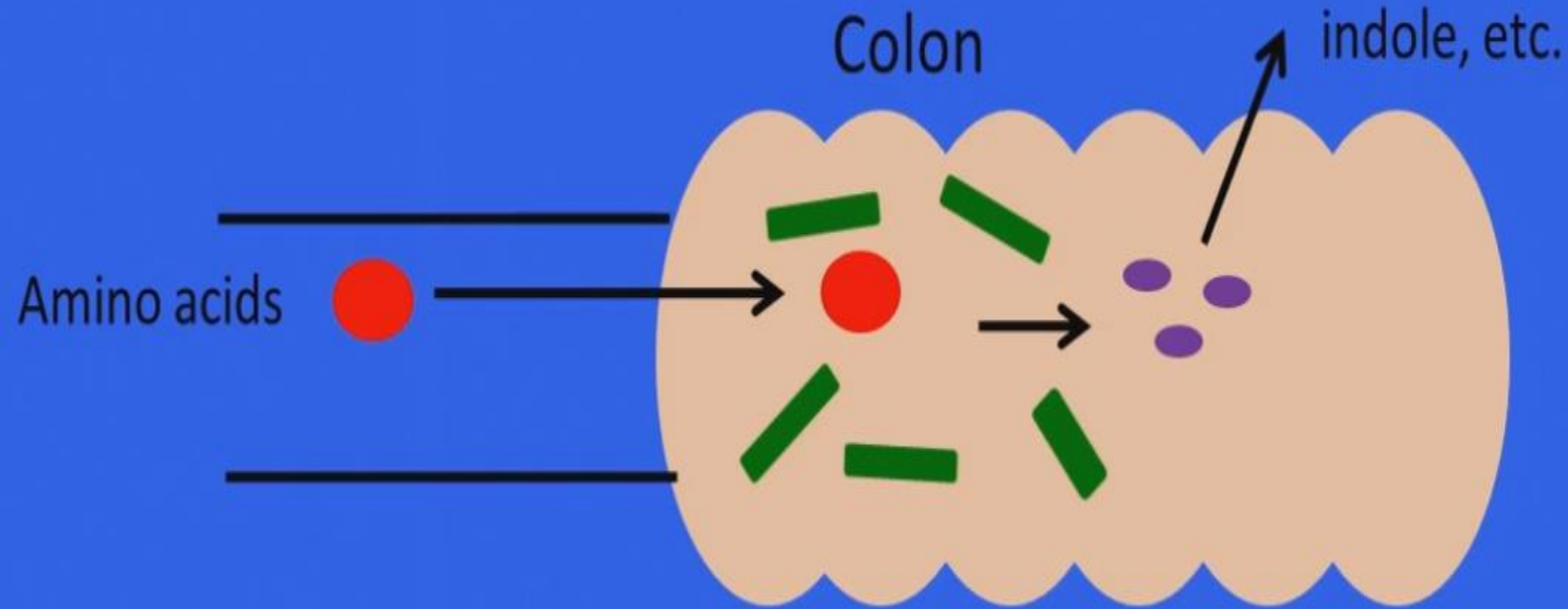
S. GIOVANNETTI
M.D. Pisa

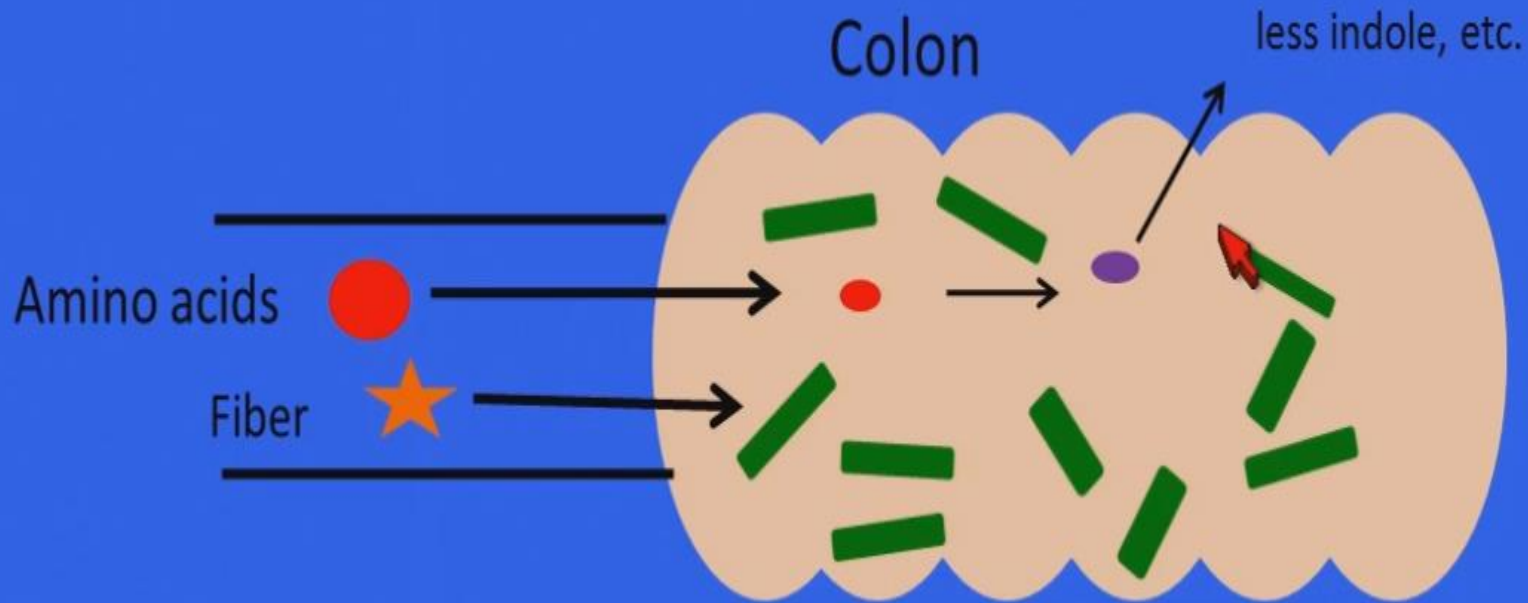
Q. MAGGIORE
M.D. Pisa

SENIOR LECTURER IN MEDICINE

LECTURER IN MEDICINE

From the General Medical Department, University of Pisa, Italy



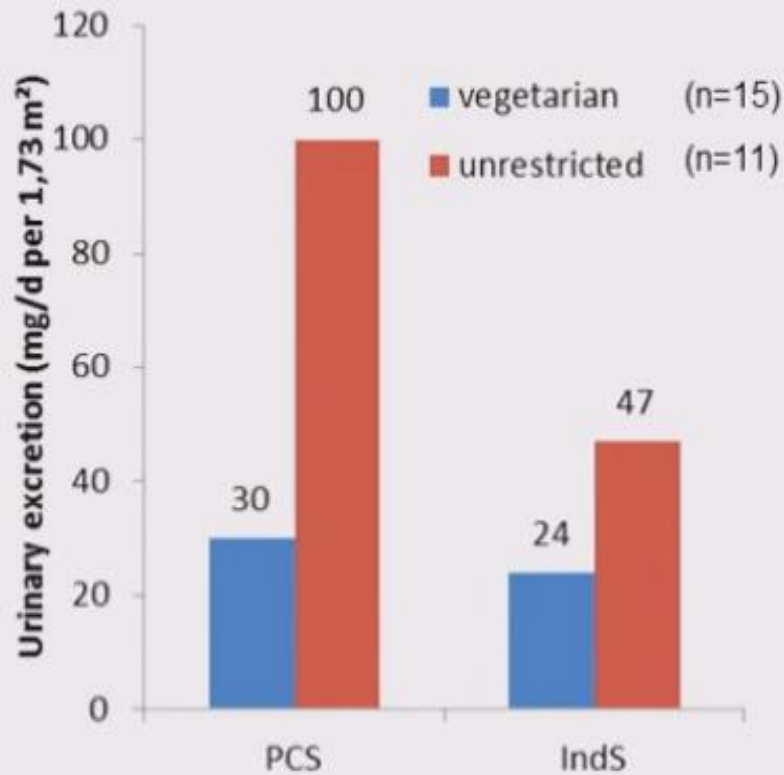


	Fiber	Control
Indoxyl sulfate	- 27 ± 39*	6 ± 39
p-Cresol sulfate	- 24 ± 44	7 ± 46

