

Probiotika a jejich vliv na dyslipidemii a diabetes

MUDr. Zuzana Grofová

Nutriční a dietologické oddělení Pardubické krajské nemocnice, a.s.

Probiotika – dříve marginalizované a podceňované téma – se dostávají v posledních 10–15 letech do popředí zájmu vědců i veřejnosti. Účinky na poruchy a choroby zažívacího traktu jsou dobře známy a postupně jsou odhalovány další příznivé efekty na zánětlivé nemoci lokalizované mimo střevo (urogenitální trakt, klouby), na onemocnění autoimunitní i onkologická. Působením ve střevě, které je považováno za největší imunitní orgán v těle, mohou významně zlepšit imunitní reakce organismu. Vzhledem k vlastnostem, které ovlivňují zánět, se nově otevírají možnosti použití i v oblastech chorob civilizačních, jejichž společným jmenovatelem je zánětlivá reakce organismu.

Klíčová slova: probiotika, imunita, systémová zánětlivá reakce, diabetes mellitus, cholesterol.

Probiotics and their effect on dyslipidemia and diabetes

Probiotics used to be an underestimated theme. Currently, however, it happened to appear a hot topic for discussions and scientific research. Gastrointestinal tractus impairments and diseases are effectively treated by probiotics; the other methods of treatment are well supported by them. Other benefits in inflammatory diseases outside a gut (urogenital tractus, joints) are gradually revealed. The gut is considered the greatest immunity organ in the body, therefore probiotics can influence and improve immunity reactions per se. There are properties impacting the systemic inflammatory response; new options appear for using probiotics in diseases with a systemic inflammation as a common feature (such as diabetes type 2, overweight, obesity etc.).

Key words: probiotics, immunity, systemic inflammatory response, diabetes mellitus, cholesterol.

Med. Pro Praxi 2010; 7(5): 233–234

Podle platné definice jsou probiotika živé mikroorganismy, které po podání člověku příznivě ovlivňují jeho zdravotní stav. Řadíme sem především laktobacily a bifidobakterie, které se přirozeně používají k výrobě jogurtu, kefiru, sýrů, kysaného zelí a dalších potravin. Jako prebiotika označujeme substrát, kterým se probiotika živí, zejména nestravitelné látky sacharidové povahy (např. fruktooligosacharidy a další typy vlákniny). Kombinace probiotika s prebiotikem se nazývá symbiotikum. Dnes existuje také celá řada přípravků s probiotiky nebo symbiotiky, které je možno dobře využít v různých situacích.

Základním působením probiotik je navození příznivého prostředí ve střevě (eubiózy) s podporou růstu bakterií kvasných a potlačení růstu hnilobných bakterií, kvasinek a plísní. Tomuto působení napomáhá přítomnost vlákniny, kterou bakterie fermentují za vzniku krátkých mastných kyselin (acetát, propionát, butyrát). Ty jsou využívány jednak energeticky v játrech, dále přímo střevní buňkou k její výživě a udržování střevní bariéry a navíc vytvářejí kyselé pH, v němž se hnilobným bakteriím a dalším patogenům nedaří a nedochází tak k jejich přerůstání. Za správný poměr se považuje 85 % probiotických mikroorganismů a 15 % ostatních. Mnoho lidí však má tento poměr nepříznivý či přímo obrácený. Z toho pak resultují četné poruchy nebo choroby. Bakteriální osídlení se liší také u hubených a obézních lidí. Velmi zajímavý je vztah dvou anaerobních kmenů *Firmicutes* a *Bacteroides*.

Firmicutes jsou efektivnější v získávání energie z komplexních sacharidů a jejím ukládání v tuk (lze získat navíc až 1 000 kcal/den), zatímco kmeny *Bacteroides* tuto vlastnost nemají. Je prokázáno, že u obézních, kteří zhubli, se zvýšil počet bakterií kmenů *Bacteroides* ve střevě a snížil počet kmenů *Firmicutes*. Příznivě působí též bifidobakterie a laktobacily, a to nejen u obézních, kde byla suplementace těmito probiotiky spojena s menším výskytem centrální obezity, ale také u pacientů s nadváhou, s diabetem mellitem i prediabetickými stavy, u nichž je správná rovnováha v gastrointestinálním ekosystému klíčovým bodem v prevenci i léčbě.

V běžné stravě doporučujeme kromě výše jmenovaných potravin, zejména zakysaných mléčných výrobků, také zvýšení příjmu rozpustné i nerozpustné vlákniny ze zeleniny, ovoce, celozrnných výrobků, semen, ořechů a dalších zdrojů. Vynikajícími zdroji prebiotického inulinu a oligofruktózy jsou například čekanka, endivie, artyčoky, chřest, pór, cibule, česnek. Vhodná je i vláknina ovesná.

