

Může suplementace rezistentním škrobem snížit koncentrace biomarkerů inflamace a oxidačního stresu a koncentrace uremických toxinů?

Esgalhado M, Kemp JA, Azevedo R, et al. Could resistant starch supplementation improve inflammatory and oxidative stress biomarkers and uremic toxins levels in hemodialysis patients? A pilot randomized controlled trial.

Food Funct 2018;9:6508–6516.

Chronické onemocnění ledvin vede ke zvýšení oxidačního stresu a zánětu, což je patofyziologicky spojeno s urychlením progresu selhání ledvin a s kardiovaskulárními komplikacemi. Poměrně nedávno bylo zjištěno, že porucha střevního mikrobiomu představuje nový kardiovaskulární rizikový faktor, neboť je přímo spojena se zánětem a oxidačním stresem.^{1,2}

Porucha střevního mikrobiomu modifikuje epiteliální juncce zodpovědné za strukturu střevní bariéry, což může zvýšit střevní permeabilitu a translokaci střevních bakterií a jejich produktů do systémové cirkulace. Metabolity střevního mikrobiomu zahrnují i prekursor uremických toxinů – indoxyl sulfát a para-cresyl sulfát, které vznikají bakteriálním metabolismem aromatických aminokyselin (tryptofanu a tyrozinu). Tyto uremické toxiny zhoršují zánět, oxidační stres, endoteliální dysfunkci a urychlují aterosklerózu.^{3,4} Protože eliminace uremických toxinů je jak při progredující renální dysfunkci, tak při hemodialýze snižena, byly hledány strategie, které by mohly snížit produkci těchto uremických toxinů. V současné době přichází v úvahu: 1. modifikace růstu bakterií ve střevech a modulační jejich metabolismu (pomocí probiotik, prebiotik, některých antibiotik, dietních intervencí a tělesnou zátěží) a 2. podávání sorbentů, které prekursor uremických toxinů vážou a redukují tím jejich absorpci.⁵

Prebiotika, jako například rezistentní škrob, jsou definována jako „selektivně fermentované ingredience, které vedou ke specifickým změnám složení a/nebo aktivity gastrointestinální mikrobioty, ze kterých má hostitel zdravotní prospěch“. Jejich schopnost ovlivnit střevní mikrobiom je pozoruhodná.⁶

Hypotéza předkládané studie byla, zda suplementace prebiotik na bázi rezistentního škrobu může snížit

plazmatickou koncentraci uremických solutů v důsledku ovlivnění střevního mikrobiomu. Cílem studie bylo zhodnotit účinek čtyřtýdenní suplementace rezistentního škrobu na uremické toxiny indoxyl sulfát (IS) a para-cresyl sulfát (PCS), zánětlivé markery interleukin 6 (IL-6) a vysoce senzitivní C-reaktivní protein (hs-CRP), dále na markery oxidačního stresu a karbonylace proteinů u pacientů se selháním ledvin léčených chronickou intermitentní hemodialýzou (HD).

Soubor nemocných a metodika

Do studie bylo zařazeno 43 pacientů s chronickým selháním ledvin léčených hemodialýzou. Studie byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná. Pacienti byli randomizováni k podání buď rezistentního škrobu, nebo placeba po dobu čtyř týdnů. Přípravky byly podávány a konzumovány třikrát týdně v hemodialyzačním centru a ve zbývajících nedialyzačních dnech doma. Sledovány byly laboratorní parametry, antropometrická data a třídní jídelníček vstupně a při ukončování studie.

Výsledky

Studii dokončilo 31 pacientů. Při rozboru jídelníčků bylo zjištěno, že pacienti v obou podskupinách celkem podle očekávání konzumovali málo potravin bohatých na vlákninu. Příjem vlákniny se v rámci studie při podávání aktivního přípravku zvýšil o 85 % (!) a dosáhl doporučeného denního příjmu 25–30 g. Nebyly pozorovány žádné změny v základních biochemických parametrech. Ke statisticky významným změnám došlo v parametrech oxidačního stresu a zánětu – hodnoty thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) poklesly ze 4,4 na 2,0 nmol/l ($p \leq 0,005$), hodnota IL-6 klesla ze 105,7 na 92,0 pg/ml ($p \leq 0,01$), koncentrace indoxyl sulfátu poklesla z 27 na 22,1 mg/l

($p = 0,008$). Hodnota CRP se snížila z 6,0 na 4,8 mg/l, tento pokles však nedosáhl statistické významnosti. Koncentrace para-cresyl sulfátu se zvýšila, toto zvýšení však nebylo statisticky významné.