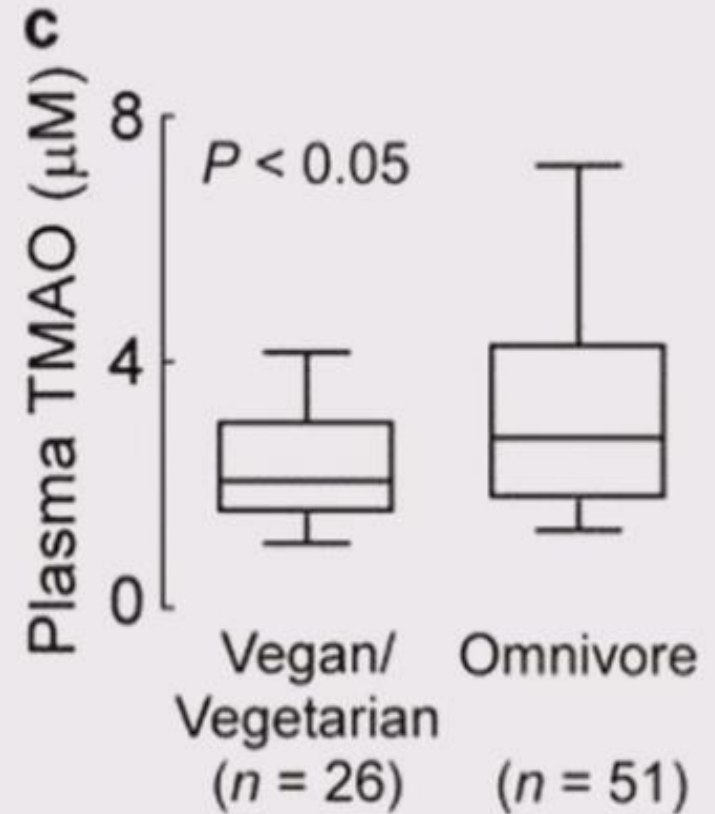
* p<0.025 Fiber vs Control

PADRÃO DA DIETA: VEGETARIANA vs OMNÍVORA

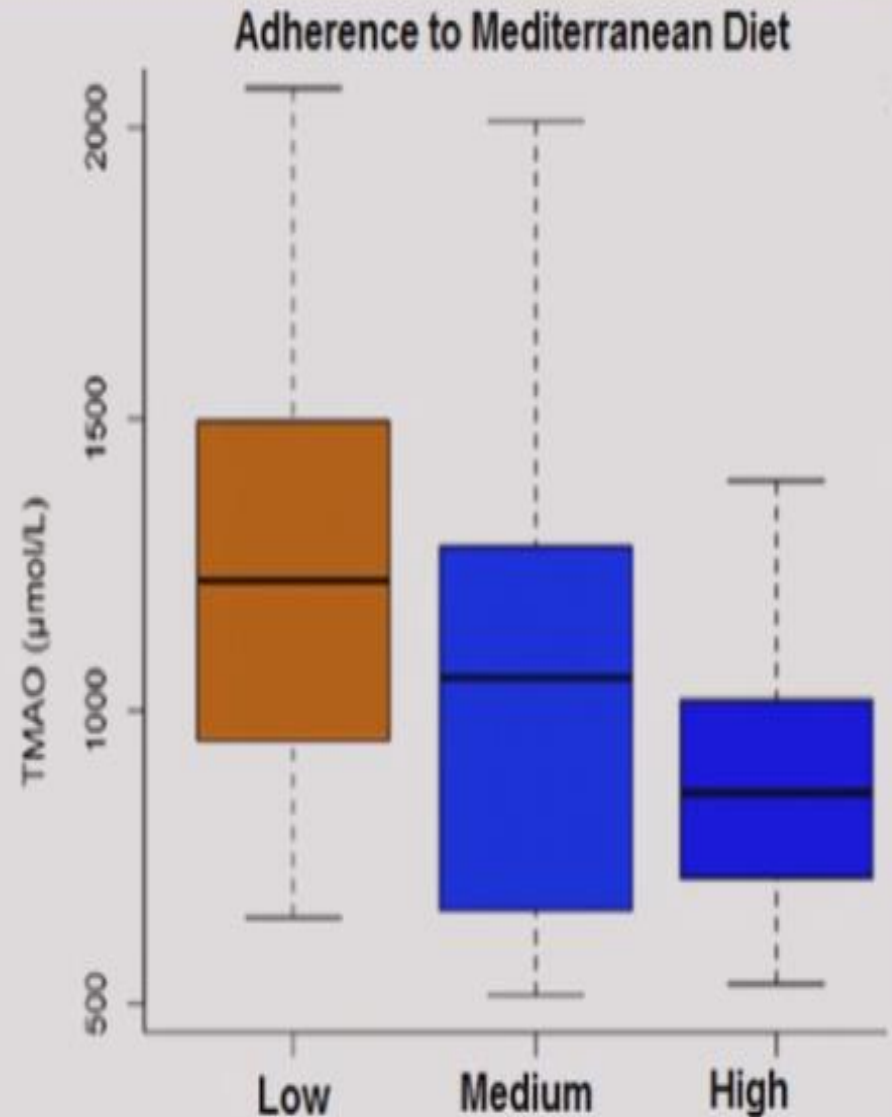
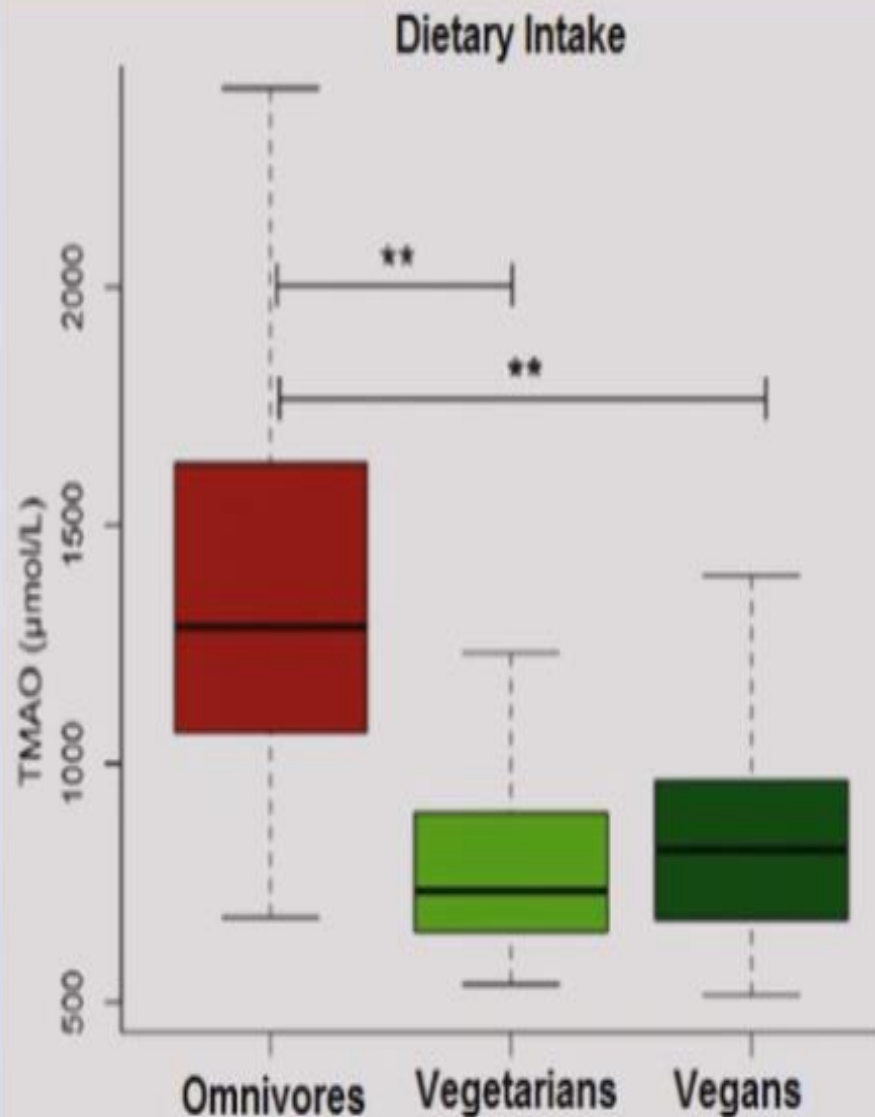
p-cresyl sulfate and Indoxyl sulfate