Účinky na cholesterol, modulace lipidového profilu

Probiotika jsou primárně spojena se zlepšením funkcí zažívacího traktu. Recentní důkazy však také ukazují jejich důležitou roli v metabolických poruchách, které vedou k hypertenzi. Právě ve vztahu k hypertenzi se diskutuje o schopnosti probiotik modulovat lipidový profil, působit

na inzulin, renin a pohlavní hormony. **Snížení sérového cholesterolu a zlepšení lipidového profilu vede ke snížení rizika hypertenze.** Již v roce 1974 zjistili Mann a Spoerry, že mléko fermentované laktobacily mělo hypocholesterolemický efekt. Začalo se objevovat, že také bifidobakterie mají podobné účinky a signifikantně snižují sérový cholesterol. Dále také zvyšují rezistenci lipoproteinů o nízké hustotě (LDL) k oxidaci.

V roce 2002 uspořádali Kielsing, et al. randomizovanou placebem kontrolovanou zkříženou studii s 29 ženami, které dostávaly jogurt suplementovaný *L. acidophilus* 145 a *B. longum* 913 (300 g/den). Po 21 týdnech došlo k signifikantnímu vzestupu HDL cholesterolu o 0,3 mmol/l a poměr LDL/HDL se snížil z 3,24 na 2,48. Studie na zvířecích modelech prokázaly obdobně příznivé účinky probiotik (vč. *L. casei* a *Saccharomyces boulardii*). *L. acidophilus* ATCC 43121 snížil u hypercholesterolemických krys po 21 dnech cholesterol o 25 % a navíc signifikantně snížil VLDL, IDL a LDL v porovnání s kontrolami.

Možné mechanismy snížení cholesterolu probiotiky

Bylo navrženo několik mechanismů, jakými probiotika snižují cholesterol. Jedním z nich je asimilace cholesterolu bakteriemi v tenkém střevě; bakterie musí být živé a musí růst, aby tento efekt měly. Asimilace cholesterolu rostoucími bi-

fidobakteriemi, laktobacily (*L. acidophilus*) a laktokoky (*Lactococcus lactis*) byla potvrzena v *in vitro* studiích a experimentech. Dalším mechanismem je zabudovávání cholesterolu do buněčné stěny a buněčných membrán bakterií. Bylo také nalezeno, že bakterie mléčného kvašení, které žijí v prostředí s vysokým obsahem tuku, mohou ztratit své schopnosti syntetizovat lipidy nebo mastné kyseliny. Cholesterol, který je zabudováván do buněčné stěny při množení bakterií, se méně absorbuje do enterohepatálního oběhu, a tak může vést ke snížení sérového cholesterolu u člověka. Další hypocholesterolemický mechanismus odhaluje schopnosti probiotik enzymaticky dekonjugovat žlučové kyseliny. Dekonjugace u člověka je zahájena v terminálním ileu a dokončena v tlustém střevě. Je katalyzována hydrolázou žlučových solí. Aktivita tohoto enzymu byla zjištěna u střevních bakterií *Lactobacillus* a *Bifidobacterium* sp. Konjugované žlučové kyseliny jsou dobře rozpustné a snadno se vstřebávají, zatímco rozpustnost volných žlučových kyselin (dekonjugovaných) je podstatně nižší. Jsou tedy méně reabsorbovány a mohou být vyloučeny stolicí. Tím se zvýší potřeba pro *de novo* syntézu dalších nových žlučových kyselin, jejichž prekurzorem je cholesterol. Jeho zvýšená spotřeba by mohla vést k jeho nižší sérové koncentraci.

Diabetes mellitus

Diabetes a hypertenze jsou komorbidity, které se často vyskytují společně. Ve velké studii (Gress, et al.), které se účastnilo 12 550 dospělých, byl vznik diabetu 2. typu téměř 2,5krát vyšší u osob s hypertenzí oproti normotenzním.

Mezi hypertenzí, diabetem a inzulínovou rezistencí existuje komplexní vztah. Inzulínová rezistence je stav, kdy tělesné tkáně, zejména kosterní sval, tuková tkáň a játra, mají poškozenou biologickou a fyziologickou odpověď na cirkulující inzulín. Odhaduje se, že 25–47 % hypertenzí má inzulínovou rezistenci nebo porušenou glukózovou toleranci. Neléčení hypertenzí má vyšší hladiny inzulínu nalačno i postprandiálně a jsou tudíž náchylnější k vývoji diabetu. Kombinace hypertenze a diabetu vede k mikrovaskulárním i makrovaskulárním komplikacím, proto je důležitá přísná kontrola krevního tlaku i glykemií k omezení morbidit a mortality diabetiků s hypertenzí. Konzumace probiotik představuje novou strategii v prevenci

nebo oddálení počátku diabetu a snížení incidence hypertenze.

