

Joseph Rafter, professor, institutionen för medicinsk näringslära, Karolinska institutet, Novum, Huddinge Universitetssjukhus (joseph.rafter@mednut.ki.se)

Probiotika som kosttillsägg kan ha cancerpreventiv effekt

Men de epidemiologiska studierna är motsägelsefulla

■ En mängd hälsoeffekter har knutits till probiotika, dvs mjölksyraproducerande bakterier – det mest kontroversiella är fortfarande om de skyddar mot cancer.

De flesta studier inom detta område har fokuserat på koloncancer. Medan det finns gott om indirekta bevis baserade på laboratorie-/djurstudier finns det ännu inte något direkt experimentellt bevis för cancersuppression hos människa som ett resultat av konsumtion av probiotikakulturer i fermenterade eller icke-fermenterade mjölkprodukter. För detta krävs fler kliniska studier som utnyttjar de biomarkörer vi nu känner till för att bedöma cancerriksk hos människa.

»Functional foods« i fokus

Under senare år har intresset vuxit för konceptet »functional foods« hos såväl livsmedelsindustri som konsumenter. »Functional foods« definieras som livsmedel som förbättrar hälsan generellt och/eller minskar risken för sjukdom. Med konsumenter som blir alltmer intresserade av livsmedel som förbättrar hälsan och en livsmedelsindustri som börjar förstå marknadspotentialen hos »functional foods« har omfattande forskning startat över hela världen inom detta område. Den potential som ligger i väl karakteriserade »functional foods« blir än mer uppenbar när man inkluderar samhällskostnaden för sjukdomar som kan påverkas av dieten, t ex fetma, hjärt-kärlsjukdomar, diabetes, livsmedelsallergier, osteoporos och cancer.

En typ av »functional foods« som varit föremål för ökad forskning under senare år är probiotika, dvs levande mikroorganismer som ges som tillskott till normalkosten och som förbättrar balansen i tarmfloran [1]. Probiotika betyder vanligen mjölksyraproducerande bakterier, bl a *Lactobacillus* eller *Bifidobacterium*, och kan tillföras mejeriprodukter som yoghurt och fermenterad mjölk eller ges som kosttillskott.

Listan på hälsoeffekter som tillskrivs probiotika är extensiv och inkluderar lindring av laktosintoleranssymtom, reduktion av serumkolesterol, anticancereffekter, lindring vid förstoppning och vaginit – för att bara nämna några. Huvuddelen av studierna om anticancereffekt rör kolorektal cancer [2], men det finns även några studier om bröst- och blåscancer.

Se även artikeln på sidan 5753 i detta nummer.

Kolorektal cancer, diet och tarmflora

Kolorektal cancer är den näst vanligaste dödsorsaken i maligna sjukdomar i Europa, med 190 000 nya fall per år. Prognosen för avancerad kolorektal cancer är dålig; alltså behövs prevention för att kunna kontrollera sjukdomen. Epidemiologiska studier visar att dieten spelar en roll i etiologin till de flesta typer av tjocktarmscancer, vilket innebär att det är en sjukdom som skulle kunna förebyggas [3]. Många studier bekräftar att den endogena mikrofloran är engagerad i uppkomsten av koloncancer. Detta gör det troligt att tumörutvecklingen skulle kunna påverkas av förändringar i den intestinala mikrofloran.

Som en strategi för att förhindra kolorektal cancer har därför stor uppmärksamhet fokuserats på kosttillskott som kan påverka mikrofloran i tarmen. Framför allt har man samlat data från djurstudier avseende såväl probiotikas skyddseffekt, som prebiotika (långa kolhydrater som inte bryts ner av tunnarmens enzymer och som ökar antalet mjölksyraproducerande bakterier i tjocktarmen) och synbiotika (kombination av pro- och prebiotika).

