

## Vliv stravy se sníženým obsahem sacharidů (low-carb a keto- diet) na střevní mikrobiotu

Marie Heczková<sup>1</sup>, Lucie Najmanová<sup>2</sup>, Monika Cahová<sup>1</sup>

<sup>1</sup>IKEM, Praha; <sup>2</sup> MBU AV ČR, Praha

Strava je jedním z nejvýznamnějších externích faktorů, které ovlivňují složení střevní mikrobioty [1]. Rozhodujícími faktory jsou kromě jiného:

- Zdroj živin (makronutrientů) - rostlinné/živočišné
- Poměr makronutrientů (sacharidy, bílkoviny a tuky) v potravě
- Množství makronutrientů
- Způsob zpracování stravy (přirozené/chemicky zpracované, čerstvé/tepelně upravené/konzervované, ale také například to, zda bylo sousto dostatečně rozžvýkáno...)

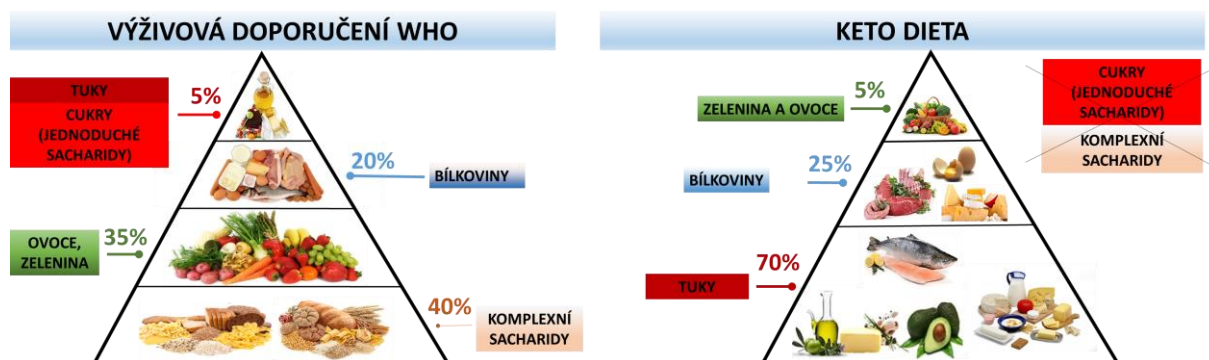
Zásadní změna diety, např. přechod na dietu založenou výlučně na živočišných produktech, může navodit změny ve složení mikrobioty už po 24 hodinách, tyto změny jsou ale dočasné a po návratu k původní dietě vymizí [2].

Zásadní změny složení a funkce mikrobioty v důsledku dlouhodobé změny stravovacích návyků jsou dosud předmětem výzkumu.

### Co je to nízkosacharidová dieta?

Dle světové zdravotnické organizace (WHO) by měl být vyvážený denní příjem kalorií člověka tvořen ze 45 – 65 % sacharidy, z 20 – 35 % tuky a z 10 – 35 % bílkovinami. Při průměrném denním příjmu 2000 kilokalorií (kcal) je tedy doporučeno zkonsumovat 225 – 325 g sacharidů.

**Nízkosacharidových diet** (Low Carbohydrate Diet, LCD) je řada (např. Atkinsova dieta, Zónová dieta, Paleo dieta...) a jejich přesné definice se různí. Obecně při nich klesá denní příjem sacharidů pod 130 g. U **ketogenní (keto) diety** je denní příjem sacharidů dokonce pod 50 g a 60 - 80 % energie pochází z tuků. **Ketóza** je stav, kdy tělo nemá dostatek sacharidů (glukózy) pro tvorbu energie, a proto štěpí uložené tuky a vytváří tzv. ketolátky, které jsou zdrojem energie místo glukózy.



