



## Die Darm-Mikrobiota bei chronischen Nierenkrankheiten

Die Ernährung und bioaktive Stoffe in Lebensmitteln können die Darm-Mikrobiota bei chronischen Nierenkrankheiten beeinflussen. Eine Sicht der bisherigen Kenntnisse zeigt, dass es auf diesem Gebiet viel zu forschen gibt.

Ein Ungleichgewicht in der Darm-Mikrobiota kommt bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (CKD) häufig vor. Das ist u.a. mit erhöhten Spiegeln von urämischen Giftstoffen aus dem Darm, Entzündungen und oxidativem Stress verbunden. Sie gehen wiederum mit Herz-Kreislauf-Krankheiten und erhöhter Morbidität und Mortalität einher. Verschiedene Ernährungsstrategien wurden vorgeschlagen, um die Darm-Mikrobiota zu beeinflussen und die Dysbiose bei CKD zu verringern. Nährstoffe wie Proteine, Ballaststoffe, Probiotika und Synbiotika sind für die Zusammensetzung der Darm-Mikrobiota wichtig. Spezifische bioaktive Verbindungen wie Polyphenole in Nüssen, Beeren, Früchten und speziell Curcumin können ebenfalls eine Rolle spielen. Bisher gibt es nur wenige Studien über Nahrungsbestandteile, die die Darm-Mikrobiota bei CKD beeinflussen. Daher lässt sich aufgrund der aktuellen Kenntnisse nicht sicher feststellen, welche Nährstoffe bei CKD-Patienten priorisiert werden sollten. Eine Gruppe brasilianischer und schwedischer Forschern stellt in einer Übersicht die Kenntnisse zu Nährstoffen, Ernährungsweisen und bioaktiven Verbindungen vor, die an der Modulation der Darm-Mikrobiota bei CKD beteiligt sein können.

Übergewicht, Diabetes mellitus, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Alzheimer sind ebenso wie die CKD mit Faktoren verbunden, die zur Darmdysbiose beitragen. Im fortgeschrittenen Stadium verändert die Urämie das biochemische Milieu und stört die Mikrobiota und die Darmbarriere. Dazu verändern vermehrte Metaboliten, wie der Harnsäure, die unzureichende Aufnahme von Ballaststoffen (durch weniger Obst und Gemüse zur Vorbeugung von Hyperkalämie) und Multi-Drogen-Programme die biochemische Umgebung im urämischen Darm. Dies begünstigt das Wachstum von Bakterien, die mit Enzymen verbunden sind, die urämische Toxine erzeugen, die sich bei CKD ansammeln. Die Dysbiose verursacht außerdem den Abbau von epithelialen „Tight Junctions“, was zur Translokation von Lipopolysacchariden, Immundysregulation und Entzündungen führt. Dies kann zum Fortschreiten der CKD in Richtung des Endstadiums führen, zum Protein-Energy-Wasting und zu Herz-Kreislauf-Krankheiten, die zu erhöhter Mortalität führen.

Für die Darm-Mikrobiota sind die Ernährung und die enthaltenen Nahrungsbestandteile wichtige Faktoren. Das gilt für Mikroben, die den Dickdarm kolonisieren ebenso wie für die Zusammensetzung der Nahrung und den Mangel oder Überschuss an spezifischen Nährstoffen. Sie beeinflussen u.a. die Entstehung und Wirkung von Metaboliten, die mit Hilfe von Bakterien gebildet werden. Verschiedene therapeutische Strategien mit Nährstoffen wurden zur Verbesserung der urämischen Dysbiose vorgeschlagen. Dazu gehörten u.a. Pro-, Prä- und Synbiotika und bioaktive Verbindungen. Der Einsatz von Probiotika gilt bei CKD wegen der uneinheitlichen Studienlage jedoch als fraglich.

Die Ergänzung von Präbiotika bei CKD trug in einigen Studien zur Wiederherstellung der Darm-Mikrobiota und Integrität der Darmbarriere bei. Diese Effekte können mit verringerten Markern für Entzündungen und oxidativen Stress zusammenhängen. Präbiotika können weitere nützliche Wirkungen haben, z.B. verbesserte Glukose- und Lipidprofile. Beobachtet wurden ein verringerter Harnstoff-Stickstoff, eine bessere glomeruläre Filtrationsrate, eine erhöhte Stickstoffausscheidung im Stuhl und erhöhte kurzkettige Fettsäuren. Patienten sollten ermutigt werden, mehr Lebensmittel mit einem hohen Anteil an Präbiotika zu verzehren. Dies kann bereits im Frühstadium der CKD vorteilhaft sein und dazu beitragen, die Darmgesundheit zu verbessern, ein gesünderes Stoffwechselprofil wiederherzustellen, Komorbiditäts-Effekte zu mildern und das Fortschreiten der Nierenkrankheiten zu verlangsamen. Synbiotika könnten mit ihrer Mischung aus Pro- und Präbiotika das Überleben von Darm-Protiotika verbessern. Ob solche Kombinationen im Vergleich zur alleinigen Gabe von Probiotika die bessere Strategie bei CKD sind, ist noch offen. Bisher fehlt es an kontrollierten Studien, in denen die Wirkung von Synbiotika mit der von Präbiotika bei diesen Krankheiten verglichen wird. Einige Ergebnisse deuten auf den Nutzen von Synbiotika hin. So scheint ihr Einsatz z.B. den Harnstoff-Stickstoff zu reduzieren, gastrointestinale Symptome zu verbessern und den Rückgang der glomerulären Filtrationsrate bei Patienten ohne Dialyse zu verzögern.