TMAO

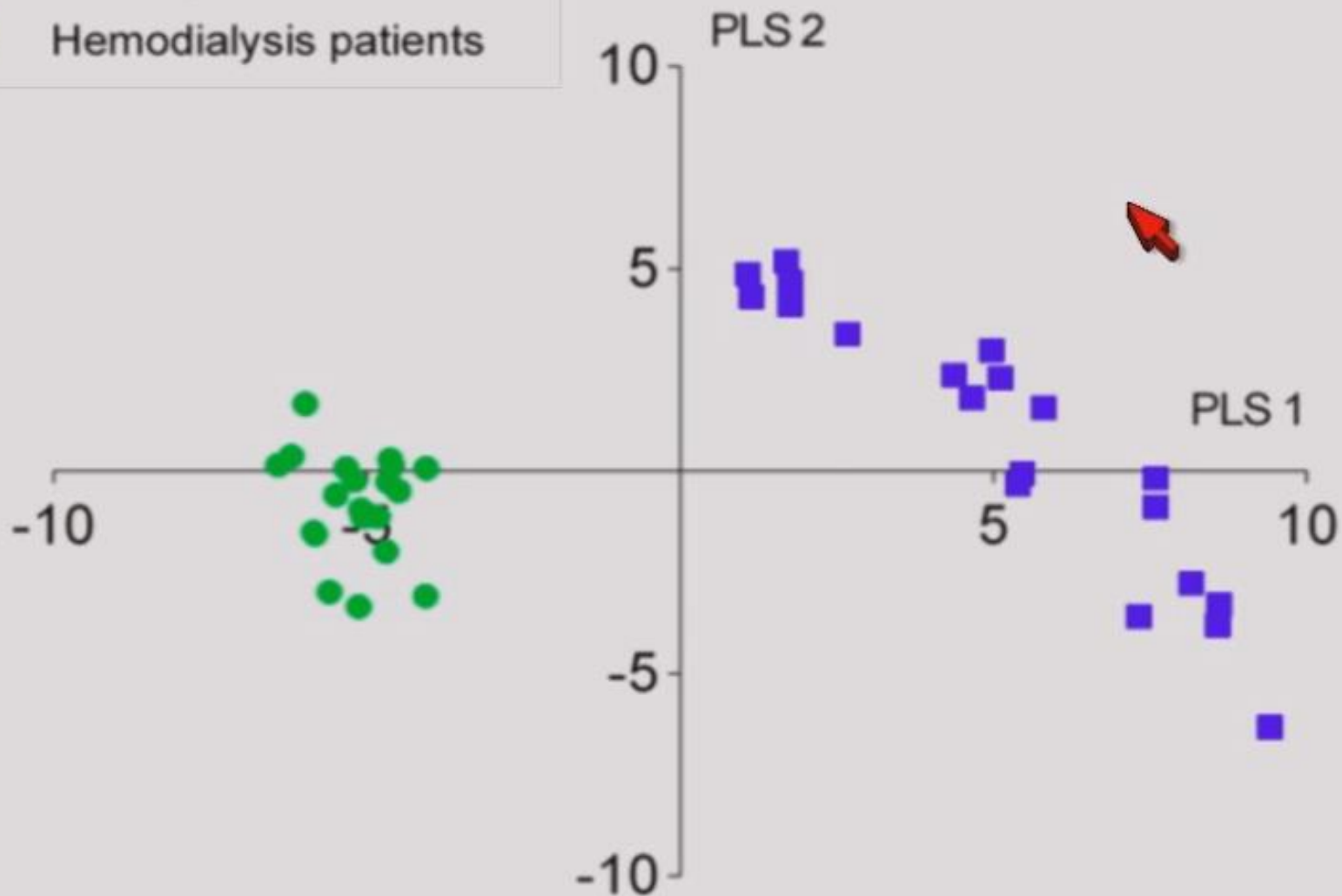


Adesão à dieta Mediterrânea baixa níveis urinários de TMAO



A influência da DRC no Metabolismo do Microbioma Intestinal

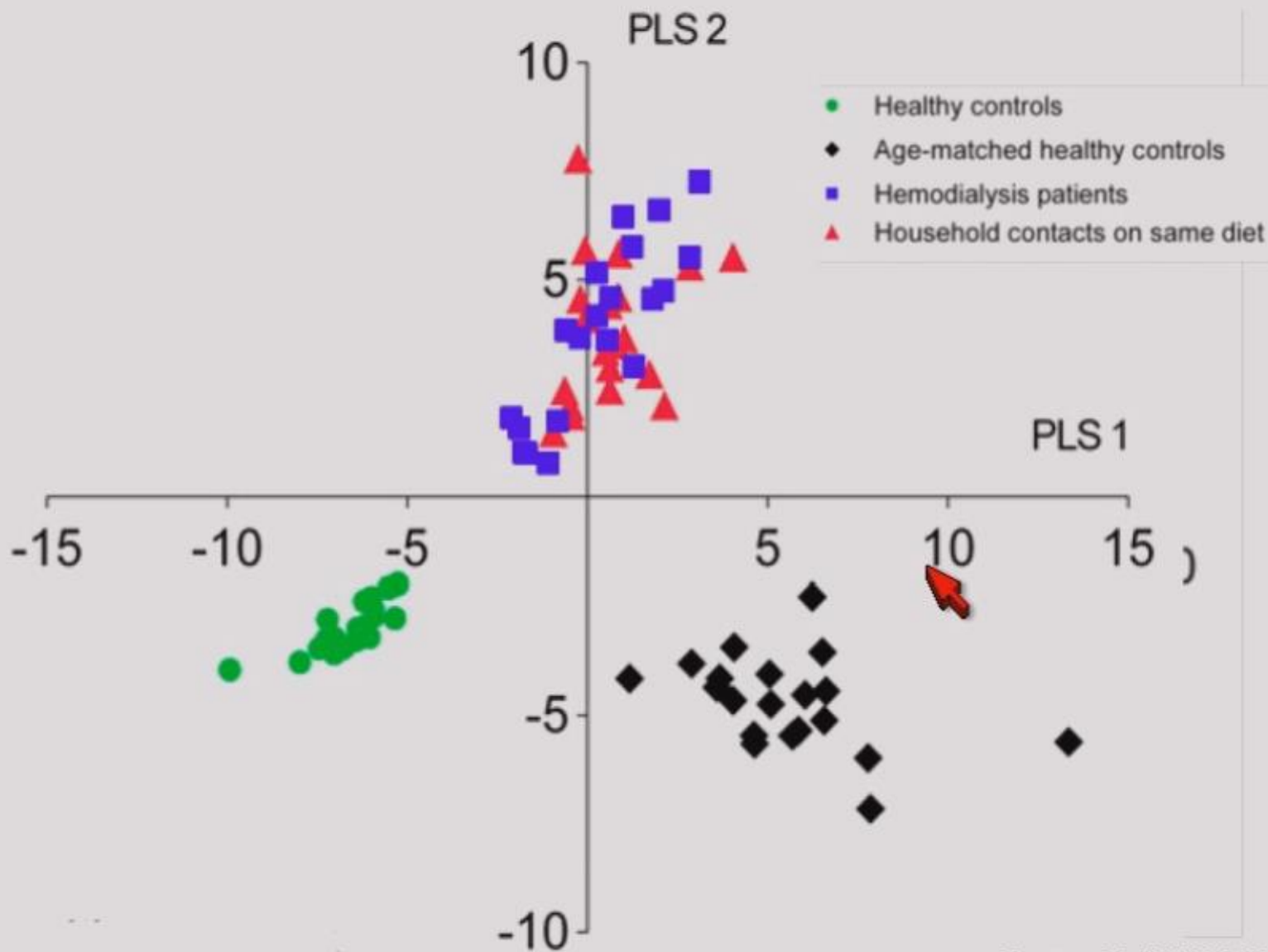
- Healthy controls
- Hemodialysis patients