Antikarcinogena områden hos djur

Flera studier har indikerat att tillförsel av probiotiska kulturer – dvs *Lactobacillus GG*, *Lactobacillus salivarius* eller *Bifidobacterium longum* – till dieten hos råttor som behandlats med kolonkarcinogener reducerar kolontumörernas incidens och multiplicitet [2, 4, 5]. Den exakta mekanismen med vilken mjölksyrabakterier kan tänkas motverka koloncancer är ännu okänd. Möjliga mekanismer kan inkludera:

- förhöjning av värddjurets immunrespons,
- bindning och degradering av potentiella karcinogener,
- kvantitativa och/eller kvalitativa förändringar i den intestinala mikrofloran som misstänks producera förmodade karcinogen(er) och promotorer (dvs gallsyranedbrytande bakterier),

- produktion av antimutagena eller antitumörkomponenter i kolon,
- förändring i de metabola aktiviteterna i den intestinala mikrofloran,
- förändring i de fysiokemiska förhållandena i tjocktarmen och effekter på värdjurets fysiologi.

En stor mängd studier har också genomförts i gnagarmodeller, däribland på transgena möss, när det gäller cancermodulerande effekter av prebiotika i dieten, såsom fruktoligosackarider, inuliner och laktulos. Slutmätpunkterna härvidlag har genomgående visat en reduktion såväl av DNA-skada i epitelcellerna som av ett onormalt antal kryptor i kolon (vilket man antar är preneoplastiska lesioner). Även antal tumörer per individ, tumörstorlek och tillväxthastighet har minskat, medan medelöverlevnadstiden ökat [6, 7].

I alla djurexperiment där man testat kombinationer av probiotika (*Bifidobacterium* spp, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus*) och prebiotika (laktulos, långa insulinkedjor, korta kedjor av fruktoligosackarider) var effekterna av de kombinerade komponenterna på de mätta biomarkörerna större än summan av de två komponenterna separat [8, 9], vilket tyder på en kombinationsfördel för synbiotika.

Studier på människa

Hittills finns det däremot inga definitiva bevis för att probiotika faktiskt reducerar risken för koloncancer hos människa. Även om de epidemiologiska studierna är motsägelsefulla kan konsumtion av stora kvantiteter mejeriprodukter, som yoghurt och fermenterad mjölk som innehåller *Lactobacillus* eller *Bifidobacterium*, möjligen relatera till en lägre incidens av koloncancer [10]. En epidemiologisk studie som genomfördes i Finland visade att – trots det höga fettintaget i landet – koloncancerincidensen var lägre än i andra länder på grund av den höga konsumtionen av mjölk, yoghurt och andra mjölkprodukter [11, 12]. I två populationsbaserade fall-kontrollstudier om koloncancer observerades ett omvänt samband för konsumtion av yoghurt [13] och mejerimjölk [14] när man korrigerat för potentiella »confounders«.

Det kan också nämnas att ett omvänt förhållande har visats mellan hur ofta man konsumerade yoghurt/fermenterade mjölkprodukter och bröstcancer hos kvinnor [15, 16]. Två amerikanska prospektiva studier, 1980–1988 års uppföljare till Nurses Health Study och 1986–1990 års uppföljare till Health Professionals Follow-up Study, visade å andra sidan inte något bevis för att intag av mejeriprodukter är associerat med minskad risk för koloncancer [17]. I en kohortstudie från Nederländerna visades att intag av fermenterade mejeriprodukter inte signifikant kunde förknippas med kolorektal cancerisk i en äldre population med en relativt vid variation i konsumtionen av mjölkprodukter, även om en svag, icke signifikant, omvänd association med koloncancer hade observerats [18].