Autoři uzavírají, že testovaná hypotéza byla potvrzena. Suplementace rezistentního škrobu v dietě nemocných se selháním ledvin vede ke snížení mikroinflamace, oxidačního stresu a především k poklesu hodnoty uremického toxinu indoxyl sulfátu, který vzniká činností právě střevního mikrobiomu.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Opatrná, Ph.D.

Střevní mikrobiom se u nemocných se selháním ledvin odlišuje od zdravé populace, pravděpodobně v důsledku více faktorů – například zhoršeného využívání proteinů, zpomalení peristaltiky, sníženého přísunu vlákniny, podávání přípravků železa, vazačů fosfátů, antibiotik a snížené tělesné zátěže a pravděpodobně i dalších faktorů.

Uremické toxiny, které vznikají ve střevě, nemocní se selháním ledvin nevytloučí. Jsou zadržovány v organismu. Jde zejména o para-cresyl sulfát, indoxyl sulfát, kyselinu indol-3-octovou (indole-3 acetic acid), trimethylamin-N-oxid a další. Substrátem PCS jsou bílkoviny přijaté dietou, konkrétně aminokyseliny tyrozin a fenylalanin, substrátem IS tryptofan.⁷ Protože tyto uremické toxiny vznikající ve střevě nejsou kompletně odstraněny ani hemodialýzou, mají hemodialyzovaní pacienti trvale zvýšené jejich koncentrace v krvi, podstatně vyšší než zdravá populace.

Existuje důkaz, že tyto uremické toxiny vznikají ve střevě?

V humánních studiích existuje důkaz nepřímý. Myšlenka této studie byla jednoduchá, ale geniální. Vznikla na Stanfordské univerzitě v Kalifornii ve spolupráci s A. Einstein College of Medicine v New Yorku. Autoři si uvědomili, že pokud uremické toxiny vznikají ve střevě, budou jejich koncentrace v krvi u HD pacientů bez střeva nižší než u HD pacientů s intaktním střevem. Autoři proto vyšetřili dvě skupiny hemodialyzovaných pacientů – s intaktním střevem a HD pacienty po kolektomii ($N = 11$). Zjistili, že uremické sérum HD pacientů po kolektomii má stejně nízkou koncentraci uremických toxinů indoxyl sulfátu a para-cresyl sulfátu, jako je tomu u zdravé populace, a signifikantně nižší než u HD pacientů se zachovaným střevem.⁸ Koncentrace ostatních uremických toxinů, jejichž produkce ve střevě se nepředpokládá, se nelišily.

Střevní mikrobiom však přímo v této studii vyšetřován nebyl, což představuje její slabé místo. Výsledky této studie jsou v souladu s dalšími studiemi s podobnou tematikou, ve kterých se zjistilo, že suplementace rezistentního škrobu vedla u hemodialyzovaných pacientů například ke snížení hodnoty IL-6, tumor nekrotizujícího faktoru α (TNF α) i indoxyl sulfátu. Autoři jsou si vědomi toho, že jejich nálezy bude nutné potvrdit v dalších větších studiích.

Jsou zvýšené koncentrace indoxyl sulfátu a para-cresyl sulfátu u HD pacientů klinicky relevantní?

Indoxyl sulfát i para-cresyl sulfát mají prozánětlivý účinek.⁹ Sérové koncentrace volného PCS jsou prediktorem mortality u hemodialyzovaných pacientů, jak ukázala belgická studie, která zahrnula 175 HD pacientů.¹⁰ V další studii bylo prokázáno, že jak PCS vázaný na proteiny, tak volný predikují kardiovaskulární onemocnění¹¹ a koreluje se zánětlivými parametry a s kardiovaskulárními rizikovými faktory. Tématu byly věnovány i další studie v různých populacích – hemodialyzovaných, diabetiků, pacientů s diabetickou nefropatií i kardiaků – a jejich nálezy jsou v souladu. Přesnější patogenetické mechanismy pak byly objasněny v pokusu na zvířeti – v nedávné studii z roku 2019 bylo prokázáno, že indoxyl sulfát a para-cresyl sulfát podporují vznik cévních kalcifikací a jsou spojeny se zhoršenou tolerancí glukózy.¹²

Je možné snížit koncentraci indoxyl sulfátu a para-cresyl sulfátu u HD pacientů jinak než eliminací při HD?