PLS=PERFIL METABÓLICO FECAL

Poesen, R JASN 2015

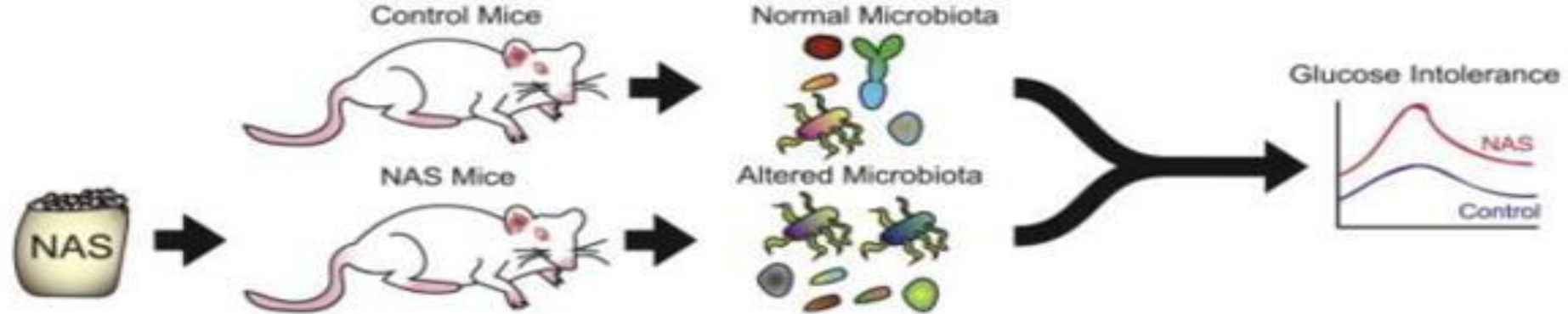
A influência da DRC no Metabolismo do Microbioma Intestinal

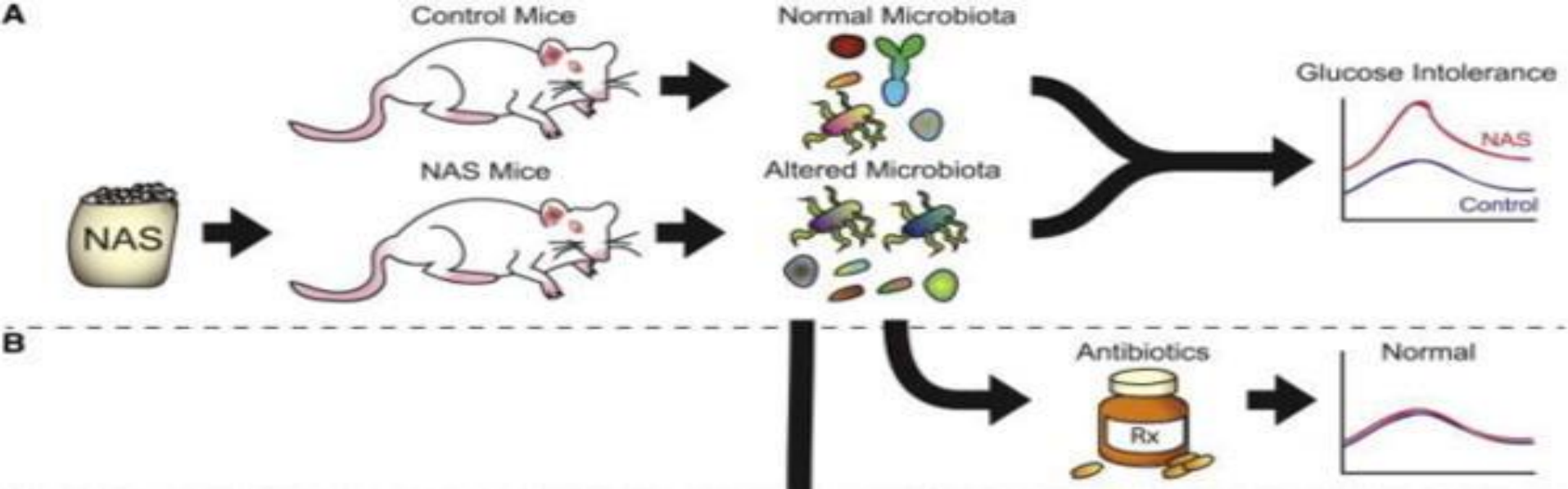


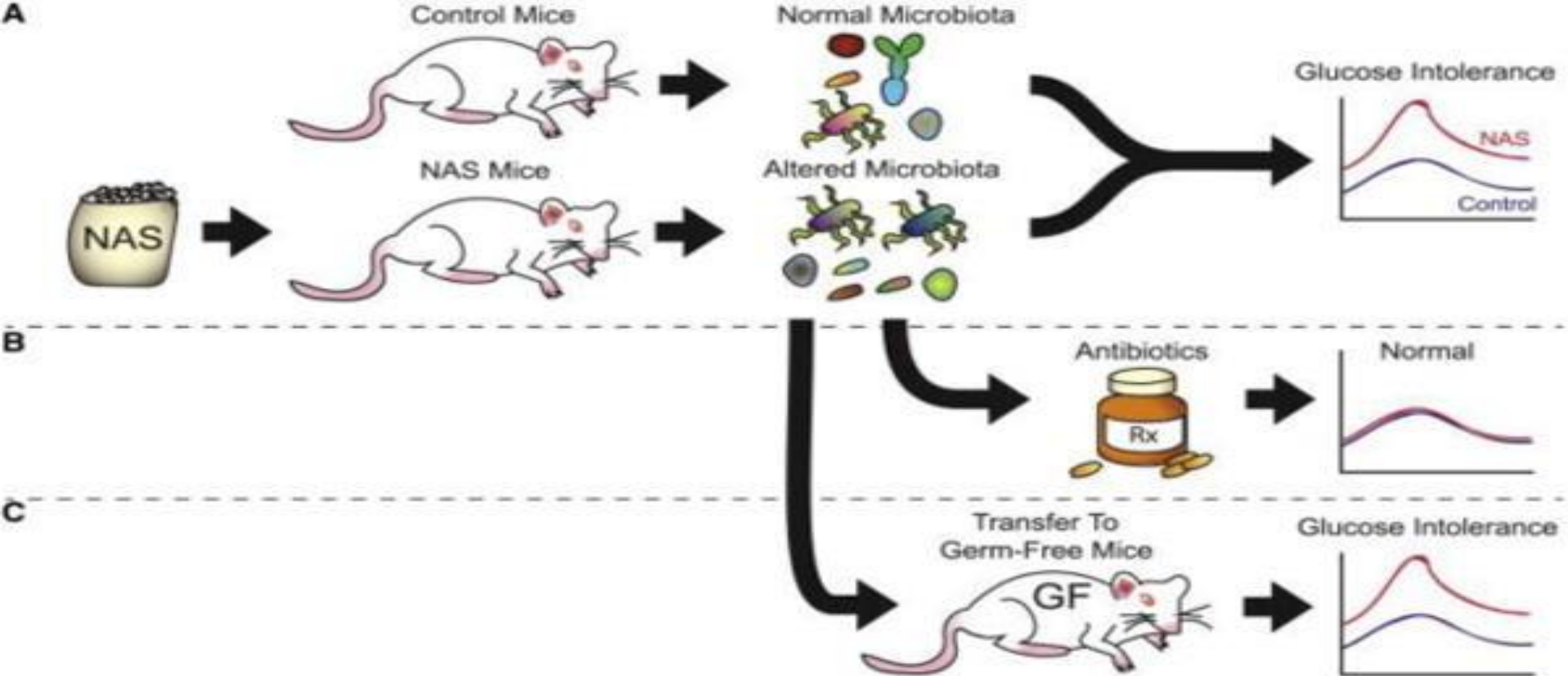
Adoçantes não calóricos (NAS) induzem intolerância à glucose através da disbiose do microbioma