### Nízkosacharidová dieta

PLUS	MINUS
V prvních měsících rychlý pokles váhy (zpočátku ztráta vody, později úbytek tukové tkáně)	Celková slabost, svalové křeče nebo mdloby, bolesti hlavy
Delší pocit nasycení díky vyššímu příjmu proteinů a tuků	Střevní potíže (zácpa nebo průjemy), zápach z úst
Zlepšení profilu krevních tuků (snížení triglyceridů a HDL cholesterolu)	Ztráta kostní hmoty <sup>†</sup>
Snížení krevního tlaku <sup>#</sup>	Nedostatek vitamínů a minerálů <sup>‡</sup>

Zlepšení symptomů chorob jako metabolický syndrom a diabetes	Nevhodná u dětí a adolescentů, kde jsou sacharidy pro správný vývoj nezbytné (výjimku tvoří specifické indikace, např. farmakorezistentní epilepsie)
--	--

# může působit problémy osobám s nižším krevním tlakem

† hrozí po delší době (v řádu měsíců)

‡ hrozí v situaci, kdy dieta není dostatečně doplněna o zeleninu

### Hlavní složky potravy (makronutrienty) a mikrobiální fermentace

Sacharidy, bílkoviny i tuky mají složitou strukturu a k jejich rozkladu dochází postupně při průchodu celou horní částí trávicí soustavy (od dutiny ústní až po tenké střevo). Vznikají tak jednoduché stavební komponenty (jednoduché cukry z komplexních sacharidů, aminokyseliny z bílkovin a mastné kyseliny z tuků), které jsou vstřebávány přes střevní stěnu.

Do tlustého střeva se tyto látky dostanou buďto proto, že je naše tělo samo nedokáže rozložit (zejména vláknina v případě sacharidů), nebo při jejich nadbytku v potravě (v případě bílkovin a tuků). Většina z těchto látek je ve střevě zpracována bakteriemi (mikrobiotou) v procesu zvaném fermentace.

Důležitou látkou produkovanou střevní mikrobiotou při fermentaci jsou mastné kyseliny s krátkým řetězcem (short-chain fatty acids, SCFA), které vznikají z nestrávených sacharidů (zejména vlákniny), ale i z aminokyselin. SCFA jsou považovány za zdraví prospěšné kvůli jejich příznivému vlivu na střevní prostředí – pomáhají vyživovat střevní buňky, prostřednictvím specifických receptorů ovlivňují činnost centrální nervové soustavy, ovlivňují vylučování některých hormonů specializovanými buňkami ve střevě, působí protizánětlivě a proti rozvoji onkologických onemocnění.

Z aminokyselin bakterie vytváří jak látky, které jsou pro střevní prostředí nepříznivé (většinou dusíkaté a sírné metabolity), tak naopak i látky prospěšné. Důležitý je původ konzumovaných bílkovin: bílkoviny živočišného původu dávají v tlustém střevě vzniknout spíše škodlivým látkám, rostlinné proteiny jsou považovány za zdraví prospěšné. Výjimkou představuje mléčný a syrovátkový protein, u kterých převažuje spíše pozitivní vliv.

Tuky se do tlustého střeva dostávají pouze při jejich nadbytku v potravě. Samotné tuky fermentovány nejsou, ale stimulují vylučování primárních žlučových kyselin, které se tvoří v játrech a jsou nezbytné pro trávení tuků v tenkém střevě. Primární žlučové kyseliny jsou bakteriemi přeměňovány na sekundární žlučové kyseliny, které ovlivňují celou řadu pochodů - v lidském těle mohou působit prospěšně, nicméně pro některé bakterie (včetně těch produkujících velké množství SCFA) mohou být toxické. I zde platí zlaté pravidlo – důležitá je rovnováha. Stejně jako u bílkovin, tak i u tuků záleží na jejich původu. Nasycené tuky, pocházející zejména z živočichů, ovlivňují střevní mikrobiotu spíše negativně. Výjimkou je rybí tuk, který (podobně jako většina rostlinných olejů), obsahuje nenasycené mastné kyseliny, které mají na střevní mikrobiotu příznivý vliv.

### Ketodiety a mikrobiom

V současnosti existuje jen málo studií cíleně zaměřených na sledování vlivu ketodiety na složení střevní mikrobioty. Až na dvě výjimky se navíc všechny publikované studie týkaly skupin pacientů se specifickými obtížemi (epilepsie rezistentní k léčbě, GLUT-1 deficiencie, roztroušená skleróza), které samy o sobě mohou být spojovány se střevní dysbiózou (porušená rovnováha mikrobiálního společenstva).

