

Probiotika a jejich použití v terapii gastrointestinálních onemocnění

Vít Navrátil

II. interní klinika – gastroenterologická a geriatrická, Fakultní nemocnice Olomouc

Probiotika jsou přípravky obsahující živé mikroorganismy, které svým působením mohou vést ke zlepšení zdravotního stavu příjemce. V posledních letech jsou nejen často inzerována, ale také studována co do jejich efektivity a bezpečnosti. Pravděpodobně nejlépe prozkoumané druhy jsou *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Saccharomyces* a kmen *Escherichia coli* Nissle 1917. Jejich působení je komplexní a zahrnuje imunomodulaci, potlačení růstu patogenů a zlepšení bariérové funkce střevního epitelu. Jejich využití je v celé řadě onemocnění a stavů, zejména v gastroenterologických indikacích. Nicméně vědecká data ohledně jejich použití jsou často sporná, je tedy třeba vždy zvážit správnou indikaci k jejich užití.

Klíčová slova: probiotika, mikroorganismy, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Saccharomyces*, *Escherichia coli* Nissle 1917, průjem.

Probiotics and their use in treatment of gastrointestinal disorders

Probiotics are agents containing living microorganisms that could cause improvement of health condition of the recipient. Recently they are not only often advertised, but also studied regarding their effectiveness and safety. Probably the most-studied species are *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Saccharomyces* and strain *Escherichia coli* Nissle 1917. Their effect is complex and include immunomodulation, suppression of pathogen growth and improvement of barrier function of the gut epithelium. They are used in a whole range of diseases and conditions, especially in gastroenterological indications. Nevertheless, scientific data regarding their usage are often disputable, so it is important to always consider the correct indication to use them.

Key words: probiotics, microorganisms, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Saccharomyces*, *Escherichia coli* Nissle 1917, diarrhea.

Úvod

Probiotika jsou přípravky obsahující živé mikroorganismy, které svým působením mohou vést ke zlepšení zdravotního stavu příjemce. Na trhu se s nimi setkáváme jako s registrovanými léčivými přípravky, vázanými na lékařský předpis i volně prodejnými, popřípadě jsou probiotika dostupná jako doplňky stravy. Přestože bývají často považována jen za „podpůrnou terapii“, mají své důležité místo v terapii celé řady stavů, zejména gastroenterologických onemocnění.

Historie a rozdělení

Termín „probiotika“ použili poprvé Lilly a Stillwell v roce 1965, když prokázali stimu-

laci růstu jednoho druhu prvoka za přispění látek produkovaných jiným prvokem (1), což odpovídá jazykovému významu slova, které lze ze starořeckého *pros bios* přeložit jako „směřující k životu“ nebo „pro život“. Později byl tento pojem používán pro krmné směsi a doplňky určené nejprve pro hospodářská zvířata a později i pro lidi (2). Dnešní význam se ustálil až později, z literárních zdrojů lze zmínit zejména Fullerovu definici z roku 1989: Probiotika jsou živé mikrobiální krmné a potravní doplňky, které příznivě ovlivňují hostitele zlepšením jeho střevní mikrobiocenózy (3). Současná definice je z roku 2014 a vychází z konsenzu specialistů z Mezinárodní vědecké

asociace pro prebiotika a probiotika (ISAPP): Probiotika jsou živé organismy, které pokud jsou podány v adekvátním množství, působí zdravotní benefit hostiteli (4).

Historie používání probiotik je ale daleko starší. Historické zmínky o kvašených mléčných produktech sahají až do doby 3 500 let před naším letopočtem a techniky molekulární archeologie datují jejich existenci i před téměř 10 000 lety. Kysané mléko užívala i armáda Mongolské říše při svých výbojích pod vedením Čingischána. Značnou popularitu měly mléčné kvašené produkty vždy i v oblasti dnešního blízkého východu – například slovo jogurt pochází z turečtiny z výrazu pro