Předkládaná studie i další podobné navrhuje prebiotika, která mají slibný efekt, pozitivně mohou působit i probiotika a fermentované potraviny. Dále je studován vliv antibiotik – některá mění střevní mikrobiom nežádoucím směrem, jiná, např. vankomycin, způsobem, v jehož důsledku se sérové koncentrace zmiňovaných uremických toxinů snižují.¹³ Možná překvapivě bylo v pokusu na zvířeti prokázáno, že střevní mikrobiom lze příznivě ovlivnit i tělesnou zátěží.¹⁴

Závěrem je možné shrnout, že střevní mikrobiom nemocných se selháním ledvin se liší od zdravé populace a podmiňuje zvýšené sérové koncentrace některých uremických solutů, které jsou prokazatelně klinicky relevantní a zhoršují prognózu těchto pacientů. Metody, jimiž by bylo možné střevní mikrobiom ovlivnit žádoucím způsobem, jsou předmětem intenzivního výzkumu.

LITERATURA

1. Vaziri ND. CKD impairs barrier function and alters microbial flora of the intestine: a major link to inflammation and uremic toxicity. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2012;21:587–592.
2. Mafra D, Fouque D. Gut microbiota and inflammation in chronic kidney disease patients. *Clin Kidney J* 2015;8:332–334.
3. Adelibieke Y, Yisireyli M, Ng HY, et al. Indoxyl sulfate induces IL-6 expression in vascular endothelial and smooth muscle cells through OAT3-mediated uptake and activation of AhR/NF- κ B pathway. *Nephron Exp Nephrol* 2014;128:1–8.

4. Gross P, Massy ZA, Henaut L, et al. Para-cresyl sulfate acutely impairs vascular reactivity and induces vascular remodeling. *J Cell Physiol* 2015;230:2927–2935.
5. Meijers BK, Evenepoel P. The gut-kidney axis: indoxyl sulfate, p-cresyl sulfate and CKD progression. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:759–761.
6. Valcheva R, Dieleman LA. Prebiotics: definition and protective mechanisms. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2016;30:27–37.
7. Cosola C, Rocchetti MT, Cupisti A, Gesualdo L. Microbiota metabolites: Pivotal players of cardiovascular damage in chronic kidney disease. *Pharmacol Res* 2018;130:132–142.
8. Aronov PA, Luo FJ, Plummer NS, et al. Colonic contribution to uremic solutes. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1769–1776.
9. Onal EM, Afsar B, Covic A, et al. Gut microbiota and inflammation in chronic kidney disease and their roles in the development of cardiovascular disease. *Hypertens Res* 2019;42:123–140.
10. Bammens B, Evenepoel P, Keuleers H, et al. Free serum concentrations of the protein-bound retention solute p-cresol predict mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006;69:1081–1087.
11. Lin CJ, Chuang CK, Jayakumar T, et al. Serum p-cresyl sulfate predicts cardiovascular diseases. *Arch Med Sci* 2013;9:662–668.
12. Opdebeeck B, Maudsley S, Azmi A, et al. Indoxyl Sulfate and p-cresyl sulfate promote vascular calcification and associate with glucose intolerance. *J Am Soc Nephrol* 2019;30:751–766.
13. Nazzari L, Roberts J, Singh P, et al. Microbiome perturbation by oral vancomycin reduces plasma concentration of two gut-derived uremic solutes, indoxyl sulfate and p-cresyl sulfate, in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32:1809–1817.
14. Petriz BA, Castro AP, Almeida JA, et al. Exercise induction of gut microbiota modifications in obese, non-obese and hypertensive rats. *BMC Genomics* 2014;15:511.