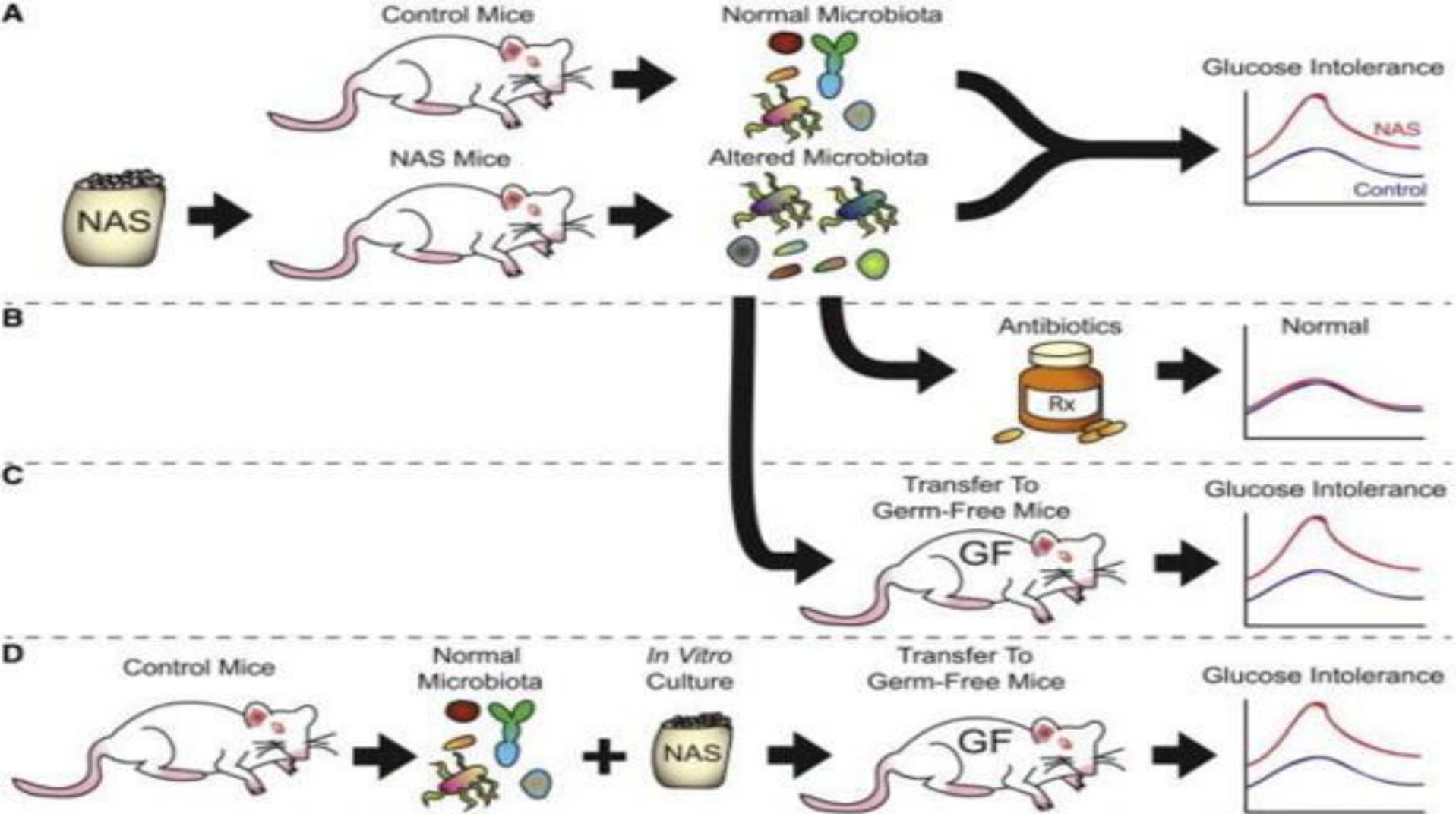
- SACARINA
- SUCRALOSE
- ASPARTAME

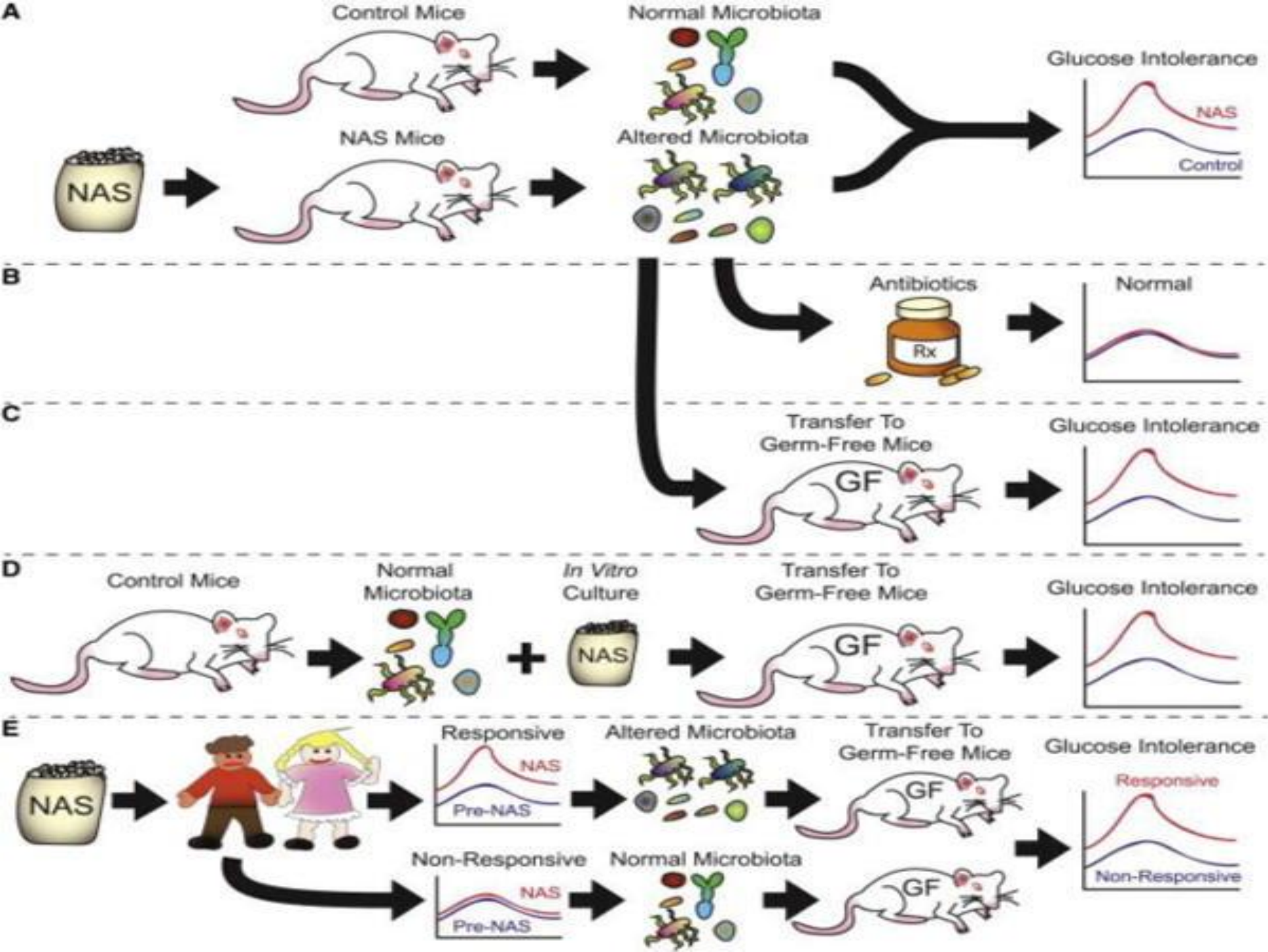
Suez et, 2014 Nature

A



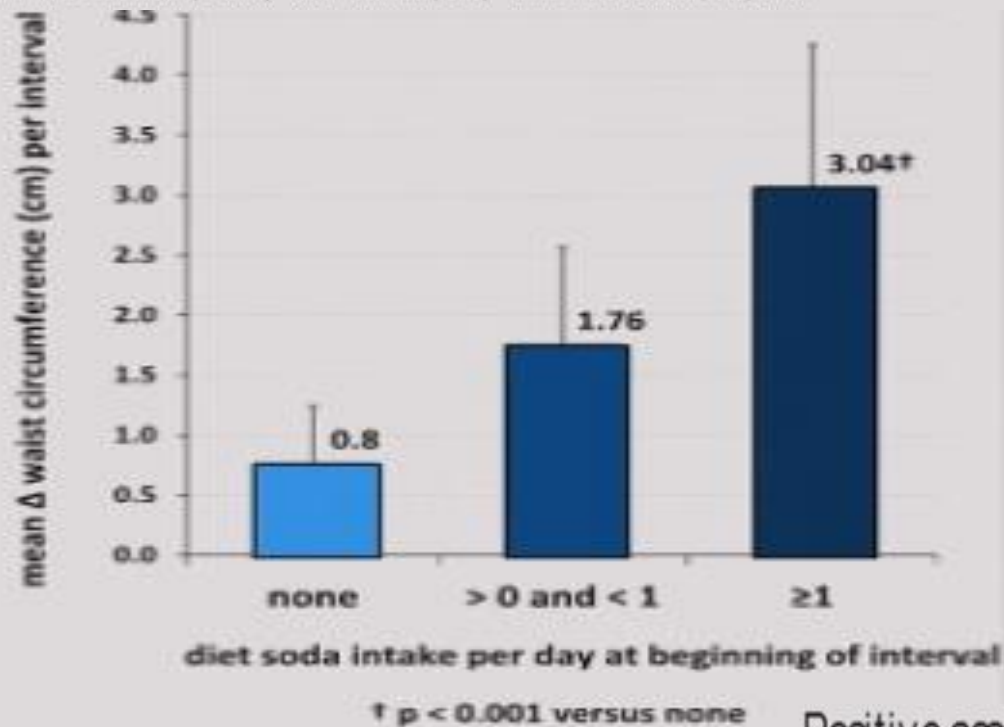






Diet Soda Intake Is Associated with Long-Term Increases in Waist Circumference in a Biethnic Cohort of Older Adults: The San Antonio Longitudinal Study of Aging

Sharon P.G. Fowler, MPH,^{*} Ken Williams, MS,^{*,†} and Helen P. Hazuda, PhD^{*}



**ESTUDOS
CLÍNICOS
DE
VALIDAÇÃO**

Positive association between artificially sweetened beverage consumption and incidence of diabetes

Allison C. Sylvestry Meni^{1,2} & Susan E. Swithers³ & Kristina I. Rother¹

Diet Drink Consumption and the Risk of Cardiovascular Events: A Report from the Women's Health Initiative