zhuštění či sražení se. Z vědecké historie je třeba zmínit objev bakterií produkujících kyselinu mléčnou (Pasteur 1857) a objev *Bifidobacterium spp.* (Tissier 1889) s prvními zmínkami o jejich použití v léčbě gastroenteritid. Větší pozornosti vědecké obce byla myšlenka použití probiotik vystavena až v roce 1908 díky Mečnikovovi, který ve své práci zvažoval možný vliv příznivých mikroorganismů na prodloužení života a který bývá označován jako otec probiotik. Tuto myšlenku rozvinul po inspiraci od bulharského lékaře Grigorova v roce 1905, který identifikoval kmeny *Lactobacillus* (L.) v tradičním bulharském kysaném mléce (5). V roce 1917 popsali prof. Alfred Nissle nepatogenní kmen *Escherichia* (E.) *coli*, který dokázal potlačit růst jiných mikrobů. Tento kmen byl původně izolován ze střevní flóry dvou vojáků v srbochorvatské Dobružce za první světové války, kteří jako jediní ze své rotы neonemocněli střevní dyzenterii. Tento kmen se nadále využívá jako hlavní složka probiotického léku k terapii ulcerózní kolitidy (6).

Kromě probiotik se setkáváme i s pojmy prebiotika a synbiotika. Jako prebiotika označujeme selektivně fermentované ingredience, které umožňují specifické změny ve složení a/nebo aktivitě střevní mikroflóry, což má příznivý vliv na hostitelovo prospívání a zdravotní stav (7). Jde zjednodušeně o výživné substráty pro příznivě působící mikroorganismy v lidském střevě. Většinou se jedná o různé nestravitelné oligosacharidy. Synbiotika poté označují produkty obsahující probiotickou i prebiotickou složku, přičemž se očekává jejich synergický efekt. Typickým představitelem je jogurt, neboť obsahuje bifidobakterie a oligofruktózu (2).

Mechanismus účinku

Mikrobiota je soubor komenzálů i potenciálně patogenních mikroorganismů v našem těle. Mikrobiom představuje genom mikrobioty, nicméně tyto dva termíny bývají často zaměňovány. Jako střevní mikrobiota je označován ekosystém ve střevě obsahující více než 1000 druhů se 7000 kmeny bakterií, parazitů, plísňů i virů (8).

Princip působení probiotik je dosti komplexní a dle dosavadních vědeckých prací se skládá z několika mechanismů. Mezi ně patří navození imunomodulace, ochrana proti

fyziologickému stresu, potlačení patogenů, modulace střevní mikrobioty a zlepšení bariérové funkce střevního epitelu. Výzkum mechanismů účinku probiotik je značně limitován nutností použití in vitro buněčných kultur a animálních modelů, které nemohou zcela dokonale odpovídat interakcím mezi mikrobiotou a hostitelem u člověka (9).

Imunomodulace

Střevní mikrobiota je schopna stimulovat střevní lymfatickou tkáň (gut-associated lymphoid tissue – GALT) a ovlivnit tak přirozenou imunitu hostitele. Tato stimulace probíhá díky aktivitě antigen prezentujících buněk, které interagují s mikrobiotou ve střevě a které dále ovlivňují další složky imunitního systému (10). Vědecké studie předkládají celou řadu efektů, které takto vznikají a mají dopad na ovlivnění zánětlivé odpovědi, exprese s imunitou souvisejících genů, popř. hladiny imunitních markerů a zánětlivých působků, jako např. C-reaktivní protein (CRP), interleukin (IL)-6, IL-8, tumor nekrotizující faktor (TNF)- α , interferon (INF)- γ atd. Tyto mechanismy mohou vést jak k protizánětlivému, tak i k prozánětlivému účinku, je proto důležité, v jakém kontextu jsou probiotika podávána, což dává prostor pro další výzkum (9).

Ochrana proti patogenům

Probiotické kmeny dokážou adherovat ke střevnímu epitelu a tímto fyzikálně blokovat adherenci patogenů, což v důsledku omezuje možnost patogenů kolonizovat hostitele. Toto bylo prokázáno například u *L. acidophilus* LAP5, popř. u *L. fermentum* LF33 ve vztahu ke kmenům *Salmonella* u myši (11). Jiné probiotické bakterie dokážou produkovat bakteriociny, působky vykazující antimikrobiální aktivitu, popřípadě narušují schopnost mezibuněčné komunikace v kolonii – quorum sensing, čímž snižují patogenitu mikrobů (9).