Studien am Menschen zeigen, dass bioaktive Verbindungen, die z.B. in Trauben, Rotwein, Granatapfel, Knoblauch, grüner Tee, Schokolade, Kurkuma und Preiselbeeren vorhanden sind, die Darm-Mikrobiota verändern. Ein Durchbruch gelang, als gezeigt wurde, dass Urolithin A, ein wichtiger mikrobieller Metabolit, der aus Polyphenolen von Beeren und Granatäpfeln gewonnen wird, die Darmbarriere-Epithel-Proteine mit „Tight Junction“ über den NRF2-Weg beeinflusste. In Zukunft sollte untersucht werden, ob Beeren bei CKD-Patienten im fortgeschrittenen Stadium die urämischen Toxine und Entzündungsmarker beeinflussen können.

Für Curcumin, ein bioaktives Polyphenol aus Kurkuma, gibt es einige Nachweise, dass es die Darm-Mikrobiota bei CKD modulieren kann. Curcumin blockiert z.B. die übermäßige Bildung von Lipopolysacchariden und senkt ihre Zirkulation, es verhindert den Abbau der Darmbarriere und die Bildung von proinflammatorischen Zytokinen wie TNF und IL-1. Curcumin kann auch die Produktion der intestinalen alkalischen Phosphatase modulieren, ein Enzym, das an der ersten Abwehrlinie im Darmlumen beteiligt ist. Beobachtet wurde z.B., dass Curcumin die Darm-Mikrobiota moduliert, indem es die im Darm vorhandene Gemeinschaft von Bakterien, incl. Prevotellaceae, Bacteroidaceae und Rikenellaceae, verändert.

Noch fehlt es an Studien, die eine positive Wirkung von bioaktiven Verbindungen in Lebensmitteln auf die Darm-Mikrobiota bei CKD zeigen. Daher lässt sich bisher nur die Hypothese aufstellen, dass sie sowohl die Kolonisierung nützlicher Bakterien fördern als auch oxidativen Stress und Entzündungen verringern könnten. Aufgrund der synergistischen Effekte verschiedener Komponenten in Lebensmitteln konzentrieren sich neuere Studien öfter auf die Bewertung ganzer Ernährungsarten anstelle einzelner Nährstoffe. So zeigte sich, dass eine gesunde Ernährung (reich an Obst, Gemüse, Fisch, Vollkorn und Ballaststoffen sowie reduziert an rotem Fleisch, Natrium und raffiniertem Zucker) mit einem geringeren Risiko der Gesamtmortalität bei CKD einhergehen. Viele Studien belegen, dass die Art und Menge der aufgenommenen Lebensmittel das Profil der Darm-Mikrobiota und Metaboliten im Darm beeinflussen können. Dabei zeigten pflanzliche Proteine (z.B. aus Sojabohnen, Bohnen, Kichererbsen, Erbsen und Linsen) eine andere renale Wirkung als tierische Proteine. Untersucht wurde u.a. die Wirkung der mediterranen Ernährung auf die Darm-Mikrobiota im Vergleich zu einer weniger gesunden Ernährung. Die hohe Einhaltung der mediterranen Kost führte zu höheren Kotwerten von kurzkettigen Fettsäuren, Prevotella und Ballaststoffe abbauende Firmicutes-Bakterien. Die konsequente mediterrane Ernährung beeinflusste auch die Anzahl von E. coli und erhöhte das Verhältnis von Bifidobakterien/E. coli. Die mediterrane Ernährung scheint für CKD-Patienten ideal zu sein, allerdings müssen die Wirkungen auf die Darm-Mikrobiota genauer untersucht werden. Auch der erhöhte Verzehr fermentierter Lebensmittel kann gesundheitsfördernd sein. Sie haben präbiotische, probiotische und biogene (Vitamine, Lactotriptide, Polyamine, Bacteriocine, Polyphenole und GABA) Wirkungen. Die erhöhte Aufnahme kann helfen, das Ungleichgewicht der Darm-Mikrobiota zu modulieren.