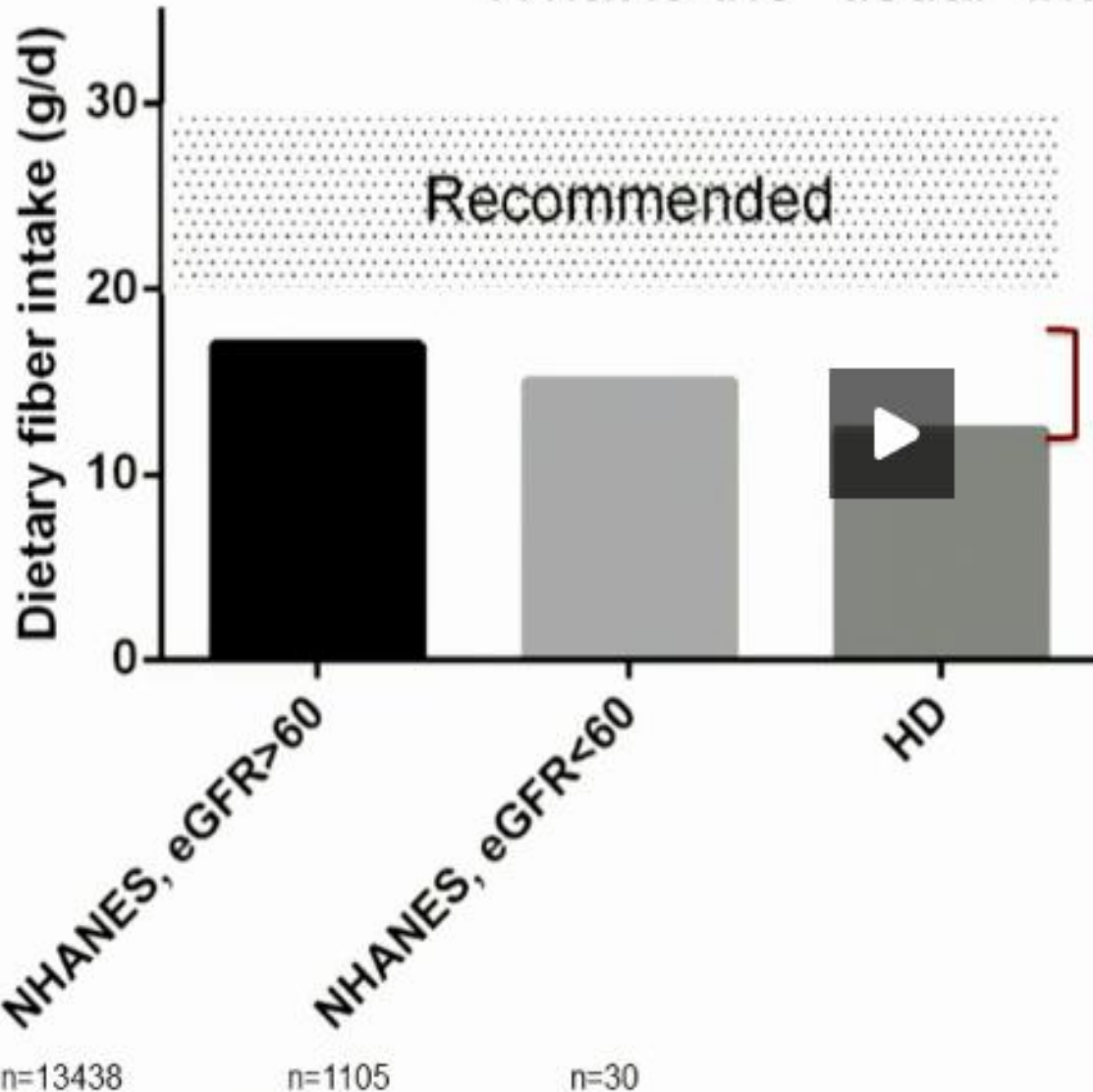
Ankur Vyas, MD¹, Linda Rubenstein, PhD², Jennifer Robinson, MD, MPH^{1,2}, Rebecca A. Seguin, PhD, CSCS³, Mara Z. Vitolins, DrPH, MPH, RD⁴, Rasa Kazlauskaitė, MD, MSc, FACE^{5,6}, James M. Shikany, DrPH⁷, Karen C. Johnson, MD, MPH⁸, Linda Snelelaar, RD, PhD², and Robert Wallace, MD, MSc^{2,9}

Sumário

- Microbioma Intestinal
- Microbioma Intestinal na Saúde e na Doença
- Eixo Rim-Intestino
 - Disbiose na Doença renal crónica
 - Impacto clínico na progressão da DRC e na DCV
- Interação Dieta-Microbioma Intestinal
- **Estratégias para regular o microbioma intestinal**

Suplementação da alimentação com fibra

What is the "usual" intake?