Zlepšení bariérové funkce epitelu

Stabilizace funkce střevní bariéry je zprostředkována několika mechanismy, jako je up-regulace proteinů těsných spojení (tight-junction), navýšení sekrece hlenu pomocí stimulace MUC1-3 v epiteliálních buňkách,

zvýšení hladiny butyrátu a úpravou transepiteliálního elektrického odporu (12).

Modulace mikrobioty

Jako jeden z předních efektů probiotik byl opakovaně popisován příznivý vliv na složení hostitelské mikrobioty, zvláště ve smyslu potlačení hnilobných bakterií (zejm. rod *Proteus*). Nicméně některé práce ukazují, že dopad probiotik na složení mikrobioty zdravých subjektů se zásadně neliší od placeba (13). Funkce probiotik je ale významná při alteraci střevní mikroflóry, například v případě otravy nebo po antibiotické léčbě, kdy napomáhají bránit kolonizaci patologickou flórou tím, že „drží místo“ uvolněné po výše uvedeném inzultu. Nicméně i tento mechanismus nebyl dosud zcela jasně prokázán (9).

Ostatní mechanismy působení

Probiotika ke svému účinku musí být odolná proti působení žlučových kyselin, některé probiotické kmeny proto produkují hydrolázy žlučových kyselin, které vykazují příznivé metabolické působení na organismus hostitele včetně poklesu hmotnosti, redukce cholesterolu a jaterních triglyceridů. Dále je studován vliv mikrobioty na CNS a ovlivnění osy střev-mozek. Některá probiotika by mohla mít anxiolytický, antidepresivní či nociceptivní efekt, což bylo pozorováno u laboratorních myši v experimentu, nicméně u lidí tyto efekty dosud nebyly prokázány (9). Dalším možným pozitivním přínosem některých probiotických mikroorganismů může být produkce dalších hostiteli prospěšných substancí, jako jsou vitaminy a mastné kyseliny s krátkým řetězcem, například kyselina máselná.

Složení probiotik

Aby bylo probiotikum účinné a bezpečné, musí splnit celou řadu kritérií. Základním předpokladem je vyloučení patogenity a toxicity, tedy hostiteli nesmí být škodlivý ani daný mikroorganismus, ani látky, které produkuje. Dalším požadavkem je možnost technického zpracování probiotika tak, aby mikroorganismy zůstaly živé a vydržely takto po celou dobu použitelnosti, a to v dostatečné viabilitě, aby mohly kolonizovat střevo a adherovat k epitelu. Třetí kritérium je odolnost probiotika vůči nepříznivým vlivům během průchodu lidským

zažívacím traktem, tedy odolnost zejména vůči žaludeční kyselině, působení žlučových kyselin a pankreatické šťávy. Této odolnosti bývá dosahováno zejména dodáním dostatečného množství živých mikroorganismů, popřípadě dalšími úpravami, např. acidorezistentním obalem a podobně. Přirozeně toto splňují například kysané mléčné produkty. Posledním ze základních požadavků je prokazatelně příznivý vliv na zdravotní stav hostitele (10, 14). Produkty splňující všechny výše uvedené požadavky mohou být registrovány jako léčivé přípravky, je tedy možno je použít k léčbě. Pokud se jedná jen o netoxický a nepatogenní přípravek při nesplnění všech ostatních kritérií, bývá zařazen mezi doplňky stravy.

Přehled nejčastěji používaných mikroorganismů v probiotikách viz Tab. 1.

Probiotický efekt může mít i celá řada potravin. Typickými zástupci jsou fermentované potraviny, zvláště kysané mléčné produkty jako jogurty a kefír. Jedná se o přirozená synbiotika, neboť obsahují nejen probiotické bakterie, ale i prebiotickou složku v podobě mléčných oligosacharidů. Tyto produkty nesplňují kritéria pro označení za probiotikum, většinou pro nedefinovatelné mikrobiální složení (4). Podobně je tomu i s mateřským mlékem.