S těmito výhradami lze vliv ketodiety popsat takto:

1. Ketodieta je spojena se **snížením celkového počtu bakterií ve střevě** a se **snížením druhové rozmanitosti [3-6]**. Vysoký stupeň rozmanitosti (bohaté druhové složení) střevní mikrobioty se přitom považuje za znak zdraví.

2. Ketodieta **sníží** zastoupení bakterií **fermentujících polysacharidy** (škroby, vlákninu). Tyto bakterie jsou potenciální producenti prospěšných látek, jako jsou SCFA [7, 8].
3. Ketodieta specificky **sníží** zastoupení bakterií rodu ***Bifidobacterium*** a ***Lactobacillus***, což pravděpodobně ovlivňuje i některé populace imunitních buněk ve střevu (Th17). Důsledek těchto změn pro zdraví hostitele může být jak pozitivní, tak negativní a závisí na jejím/jeho aktuálním stavu [9].
4. Ketodieta **zvýšuje** zastoupení bakterií rodu ***Desulfovibrio***, které **produkují** sirovodík [10], **toxickou látku**, která může negativně ovlivnit stav buněk střevní výstelky a může souviset s navozením prozánětlivého stavu střeva.
5. Ketodieta **zvýšuje** zastoupení bakterií rodu ***Fusobacterium*** a ***Escherichia***, které jsou dávány do souvislosti se zvýšeným rizikem kolorektálního karcinomu [9].
6. Ketodieta **zvýšuje** zastoupení bakterie ***Akkermansia muciniphila*** [3, 5]. Tento druh je schopen žít se glykoproteiny na povrchu buněk střevní výstelky. Řada studií považuje *Akkermansii* za prospěšný druh, protože se vyskytuje spíše u zdravých jedinců a snižuje se u stavů jako obezita nebo diabetes. Je však otázkou, jestli se jedná o příčinu nebo důsledek – při ketodietě může *Akkermansia* přerůstat jednoduše proto, že jiné druhy bakterií nemají dostatek živin (sacharidů).

### **Závěr**

Přechod na dietu s nízkým obsahem sacharidů nebo přímo na ketodietu pravděpodobně vede k významné změně ve složení mikrobioty. Dodržování následujících zásad může omezit případné negativní dopady této změny na zdraví\*.

1. **Omezit příjem živočišných proteinů a zvýšit příjem rostlinných proteinů.**
2. Doplnit stravu o **prebiotika** (inulin) a **přírodní zdroje vlákniny** (zelenina).
3. Zařadit do jídelníčku **fermentované potraviny** (jogurt, kefír, fermentovanou zeleninu jako např. kysané zelí nebo kimchi).
4. **Upřednostnit nenasycené tuky** (rostlinné oleje) před nasycenými (máslo), zařadit do jídelníčku  $\omega$ -3 nenasycené mastné kyseliny (rybí olej).

\*Paoli, A., et al., *Ketogenic Diet and Microbiota: Friends or Enemies?* Genes (Basel), 2019. **10**(7)

### **Makronutrienty a mikrobiota podruhé (a podrobněji)**

#### *Sacharidy*

Jednoduché sacharidy skládající se z jedné, dvou nebo několika málo cukerných jednotek jsou při trávení rychle rozloženy a vstřebány. Složitější polysacharidy jako např. škrob nebo čekankový inulin (rozpustná vláknina) nebo celulóza (nerozpustná vláknina) mohou obsahovat stovky až tisíce cukerných jednotek. Zatímco vláknina prochází do tlustého střeva nezměněna, u škrobu záleží na typu vazeb mezi cukernými jednotkami a enzymatické výbavě člověka (tedy zda je jedinec schopen tyto vazby rozštěpit). Tzv. rezistentní škroby není člověk schopen strávit a dostávají se do tlustého střeva. Na rozdíl od lidí mají bakterie enzymy, které jsou schopny pro nás nestravitelné polysacharidy štěpit a dále zpracovat procesem fermentace. Fermentací polysacharidů získávají bakterie především energii nutnou pro svoji činnost. Jako koncové produkty vznikají mastné kyseliny s krátkým řetězcem (SCFA), krátké alkoholy, CO<sub>2</sub> a vodík. Navíc v průběhu fermentace dochází k tvorbě meziproductů, které mohou sloužit jako další zdroj energie a dále podléhat fermentaci. SCFA jsou považovány za zdraví prospěšné, neboť pomáhají vyživovat střevní buňky, napomáhají vstřebání některých minerálních látek, působí protizánětlivě a brání rozvoji onkologických onemocnění. Při přebytku se mohou dostat do jater, kde příznivě ovlivňují metabolismus tuků a cukrů.