Fruit and vegetable restriction

Fear for Hyperkalemia



MODULAÇÃO DO MICROBIOMA

⇒ REDUÇÃO DE TOXINAS BACTERIANAS

- **PREBIÓTICO**

Hidratos de carbono não digeríveis que estimulam selectivamente a proliferação e/ou actividade de populações de bactérias benéficas no colon.

- **PROBIÓTICOS**

Microrganismos vivos que quando ingeridos em quantidades adequadas conferem benefícios à saúde

MODULAÇÃO DO MICROBIOMA ⇒ REDUÇÃO DE TOXINAS BACTERIANAS

- **PREBIÓTICO**

Hidratos de carbono não digeríveis que estimulam selectivamente a proliferação e/ou actividade de populações de bactérias benéficas no colon.

+

- **PROBIÓTICOS**

Microrganismos vivos que quando ingeridos em quantidades adequadas conferem benefícios à saúde

=

SIMBIÓTICO

FONTES ALIMENTARES DOS PREBIÓTICOS

- Alho
- Cebola
- Espargos
- Mel
- Ervilhas
- Bananas
- Beringela
- Alho-francês

- Alcachofra de Jerusalém
- Chicória
- Sementes
- Nozes, amêndoas e avelãs
- Sementes
- Feijão de soja





SUPLEMENTOS PREBIÓTICOS





Oligossacáridos não digeríveis
bifidogénicos:

- Inulina
- Fruto-oligossacáridos

PROBIÓTICOS MAIS COMUNS

- Lactobacillus Species: acidophilus, sporogenes, salivarius, casei, kefir, bulgaricus (mainly small intestine)
- Bifidobacterium Species: bifidum, longum, infantus (mainly large intestine)
- S. thermophilus
- Saccharomyces boulardii
- E. coli, Nissle strain (not available yet in US)

NOME COMERCIAL	ESTIRPES BACTERIANAS	COMPOSIÇÃO	APRESENTAÇÃO	POSOLOGIA	OBSERVAÇÕES	PREÇO
ATYFLOR[®] 	<i>Lactobacillus casei</i> <i>Lactobacillus rhamnosus</i> <i>Streptococcus thermophilus</i> <i>Bifidobacterium breve</i> <i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Bifidobacterium infantis</i> <i>Bifidobacterium bulgaricus</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Estirpes bacterianas (1 x 10⁹ UFC/saqueta) - FOS (990 mg/saqueta) 	<ul style="list-style-type: none"> - 10 saquetas 	<ul style="list-style-type: none"> - 1 saqueta/ dia, durante ou depois das refeições 	<ul style="list-style-type: none"> - Sem glúten - Pode ser tomado em qualquer idade - Contém vestígios de soja 	13,20€
CASENBiotic[®] 	<i>Lactobacillus reuteri</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Estirpes bacterianas (1 x 10⁸ UFC/saqueta) 	<ul style="list-style-type: none"> - 10 saquetas - 30 comprimidos mastigáveis 	<ul style="list-style-type: none"> - 1 saqueta/ dia, antes ou depois das refeições - 1 comp/dia, preferencialmente antes das refeições 	<ul style="list-style-type: none"> - Apto para diabéticos, celíacos e intolerantes à lactose - Sabor neutro/sabor a limão 	24,72€ (30 c.)
DUOBIOTIC[®] 	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Bifidobacterium bifidus</i> , <i>Bifidobacterium lactis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus bulgaricus</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Estirpes bacterianas (2 x 10¹⁰ UFC/saqueta) - FOS (1,5g/saqueta) - Inulina (1,5g/saqueta) - Vitamina B3 - Vitamina B6 - Vitamina B5 - Vitamina B1 - Ácido fólico - Vitamina K - Vitamina B12 	<ul style="list-style-type: none"> - 8 saquetas 	<ul style="list-style-type: none"> - 1 saqueta/ dia, durante uma das refeições 		15,35€
HOLONPROTECT GASTRO[®] 	<i>Saccharomyces boulardii</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Estirpes bacterianas (2,5 x 10⁹ UFC/dose diária) - Amido de milho - Agente de revestimento: hidroxipropilmetilcelulose - Antiaglomerante: Estearato de magnésio 	<ul style="list-style-type: none"> - 10 cápsulas 	<ul style="list-style-type: none"> - 1 a 2 cápsulas/dia <p>Nota: a cápsula pode ser aberta e o seu conteúdo administrado com os alimentos ou bebida</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Não administrar a crianças <3 anos - Não tomar antiaglomerante com agentes antifúngicos 	N.D.

NOME COMERCIAL	ESTIRPES BACTERIANAS	COMPOSIÇÃO	APRESENTAÇÃO	POSOLOGIA	OBSERVAÇÕES	PREÇO
LACTOFLORA[®] 	<i>Bifidobacterium lactis</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus paracasei</i>	- Estirpes bacterianas (1 x 10 ⁸ UFC/frasco) - FOS - Vitamina PP - Vitamina B5 - Vitamina B6 - Vitamina B1 - Ácido Fólico - Vitamina B12 - Vitamina K	- 7 frascos	- 1 frasco, após uma refeição principal durante 7 dias (adultos)	- Está disponível em 2 apresentações: Lactoflora para crianças (2,5 x 10 ⁴ UFC/frasco; 1 frasco durante 5 dias) a partir dos 6 meses até aos 14 anos e Lactoflora para adultos . - Apto para celíacos e intolerantes à lactose	14,28€
LACTOGERMINE PENTA[®] 	<i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus bulgaricus</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> <i>Lactobacillus rhamnosus</i>	Conteúdo da tampa reservatório: - Estirpes bacterianas (4 x 10 ⁹ UFC/frasco) - GOS (2,5g/frasco) - Maltodextrinas; - Celulose microcristalina; - Anti-aglomerantes (estearato de magnésio, sílica coloidal); - Ácido ascórbico. Conteúdo do frasco: - Água destilada; - GOS; - Frutose; Corretor de acidez (ácido cítrico); aroma; conservantes: sorbato de potássio, benzoato de sódio.	- 10 frascos/8ml, em forma de solução extemporânea, para reconstituir imediatamente antes da administração.	- Crianças: 1 frasco/dia - Adultos: 2 frascos/dia Nota: deve ser tomado fora das refeições (no mínimo 1 hora antes ou 1 hora depois)	15,91€	
LACTOPHAR[®] 	<i>Lactobacillus casei</i> <i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Lactobacillus rhamnosus</i> <i>Lactobacillus delbrueckii</i>	- Estirpes bacterianas (2,5 x 10 ⁹ UFC/comp) - Raftilina (360mg) - Raftilose (150mg)	- 10 comprimidos - 30 comprimidos	- Adultos e crianças: 1 comp/dia antes do PA - Lactente: ½ comp/dia misturado no leite	21,50€ (30 c.)	
ZIR FOS[®] 	<i>Bifidobacterium longum</i>	- Estirpes bacterianas (5 x 10 ⁹ UFC/saqueta) - FOS (2,5g/saqueta) - Vit. B6 - Vit. B1 - Vit. B2 - Vit. B12	- 12 saquetas - 30 saquetas	- 1 saqueta/dia, em cerca de ¼ de copo de água ou leite, entre as refeições	- Contém fonte de fenilalanina	16,29€ (12 s.) 35,90€ (30 s.)