Inzulínová rezistence vede mimo jiné k dyslipidémii se zvýšeným celkovým, LDL a VLDL cholesterolem. Účinnost probiotik při snižování sérového cholesterolu může zmírnit inzulínovou rezistenci a sklon k hypertenzi, jak zmíněno výše.

Počátek **diabetu 2. typu** u osob, které konzumují **dlouhodobě stravu s vysokým obsahem tuků**, je také spojen s **proinflammatorním stavem**. Složení přirozené mikroflóry střeva často určuje stupeň zánětu, jež přispívá ke vzniku diabetu a obezity. Prozánětlivý faktor – koncentrace plazmatických lipopolysacharidů – nepřímo koreluje s populací bifidobakterií ve střevě. Ukázalo se také, že u diabetu vyvolaného dietou s vysokým obsahem tuků korelovalo pozitivně množství bifidobakterií ve střevě se zlepšenou glukózovou tolerancí, glukózou indukovanou sekrecí inzulínu, sníženou endotoxemií a prozánětlivými cytokiny tukové tkáně i plazmy. Pozitivním působením na chronickou zánětlivou odpověď organismu, snížením množství endotoxinu ve střevě a posílením střevní bariéry by mohly bifidobakterie pomoci redukovat incidenci diabetu.

Podáváním nízkotučného mléka s laktobacily ($1,5 \times 10^{11}$ CFU *L. lactis*) dvakrát denně zdravým seniorům po 6 týdnů v randomizované, dvojité slepé, placebem kontrolované studii se zvýšila imunitní odpověď bez uvolňování proinflammatorních cytokinů, čímž mohl být oddálen vznik zánětem indukovaného diabetu. Jeho zvýšená incidence byla také spojována se snížením poměru Gram-pozitivní ku Gram-negativní mikroflóře. Tento snížený poměr zvyšuje dostupnost proinflammatorních molekul a lipopolysacharidů, které jsou zodpovědné za systémový zánět, který spouští vznik diabetu. Lipopolysacharidy jsou součástí zevní membrány Gram-negativních bakterií. Suplementace probiotiky snižuje populaci patogenních Gram-negativních bakterií ve střevě a moduluje imunitní odpověď. Mechanismy tohoto působení mohou být například kompetice o nutrienty a adhezní místa, produkce přímých inhibitorů (jako jsou bakteriociny) a snížení pH v kolon při tvorbě krátkých mastných kyselin.

Kromě diabetu vyvolaného vysokotukovou dietou a systémovým zánětem je popsán **diabetes vyvolaný vysokým příjmem fruktózy**; ten

je spojen s inzulínovou rezistencí, hyperinzulinemií, hypertriacylglycerolemií a hypertenzí. Je to způsobeno akumulací fruktózy v játrech se zvýšením lipogeneze a syntézy triacylglycerolů. Katabolismus fruktózy nakonec vede k inzulínové rezistenci.

U zvířecího modelu diabetu indukovaného vysokým příjmem fruktózy vedly *Lactobacillus acidophilus*, *L. casei* a *L. lactis* obsažené v jogurtu dahi (indický probiotický jogurt z kravského nebo buvolího mléka) podávaného 8 týdnů k významnému oddálení progresu nemoci nebo zlepšily markery diabetu, například omezily zvýšení lačné glykemie.

U **diabetu 1. typu**, který je onemocněním vzniklým na autoimunitním podkladě, by mohla probiotika významně pomoci modulací imunitních reakcí a případně i zabránit jeho vzniku (správné osídlení zažívacího traktu malých dětí).

Závěr

Z výše uvedených mechanismů pozitivního působení probiotik vyplývá, že rozšíření jejich používání ve větším rozsahu v klinické praxi je opodstatněno, zejména s ohledem na prevenci a zmírnění dopadů civilizačních chorob, k nimž řadíme obezitu, hypertenzi, dyslipidemii a diabetes mellitus. Vzhledem k nesmírným možnostem vzájemného ovlivňování člověka a jeho mikroflóry je přechzení mikrobiomu významným počinem, který nyní čeká na vědce.

Zdá se, že udržováním příznivého mikrobiálního osídlení střeva lze dosáhnout velmi pozitivních vlivů na organismus jako celek. K tomu přispívá strava s dostatečným množstvím vlákniny, zejména rozpustné, zakysaných mléčných výrobků a dalších kvašených potravin obsahujících probiotické kmeny. Ani přípravkům s probiotiky však nelze upřít jejich význam v prevenci a léčbě nemocí.

Literatura u autorů.

MUDr. Zuzana Grofová

Nutriční a dietologické oddělení
Pardubické krajské nemocnice, a. s.
Kyjevská 44, 532 03 Pardubice
zuzana.grofova@upce.cz