### *Bílkoviny (proteiny)*

Aminokyseliny (AK), tedy základní stavební jednotky bílkovin, se do tlustého střeva dostanou buďto při jejich nadbytku ve stravě, nebo pocházejí ze střevního prostředí – tedy ze samotných bakterií (jako produkty jejich metabolismu) či z mucinu, což je souhrnné označení pro velkou skupinu glykoproteinů (proteiny s cukernými jednotkami), které jsou produkovány ve velkém množství např. právě buňkami sliznice střeva. Bakterie aminokyseliny buďto znovu zužitkují při tvorbě svých strukturních a dalších proteinů, nebo je fermentují za vzniku SCFA, rozvětvených mastných kyselin (branched-chain fatty acids, BCFA), dusíkatých metabolitů (čpavku, aminů, fenolů a indolů) a plynů (vodíku, metanu, CO<sub>2</sub> a sirovodíku). Třebaže nejběžnějším konečným produktem jsou opět prospěšné SCFA, sirné metabolity mohou působit naopak prozánětlivě a zvyšovat riziko onkologického onemocnění. Fenoly jsou pro buňky střevní sliznice mírně toxické. Jiné metabolity jsou protizánětlivé, a některé dokonce fungují jako tzv. neurotransmitery, tedy malé molekuly přenášející nervové vzruchy mezi neurony – buďto na lokální úrovni (např. ovlivňují motilitu střev, tedy mimovolní pohyb), nebo systémově (např. navozují pocit sytosti).

U proteinů velmi záleží na tom, zda jsou rostlinného nebo živočišného původu, a na jejich množství. Spolu s živočišnými proteiny konzumujeme např. látku L-karnitin, která má řadu prospěšných účinků. Zároveň však je bakteriemi přeměňována na sloučeninu TMA (trimethylamin), která je v játrech dále oxidována na TMAO (trimethylaminoxid). Zvýšené množství TMAO v krvi je spojováno s rozvojem aterosklerózy a obezity. Rostlinné proteiny mají spíše pozitivní vliv na metabolismus a střevní prostředí, žádný z rostlinných proteinů ale neobsahuje všechny nezbytné aminokyseliny v dostatečném množství a je nutné kombinovat rostlinné proteiny různého původu. Zvláštní kategorii zde tvoří mléčný a syrovátkový protein, který na rozdíl od proteinů ve svalových vláknech má rovněž pozitivní vliv a působí proti obezitě.

### *Tuky*

Tuky (lipidy) jsou v potravě přijímány převážně (až 95 %) ve formě triglyceridů (TG). Dlouhodobé podávání (6 měsíců) diety s vysokým obsahem tuku (40 kalorických %) v podobě převážně sójového oleje snížilo diverzitu střevní mikrobioty, zvýšilo množství bakterií tolerujících žlučové kyseliny (*Alistipes*, *Bacteroides*) a snížilo naopak množství bakterií, které produkují SCFA (např. *Faecalibacterium prausnitzii*). Na úrovni metabolitů byl zjištěn nižší obsah SCFA a vyšší obsah p-cresolu a kyseliny arachidonové (jedná se o potenciálně škodlivé metabolity) ve stolici [11]. Suplementace diety ω-3 nenasycenými mastnými kyselinami (rybí olej) rovněž ovlivňuje střevní mikrobiotu a vede k redukcí zastoupení již zmíněného významného producenta SCFA *Faecalibacterium prausnitzii*, ale ve většině studií byl zaznamenán současně zvýšený výskyt jiných druhů, které jsou schopny SCFA rovněž syntetizovat (*Roseburia*, *Lachnospiraceae*). Je třeba zdůraznit, že ve všech studiích se jednalo pouze o suplementaci běžné diety ω-3 mastnými kyselinami, nikoli o low-carbohydrate/ high-fat diety [12].