Intervention	Patient type (n)	Comments
Probiotic		
Oligofructose-enriched inulin	Healthy participants (50)	↓ Urinary excretion of p-cresol
Inulin/oligofructose	Obese women (30)	↓ Endotoxemia
Oligosaccharides	Elderly participants (74)	↓ TNF- α and IL-6 mRNA, ↓ Serum sCD14
Prebiotic		
<i>Bifobacterium bifidum</i> , <i>B. catenulatum</i> , <i>B. longum</i> , and <i>Lactobacillus plantarum</i>	PD patients (39)	↓ TNF- α , IL-5, IL-6, and endotoxin, ↑ IL-10, Preserve renal function
Oligofructose-enriched inulin	HD patients (22)	↓ Serum p-cresyl sulfate
Synbiotic		
Probiotic along with prebiotic	Trauma patients (65)	↓ Inflammation and mortality
Galacto-oligosaccharides and <i>L. casei</i> , and <i>B. breve</i>	HD patients (7)	↓ Serum p-cresol
Probinul neutro®	CKD patients (30)	↓ Total plasma p-cresol
Oral adsorbents		
AST-120	CKD patients (2035)	No effect on CKD progression
α-galactosidase inhibitor		
Acarbose	Healthy volunteers (9)	↓ p-cresol, ↑ Fecal nitrogen
Genetically engineered bacteria		
Microencapsulated genetically engineered live <i>E. coli</i> DH5 cells	Uremic rats	↓ Urea and ammonia
Ongoing studies		
SYNERGY – Prebiotic+ <i>Lactobacillus</i> , <i>Bifidobacteria</i> and <i>Streptococcus</i>	CKD stage IV and V (37)	uremic toxins IS and PCS
Arabinoxylan-oligosaccharides (AXOS)	Patients with CKD	Microbial metabolites

Intervention	Patient type (n)	Comments
Probiotic		
Oligofructose-enriched inulin	Healthy participants (50)	↓ Urinary excretion of p-cresol
Inulin/oligofructose	Obese women (30)	↓ Endotoxemia
Oligosaccharides	Elderly participants (74)	↓ TNF- α and IL-6 mRNA, ↓ Serum sCD14
Prebiotic		
<i>Bifobacterium bifidum</i> , <i>B. catenulatum</i> , <i>B. longum</i> , and <i>Lactobacillus plantarum</i>	PD patients (39)	↓ TNF- α , IL-5, IL-6, and endotoxin, ↑ IL-10, Preserve renal function
Oligofructose-enriched inulin	HD patients (22)	↓ Serum p-cresyl sulfate

Há evidência ainda limitada, mas que suporta a eficácia dos pre e probióticos na redução do p-cresol sulfato e indoxil sulfato na DRC

Oral adsorbents

AST-120	CKD patients (2035)	No effect on CKD progression
---------	---------------------	------------------------------

α -galactosidase inhibitor

Acarbose	Healthy volunteers (9)	↓ p-cresol, ↑ Fecal nitrogen
----------	------------------------	------------------------------

Genetically engineered bacteria

Microencapsulated genetically engineered live <i>E. coli</i> DH5 cells	Uremic rats	↓ Urea and ammonia
--	-------------	--------------------

Ongoing studies

SYNERGY – Prebiotic+ <i>Lactobacillus</i> , <i>Bifidobacteria</i> and <i>Streptococcus</i>	CKD stage IV and V (37)	uremic toxins IS and PCS
Arabinoxylan-oligosaccharides (AXOS)	Patients with CKD	Microbial metabolites

Prebiotics in CKD

A meta-analysis of controlled feeding trials found that fiber supplementation significantly decreased serum urea levels in a pooled analysis of 143 patients

Feeding CKD rats the prebiotic amylose maize resistant starch improved creatinine clearance and reduced kidney inflammation and fibrosis

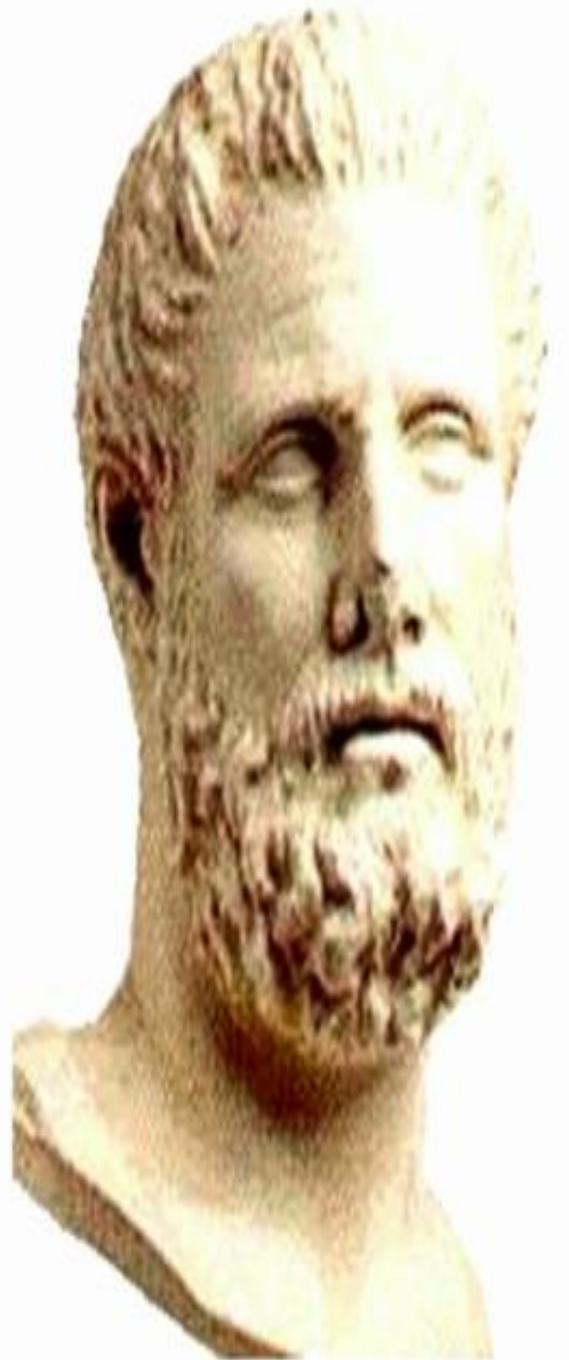
Em súmula:

- A alimentação tem um impacto major na composição e função do microbioma no intestino.
- A obesidade, a diabetes, a doença cardiovascular e a doença renal crónica, entre outras, associam-se a floras intestinais disbióticas distintas.
- O conteúdo da dieta deve ter uma razão elevada fibras/proteínas, ie rica em vegetais e fruta. No entanto, na DRC o aporte de K pode implicar restrições pelo que deve ser monitorizado.
- Os simbióticos com a combinação de pre e probióticos são provavelmente mais eficazes na modulação da flora intestinal.

Em súmula:

- Os adoçantes artificiais promovem alterações do microbioma e portanto podem aumentar o risco de obesidade e diabetes.
- O estudo metabolômico intestinal  uma área de investigação em crescendo, aguardando-se estudos que incluam por exemplo o efeito:
 - Aditivos nos alimentos
 - Aucares
 - Pesticidas
 - etc, etc

“Let food be thy
medicine”



TEM RISCO DE DOENÇA RENAL?



- D Tem a pressão arterial elevada?
- D Tem diabetes?
- A Está com excesso de peso?
- D Fuma?
- A Tem mais de 50 anos?
- D Tem história familiar de doença renal?
- D Tem alguma doença renal?

Se alguma resposta é **SIM**
Deve consultar seu Médico de Família