Specifické postavení má fekální bakterioterapie (jinak též transplantace stolice). Jedná se o podání fekálního roztoku od zdravého dárce nemocnému příjemci. Forma podání bývá nejčastěji koloskopicky, nazojejunální sondou, popř. vysokým klyzmatem. Variantou jsou i acidorezistentní kapsle. Na rozdíl od probiotik sensu stricto se přenáší celá mikrobiota dárce s cílem obnovit diverzitu mikroflóry příjemce a tímto potlačit patologickou flóru (15). Složení přípravku tedy závisí na dárce a lze jej jen těžko predikovat. Indikována je v terapii recidivujících klostridiových infekcí, nicméně experimentálně se používá u celé řady dalších onemocnění.

Klinické použití

Akutní průjem, cestovatelský průjem

Celá řada studií podporuje využití kmene *L. rhamnosus* GG a *L. reuteri* u dětí s akutním

rotavirovou infekcí či při průjmu způsobeném nejasným patogenem. Dle dostupných dat dochází při probiotické léčbě ke zkrácení akutního průjemového onemocnění o 1–2 dny. Kromě laktobacilů byly použity i sacharomycety, streptokoky a enterokoky. Podobná situace je i u cestovatelských průjmů, kde je možno probiotika využít i pro jejich prevenci v případě cestování do rizikových oblastí (14, 16).

Postantibiotický průjem

Průjmy související s antibiotickou terapií se dle použitého antibiotika mohou objevit až u jedné třetiny pacientů a k jejich rozvoji může dojít již během léčby, ale i s odstupem několika týdnů. Rizikové jsou zejména aminopeniciliny, linkosamidy a některé cefalosporiny. Probiotická léčba bývá hojně využívána v jejich prevenci i léčbě. V této indikaci se nejčastěji používají laktobacily a *Saccharomyces boulardii*, nicméně zcela spolehlivá léčba není dosud známa (17).

Infekce *Clostridioides difficile*

Přibližně 30 % post antibiotických průjmů je způsobeno toxinem bakterie *Clostridioides difficile*, která může způsobit nebezpečnou pseudomembranózní kolitidu, jejíž výskyt se přechodně zvýšil v souvislosti s excesivním použitím antibiotik během pandemie covidu-19. Probiotická terapie má význam zejména v prevenci tohoto onemocnění, výsledky v terapii jsou v současné době nepřesvědčivé. Většina nemocných dobře reaguje na terapii metronidazolem či perorálním vankomycinem, nicméně problémem jsou časté recidivy. V jejich řešení mají místo i probiotika, nicméně při selhání léčby je na místě fekální bakterioterapie od zdravého dárce (15, 17, 18).

Syndrom dráždivého tračníku

Syndrom dráždivého tračníku (irritable bowel syndrome – IBS) je funkční onemocnění střeva vyznačující se souborem příznaků, jako je bolest břicha, nadýmání, diskomfort a změna defekačního stereotypu. Podíl na vzniku potíží má pravděpodobně i nerovnováha ve střevní mikrobiotě včetně ev. bakteriálního přerůstání v tenkém střevě, což může vést k fermentaci a k nadýmání.

Tab. 1. Nejčastější mikroorganismy obsažené v probiotikách

Bakterie
Rod Lactobacillus
<i>L. acidophilus</i>
<i>L. bulgaricus</i>
<i>L. casei</i>
<i>L. crispatus</i>
<i>L. fermentum</i>
<i>L. gasseri</i>
<i>L. johnsonii</i>
<i>L. lactis</i>
<i>L. plantarum</i>
<i>L. reuteri</i>
<i>L. rhamnosus</i> GG
Rod Bifidobacterium
<i>B. adolescentis</i>
<i>B. animalis</i>
<i>B. bifidum</i>
<i>B. breve</i>
<i>B. infantis</i>
<i>B. lactis</i>
<i>B. longum</i>
Bacillus cereus
Clostridium butyricum MIYAIRI 588
Enterococcus faecalis
Enterococcus faecium
Escherichia coli Nissle 1917
Streptococcus thermophilus
Kvasinky
<i>Saccharomyces boulardii</i>
<i>Saccharomyces florentinus</i>
Adaptováno podle (13, 18)

Důležitou roli v patogenezi hraje i ovlivnění osy střeva–mozek. V terapii se z probiotik používají nejvíce laktobacily a bifidobakterie, popř. kombinované přípravky obsahující více bakteriálních kmenů.