Dessutom finns det några studier om effekten av probiotika på de så kallade »biomarkörerna« för koloncancer hos friska försökspersoner och patienter. Konsumtion av mjölksyrabakterier hos försökspersoner har visats minska den mutagenicitet i urin och feces som associeras med intag av karcinogener i tillagat kött [19]. Den mukosala cellproliferativa aktiviteten i kryptor i kolon hos patienter med kolonadenom (som anses vara en riskfaktor för tumörutveckling) minskade signifikant efter det att man tillfört kulturer av *Lactobacillus acidophilus* och *Bifidobacterium bifidus* [20].

Men här finns ett problem: Vilka biomarkörer skall man använda när man genomför en dietinterventionsstudie/klinisk studie för att studera anticancereffekter hos probiotika? För närvarande finns uppskattningsvis 20 biomarkörer, validera-

*En typ av »functional foods« som varit föremål för ökad forskning under senare år är probiotika, dvs levande mikroorganismer som ges som tillskott till normalkosten och som förbättrar balansen i tarmfloran. Probiotika betyder vanligen mjölksyra-producerande bakterier, bl a *Lactobacillus* eller *Bifidobacterium*, och kan tillföras mejeriprodukter som yoghurt och fermenterad mjölk eller ges som kosttillskott.*

de i olika grad avseende koloncancerrisk: fekala parametrar, kolonmukosala parametrar och immunologiska parametrar. När man lägger upp riktlinjerna för en sådan studie måste man därför använda så många som möjligt av de biomarkörer vi känner till idag.

Konklusioner

För närvarande tycks inte resultaten från epidemiologiska studier bekräfta resultaten från de experimentella studier som undersökt mjölksyrabakteriernas roll i prevention av koloncancer. Detta kan kanske bero på olikheter i bakteriestammar, t ex att stammar som använts i de experimentella studierna har överlevt bättre i de gastrointestinala organen än stammar som finns i fermenterade mejeriprodukter.

Man bör dock iakta försiktighet när det gäller att överföra resultat av djurstudier till humana system. Många av djurstudierna utnyttjar speciellt breda musstammar, och det är något oklart huruvida man kan extrapolera antitumöraktivitet i dessa djur till människa. Man måste också komma ihåg att tarmfloras sammansättning och de metabola aktiviteterna i tarmfloran hos experimentdjur är signifikant olika dem hos människa. Att använda humanfloraassocierade djur (bakteriefria djur som är inokulerade med hela den humana tarmfloran) kan vara en lösning på detta problem [21]. Resultat av att administrera mjölkkulturer intravenöst, intraperitonealt och intralesionärt (vilket ofta görs i djurstudier) kan inte jämföras med oral konsumtion hos människa.

Bland de antitumöregenskaper som tillskrivs mjölksyrabakterier har även inkluderats en förmåga att förstärka immunförsvaret. Hittills saknas dock kontrollerade studier av immunologiska slutmåtpunkter med relevans för prevention av tumörväxt hos människa. Det krävs mer arbete för att identifiera specifika stammar och karakteristika för de stammar som svarar för antitumöreffekter samt de mekanismer med vilka dessa effekter medieras.

Intressant utveckling

Men även med dessa reservationer, och med tanke på det begränsade antal studier som finns på människa, är användningen av mjölksyrabakteriekulturer för att motverka human cancer intressant och förtjänar definitivt fler noggranna undersökningar. Det gäller både väl designade epidemiologiska studier och väl kontrollerade kliniska studier med syfte att bekräfta värdet av experimentella studier.

Ätminstone en sådan klinisk studie är faktiskt på väg, SYNCAN-projektet, Synbiotics and Cancer Prevention in Humans, som startades av EU och involverar åtta forskningscentra i Europa [22]. I denna studeras den effekt som ett kosttillskott innehållande *Lactobacillus GG*, *Bifidobacterium Bb-12* och Synergy (inulin) har på alla tillgängliga biomarkörer för koloncancerrisk hos patienter med koloncancer.