Při trávení tuků dojde k rozštěpení molekuly triglyceridu na mono- nebo diacylglyceroly a volné mastné kyseliny prostřednictvím enzymů zvaných lipázy. Aby bylo trávení tuků efektivní, musejí být tuky nejdříve tzv. emulgovány. Jedná se o proces, který zpřístupní ve vodě nerozpustné tuky působení ve vodě rozpustných trávicích enzymů. Roli emulgátorů ve střevě hrají soli žlučových kyselin (ŽK). Žlučové kyseliny jsou vytvářeny v játrech a vylučovány do dvanáctníku, množství vylučovaných žlučových kyselin je úměrné množství tuku v přijaté stravě. Samotné tuky jsou bakteriemi využívány minimálně, ale žlučové kyseliny – jejich množství a druh – ovlivňují zásadním způsobem složení střevní mikrobioty. Žlučové kyseliny tvořené v játrech se nazývají primární ŽK. Ty jsou dále zpracovávány střevními mikroby na sekundární ŽK, které mají rozličné vlastnosti. Pro mnoho druhů bakterií, k nimž patří i bakterie produkující prospěšné sloučeniny jako SCFA, jsou žlučové kyseliny toxické. Některé choroby zažívacího traktu (idiopatické střevní záněty např. Crohnova choroba, opakující se infekce *Clostridioides difficile*, kolorektální karcinom) jsou spjaty se zvýšeným obsahem a se změnami ve

složení jednotlivých ŽK ve střevním obsahu a s dysbiózou, konkrétně zvýšeným podílem bakterií tolerujících žlučové kyseliny [13]. Žlučové kyseliny však rozhodně nelze považovat jednoznačně za škodlivé látky. Kromě nezastupitelné úlohy v procesu trávení tuků ovlivňují metabolismus tukové tkáně (působí proti obezitě), působí protizánětlivě a omezují růst některých patogenních druhů bakterií. I zde platí zlaté pravidlo – klíčová je rovnováha.

## Literatura

1. Singh, R.K., et al., *Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health*. J Transl Med, 2017. **15**(1): p. 73.
2. David, L.A., et al., *Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome*. Nature, 2014. **505**(7484): p. 559-63.
3. Ma, D., et al., *Ketogenic diet enhances neurovascular function with altered gut microbiome in young healthy mice*. Sci Rep, 2018. **8**(1): p. 6670.
4. Newell, C., et al., *Ketogenic diet modifies the gut microbiota in a murine model of autism spectrum disorder*. Mol Autism, 2016. **7**(1): p. 37.
5. Olson, C.A., et al., *The Gut Microbiota Mediates the Anti-Seizure Effects of the Ketogenic Diet*. Cell, 2018. **173**(7): p. 1728-1741 e13.
6. Zhang, Y., et al., *Altered gut microbiome composition in children with refractory epilepsy after ketogenic diet*. Epilepsy Res, 2018. **145**: p. 163-168.
7. Lindfeldt, M., et al., *The ketogenic diet influences taxonomic and functional composition of the gut microbiota in children with severe epilepsy*. NPJ Biofilms Microbiomes, 2019. **5**: p. 5.
8. Murtaza, N., et al., *The Effects of Dietary Pattern during Intensified Training on Stool Microbiota of Elite Race Walkers*. Nutrients, 2019. **11**(2).
9. Ang Q. et al., *Ketogenic diets alter the gut microbiome resulting in decreased intestinal Th17 cells*. Cell, 2020. **181**:1263-1275.
10. Tagliabue, A., et al., *Short-term impact of a classical ketogenic diet on gut microbiota in GLUT1 Deficiency Syndrome: A 3-month prospective observational study*. Clin Nutr ESPEN, 2017. **17**: p. 33-37.
11. Wan, Y., et al., *Effects of dietary fat on gut microbiota and faecal metabolites, and their relationship with cardiometabolic risk factors: a 6-month randomised controlled-feeding trial*. Gut, 2019. **68**(8): p. 1417-1429.
12. Costantini, L., et al., *Impact of Omega-3 Fatty Acids on the Gut Microbiota*. Int J Mol Sci, 2017. **18**(12).
13. Joyce, S.A. and C.G. Gahan, *Disease-Associated Changes in Bile Acid Profiles and Links to Altered Gut Microbiota*. Dig Dis, 2017. **35**(3): p. 169-177.