Idiopatické střevní záněty

Pacienti s idiopatickými střevními záněty (inflammatory bowel disease – IBD) představují stále rostoucí skupinu zejména v populaci se „západním stylem života“. Jedná se o imunitně podmíněná onemocnění nejasné etiologie. Na rozdíl od Crohnovy choroby (CD), kde probiotika neměla signifikantní efekt na indukci a udržení remise, u ulcerózní kolitidy (UC) byla popsána efektivita podávání *E. coli* Nissle 1917 srovnatelná se standardní léčbou aminosalicyláty (19). Příznivý efekt byl popsán i u kombinovaného doplňku stravy s obsahem 8 kmenů, který byl efektivní i v prevenci a léčbě pouchitidy, tedy zánětu zásobníku vytvořeného z ilea u pacientů po totální proktokolektomii pro UC (17, 19).

Alergie a atopický ekzém

Až 20 % populace západního světa trpí nějakou formou alergie či atopie. Tyto stavy jsou často provázeny abnormalitami ve střevní mikroflóře. Ve studiích na pediatrické populaci bylo prokázáno snížení výskytu alergií i atopií při užívání probiotik, konkrétně nepatogenní *E. coli*, *L. rhamnosus* GG a LC705, *B. breve* Bb99 a *Propionibacterium freudenreichii* spp. shermanii JS (2).

Hepatologie

Příznivý efekt byl popsán u podávání probiotika s obsahem bakterie *Enterococcus faecium* v terapii jaterní encefalopatie, kdy došlo nejen ke zlepšení klinického stavu, ale i EEG nálezu a poklesu hladiny amoniaku. Ještě slibnější se jeví synbiotikum, kde je *Enterococcus faecium* kombinován s prebiotickou směsí fruktooligosacharidů.

Důsledkem bakteriálního přerůstání v tenkém střevě, které postihuje 50–70 % pacientů s cirhózou jater, může být bakteriální translokace. Ta vede k infekčním komplikacím, např. ke spontánní bakteriální peritonitidě. Použití *E. coli* Nissle 1917 mělo vliv na pokles endotoxemie, nicméně problematika ještě vyžaduje další studium (16).

Pediatrické indikace

Podávání probiotik bylo navrženo jako preventivní opatření proti rozvoji nekrotizující enterokolitidy u nedonošených dětí s nízkou porodní hmotností, používány byly zejména

laktobacily a bifidobakterie. Podle některých prací mělo podávání *L. reuteri* pozitivní vliv na kojenecké koliky. Nicméně dostupná data zatím nejsou zcela přesvědčivá a rutinní podávání probiotik není zatím doporučováno (20).

Ostatní použití

Mimo výše uvedené jsou probiotika používána i při léčbě infekce *Helicobacter pylori*, a to ke zmírnění nežádoucích účinků kombinované antibiotické terapie a pravděpodobně mohou působit i profylakticky proti recidivě infekce. Lokální i systémová aplikace probiotik se používá jako součást léčby recidivujících močopohlavních infekcí, zejména vaginální kandidózy, kde se nejvíce používají laktobacily. Některé práce na animálních modelech popisují i možný vliv probiotik na snížení rizika vzniku kolorektálního karcinomu (KRCa), nicméně na lidské populaci tento příznivý efekt nebyl dosud potvrzen. Ačkoli jsou probiotika užívána nejčastěji při průjmech, literární data odkazují i na efekt na zácpu, použité byly bakterie *E. coli* Nissle 1917 a *L. casei* Shirota. V neposlední řadě je možno použít kombinaci laktobacilů a bifidobakterií, popř. *E. coli* Nissle 1917 k léčbě symptomatické nekomplikované divertikulární nemoci (2, 14, 16, 21).

Efekt neprokázán

Studie hodnotící vliv probiotik na akutní pankreatitidu neprokázaly efekt snižující výskyt infekčních komplikací, mortalitu, délku hospitalizace či na další důležité parametry.

Podobně nebyl prokázán efekt probiotik na navození či udržení remise či na prevenci pooperační rekurence u Crohnovy nemoci. Je očekáván příznivý vliv probiotik na nealkoholickou steatohepatitidu, nicméně přesvědčivá literární data i zde chybí (16, 21).