Weitgehend ungeklärt ist bisher die Situation bei einigen Mineralstoffen. Da die meisten Darmbakterien Eisen für ihre Replikation und ihr Überleben benötigen, kann die Verfügbarkeit von Eisen im Darm das Profil der Mikrobiota verändern. Orale Eisengaben können das Wachstum opportunistischer Krankheitserreger wie Salmonellen, Shigellen und Campylobacter verursachen, die die Gemeinschaft der Bakterien im Darm stören. Andere Bakterien wie Lactobacillus und Bifidobacterium benötigen dagegen nur wenig oder kein Eisen, um zu wachsen. Da die Anämie verbreitet ist und CKD-Patienten oft mit Eisenergänzungen behandelt werden, könnte Eisen hier negativ wirken, darauf deuten einige Ergebnisse hin. Doch die genauere Wirkung von Eisengaben auf die Darm-Mikrobiota ist bei CKD noch nicht bekannt. Für Kalzium und Magnesium liegen unzureichende Informationen über den Einfluss auf die Darm-Mikrobiota vor. Phosphor ist für den Stoffwechsel der Darm-Mikrobiota wichtig. Die meisten CKD-Patienten haben beim Fortschreiten der Krankheit einen hohen Phosphorgehalt. Da dies mit Komplikationen verbunden ist, werden dann meist Phosphat-Bindemittel verwendet. Sie bilden im Dickdarm Phosphatkomplexe, die die intestinale Mikro-Umgebung verändern. Beobachtet wurde z.B. die Senkung und geringere Vielfalt der mikrobiellen Arten bei Hämodia-

lyse-Patienten. Die Wirkungen verschiedener Phosphat-Binder auf die Darm-Mikrobiota muss bei CKD genauer untersucht werden.

Die Darm-Mikrobiota spielt eine wichtige Rolle bei der Bildung von Vitaminen. Die Wirkungen von Vitaminpräparaten auf den Stoffwechsel im Darm sind jedoch nicht genügend erforscht. Einige Studien zeigten, dass sie die Darm-Mikrobiota verändern. Vitamin D ist ein Akteur in der komplexen Beziehung zwischen der Darm-Mikrobiota und dem Immunsystem. Es ist an der Bildung und Funktion der Darmepithelbarriere und der Modulation des Darmimmunsystems beteiligt. Ein niedriger Vitamin D-Spiegel kann zu erhöhter Permeabilität des Darms und damit zu chronischen niedriggradigen Entzündungen führen. Die Ergänzung kann die Darm-Mikrobiota beeinflussen, da Vitamin D die Fähigkeit von Makrophagen verbessern kann, Mikroben wie E. coli abzutöten.

Die Forscher ziehen das Fazit: Unsere Ernährung ist der wichtigste, kontrollierbare Faktor, um die Darm-Mikrobiota zu modulieren. Bisher wurden zu wenige Studien über die Wirkung von Nahrungsbestandteilen auf die Darm-Mikrobiota bei CKD durchgeführt, daher bleiben viele Fragen offen. Trotz des Wissens, dass die Darm-Mikrobiota im urämischen Milieu stark verändert ist und dies schwere Folgen mit erhöhter Morbidität und Mortalität und beeinträchtigter Lebensqualität haben kann, ist ungeklärt, ob die Darm-Dysbiose bei CKD-Patienten behandelt oder verhindert werden kann und ob sich das Überleben und Wohlbefinden der Patienten bessert. Bei Interventionsstudien ist zu berücksichtigen, dass die an der Darmdysbiose beteiligten Mechanismen komplex, multifaktoriell und interdependent sind. Isolierte Eingriffe einzelner Substanzen könnten unwirksam sein.

Mehr Erfolge könnten kombinierte Maßnahmen bieten, um die Zusammensetzung und Funktionalität der Darm-Mikrobiota bei CKD wiederherzustellen. Da die Darm-Mikrobiota für jeden Menschen spezifisch ist, sollten Interventionen individuell gestaltet werden. Angesichts des enormen Potenzials von „Food as Medicine“ bei CKD verdienen die Wirkungen von Lebensmitteln und Nutraceuticals auf den urämischen Phänotyp und die Beziehungen zur Darmdysbiose weit mehr Aufmerksamkeit. Die Langzeitwirkungen der Polypharmazie und spezifischer, für das Mikrobiom relevanter Medikamente wie Phosphat-Binder, Omeprazol und Eisen sowie die Lebensweise einschließlich der körperlichen Aktivität sind nur einige der vielen wichtigen Bereiche. Künftige CKD-Studien sollten z.B. prüfen, ob die Kombination von Probiotika mit einer gesunden Ernährung, die Komponenten wie Präbiotika und bioaktive Verbindungen enthält, kombiniert mit einem gesunden Lebensstil das Darmökosystem und damit den Wirt fördern könnte.

#### Quelle

Denise Mafra et al., *Dietary Components That May Influence the Disturbed Gut Microbiota in Chronic Kidney Disease*. In: *Nutrients*, Online-Veröffentlichung vom 27.2.2019, doi: 10.3390/nu11030496.

#### ... und ein Hinweis von PreventNetwork:

Für empfindliche Personen bieten internationale Hersteller hypoallergene Pulver von Präbiotika (z. B. Arabinex, Pectinate von Thorne Research) sowie Curcumin Kapseln (z.B. Meriva von Thorne Research) an.