Referenser

1. Fuller R. Probiotics in man and animals. *J Appl Bacteriol* 1989;66:365-78.
2. Hirayama K, Rafter J. The role of probiotic bacteria in cancer prevention. *Microbes and Infection* 2000;2:681-6.
3. World Cancer Research Fund, Food Nutrition and the Prevention of Cancer: a global perspective. Washington: American Institute for Cancer Research; 1997.
5. Goldin B, Gualtieri L, Moore R. The effect of *Lactobacillus GG* on the initiation and promotion of DMH-induced intestinal tumors in the rat. *Nutr Cancer* 1996;25:197-204.
7. Pierre F. Short-chain fructo-oligosaccharides reduce the occurrence of colon tumors and develop gut-associated lymphoid tissue in MIN mice. *Cancer Res* 1997;57:225-8.
8. Rowland IR, Rumney CJ, Coutts JT, Lievens L. Effect of Bifido-

bacterium longum and inulin on gut bacterial metabolism and carcinogen induced aberrant crypt foci in rats. *Carcinogenesis* 1998;2:281-5.

9. Challa A, Rao DR, Shackelford LA. *Bifidobacterium longum* and lactulose suppress azoxymethane-induced colonic aberrant crypt foci in rats. *Carcinogenesis* 1997;18:517-21.
10. Shahani KM, Ayebo AD. Role of dietary lactobacilli in gastrointestinal microecology. *Am J Clin Nutr* 1980;33:2448-57.
11. Malhotra SL. Dietary factors in a study of colon cancer from cancer registry, with special reference to the role of saliva, milk, and fermented milk products and vegetable fibre. *Med Hypotheses* 1977;3:122-34.
12. Intestinal Microecology Group, International Agency for Research on Cancer. Dietary fibre, transit time, fecal bacteria, steroids, and colon cancer in two Scandinavian populations. *Lancet* 1977;2:207-11.
13. Peters RK, Pike MC, Garabrant D, Mack TM. Diet and colon cancer in Los Angeles County, California. *Cancer Causes Control* 1992;3:457-73.
14. Young TB, Wolf DA. Case-control study of proximal and distal colon cancer and diet in Wisconsin. *Int J Cancer* 1988;42:167-75.
15. van't Veer P, Dekker JM, Lamers JWJ, Kok FJ, Schouten EG, Brants HAM, et al. Consumption of fermented milk products and breast cancer: a case-control study in the Netherlands. *Cancer Res* 1989;49:4020-3.
16. Le MG, Moulton LH, Hill C, Kramer A. Consumption of dairy produce and alcohol in a case-control study of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1986;77:633-6.
17. Kampman E, Giovannucci E, van't Veer P, Rimm E, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Calcium, vitamin D, dairy foods, and the occurrence of colorectal adenomas among men and women in two prospective studies. *Am J Epidemiol* 1994;139:16-29.
18. Kampman E, Goldbohm RA, van den Brandt PA, van't Veer P. Fermented dairy products, calcium, and colorectal cancer in the Netherlands cohort study. *Cancer Res* 1994;54:3186-90.
19. Lidbeck A, Overvik E, Rafter J, Nord CE, Gustafsson JA. Effect of *Lactobacillus acidophilus* supplements on mutagen excretion in feces and urine in humans. *Microbial Ecology in Health and Disease* 1992;5:59-67.
20. Biasco G, Paganelli GM, Brandi G, Brillanti S, Lami F, Callegari C, et al. Effect of *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium bifidum* on rectal cell kinetics and fecal pH. *Ital J Gastroenterol* 1991;23:142.
21. Hirayama K, Baranczewski P, Åkerlund JE, Midtvedt T, Möller L, Rafter J. Effects of human intestinal flora on mutagenicity of and DNA adduct formation from food and environmental mutagens. *Carcinogenesis* 2000;21:2105-11.
22. www.SYNCAN.BE.

I Läkartidningens elektroniska arkiv
<http://ltarkiv.lakartidningen.se>
är artikeln kompletterad med fullständig referenslista.