Bezpečnost

Obecně jsou probiotika považována za bezpečná a dobře snášená, nicméně je třeba jisté opatrnosti u imunokompromitovaných a kriticky nemocných pacientů pro jisté riziko patologické kolonizace, popř. dokonce bakteriémie. Co se lékových interakcí týče, je třeba užívat probiotika odděleně od antibiotik alespoň o 2 hodiny pro riziko snížení či ztráty efektu probiotického přípravku (2, 14, 21).

Závěr

Probiotika se ukazují být efektivní v celé řadě onemocnění a stavů, zejména v gastroenterologických indikacích. Nicméně je třeba zdůraznit, že pro léčbu je možno použít pouze registrované léčivé přípravky, a nikoli doplňky stravy. Na trhu je totiž velmi široká nabídka právě těchto produktů a do pacientovy volby preparátu tedy může značně zasahovat i reklama. Proto je třeba vždy zvážit, zda je tato léčba vhodná, a při výběru probiotika se opírat o vědecká data, která jsou na rozdíl od registrovaných léků v případech doplňků stravy často velmi sporná.

Autor prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností

LITERATURA

- Lilly DM, Stillwell RH. Probiotics: Growth-Promoting Factors Produced by Microorganisms. Science. 1965;147(3659):747-748.
- Rada V. Využití probiotik, prebiotik a synbiotik. Med. Praxi. 2011;8(1):10-15.
- Fuller R. Probiotics in man and animals. J Appl Bacteriol. 1989; 66(5):365-378.
- Hill C, Guarner F, Reid G, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2014;11(8):506-514.
- Ozen M, Dinleyici EC. The history of probiotics: the untold story. Benef Microbes. 2015;6(2):159-165.
- Lukáš M. Mutaflor® – *Escherichia coli* (Nissle 1917), sérotyp O6:K5:H1 – nejlépe prozkoumané probiotikum současnosti. Gastroent Hepatol. 2016;70(3):281-282.
- Gibson GR, Probert HM, Loo JV, Rastall RA, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: updating the concept of prebiotics. Nutr Res Rev. 2004;17(2): 259-275.
- Frühau P. Střevní mikrobiota a možnosti ovlivnění. Pediatr. praxi. 2017;18(4):239-242.
- Suez J, Zmora N, Segal E, Elinav E. The pros, cons, and many unknowns of probiotics. Nat Med. 2019;25(5):716-729.
- Kohout P. Probiotika v rukou praktického lékaře. Med. Pro Praxi 2009;6(3):135-139.
- Tsai CC, Hsieh HY, Chiu HH, et al. Antagonistic activity against Salmonella infection in vitro and in vivo for two Lactobacillus strains from swine and poultry. Int J Food Microbiol. 2005;102(2):185-194.
- Ohland CL, Macnaughton WK. Probiotic bacteria and intestinal epithelial barrier function. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2010;298(6):G807-G819.
- Kristensen NB, Bryrup T, Allin KH, et al. Alterations in fecal microbiota composition by probiotic supplementation in healthy adults: a systematic review of randomized controlled trials. Genome Med 2016;8:52.
- Williams NT. Probiotics. Am J Health Syst Pharm. 2010; 67(6):449-458.
- Yeh A, Morowitz MJ. Probiotics and fecal microbiota transplantation in surgical disorders. Semin. Colon Rectal Surg. 2018;29:37-43.
- Lata J, Juránková J. Střevní mikroflóra, slizniční bariéra a probiotika u některých interních chorob. Interní Med. 2011; 13(2):63-69.
- Bortlik M. Probiotika v gastroenterologii. Remedia. 2009; 19(1):47-51.
- Bogdanová K, Doubravská L, Vágnerová I, et al. Clostridioides difficile and Vancomycin-Resistant Enterococci in COVID-19 Patients with Severe Pneumonia. Life (Basel). 2021;11(11):1127.
- Lukáš M. Prebiotika, probiotika a střevní mikroflóra. Interní Med. 2015;17(1):14-17.
- Nevala J. Probiotika v pediatrii, co je prokázáno a co dosud není. Pediatr. praxi 2015;16(2):108-112.
- Wilkins T, Sequoia J. Probiotics for Gastrointestinal Conditions: A Summary of the Evidence. Am Fam Physician. 2017;96(3):170-178.