

Adipositas und Stoffwechsel - zukünftige Einsatzgebiete für Probiotika?

Journal für Ernährungsmedizin 2009; 11 (2), 22-23

Homepage:

www.aerzteverlagshaus.at

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

MIT NACHRICHTEN DER



**Erschaffen Sie sich Ihre
ertragreiche grüne Oase in
Ihrem Zuhause oder in Ihrer
Praxis**

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate,
Kräuter und auch Ihr Gemüse
ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller
Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz
ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



ÖAIE-Symposium Mai 2009 im Billrothhaus „Probiotika-Forschung – quo vadis?“

ADIPOSITAS UND STOFFWECHSEL

zukünftige Einsatzgebiete für Probiotika?

Kleine Studien zeigen vielversprechende Ergebnisse zum Einsatz von Probiotika bei Stoffwechselerkrankungen. Für eine generelle Empfehlung müssen aber noch weitere Daten erhoben werden.

Probiotika sind „lebende Mikroorganismen, die, in ausreichender Menge konsumiert, einen gesundheitsfördernden Effekt haben“. (1) Die Hypothese, dass bestimmte Bakterien gesundheitsfördernde Wirkungen haben könnten, ist bereits mehr als hundert Jahre alt.

Der Nobelpreisträger Ilja Iljitsch Metschnikow schrieb in seinem Buch „L'immunité dans les maladies infectieuses“ (Das Immunsystem bei Infektionskrankheiten, 1901) milchsäureproduzierenden Bakterien im Joghurt einen lebensverlängernden Effekt zu. Für die Verwendung von Probiotika bei verschiedenen gastrointestinalen Erkrankungen, z.B. zur Vermeidung antibiotika-assoziiertes Durchfalls, Behandlung von Durchfällen im Säuglings- und Kleinkindesalter, Behandlung des Reizdarmsyndroms oder die Rezidivprophylaxe der Colitis ulcerosa, gibt es mittlerweile gute Daten. (2)

Die Anwendung von Probiotika zur Behandlung anderer Erkrankungen ist allerdings noch weitgehend experimentell. Klinische Studien gibt es zur Behandlung der nichtalkoholischen Steatohepatitis und zur Behandlung von Komplikationen der Leberzirrhose.

VOLKSKRANKHEIT ADIPOSITAS

Die Adipositas, definiert als ein Body-Mass-Index über 25, ist eine Pandemie, die etwa 300 Millionen Menschen weltweit betrifft. In Österreich sind rund 11% der Bevölkerung adipös, Frauen sind häufiger betroffen als Männer und im Osten und Süden ist die Inzidenz höher als im Norden oder Westen. Sehr häufig ist die Adipositas Teil des metabolischen Syndroms („Wohlstandssyndrom“), das sich durch eine vorwiegend abdominale Fettverteilung, erhöhte Triglyzeride und erniedrigtes HDL-Cholesterin, sowie einen erhöhten Blutdruck und einen erhöhten Nüchternblutzucker auszeichnet (3 von 5 Kriterien, NCEP-ATPIII). Das metabolische Syndrom ist ein bekannter Risikofaktor für Fettstoffwechselstörungen, Bluthochdruck und die Entwicklung eines Diabetes mellitus, und gemeinsam führen diese Risikofaktoren zur Arteriosklerose und bedingen eine erhöhte kardiovaskuläre und Gesamtmortalität bei diesen Patienten. Das besondere am abdominellen Fettgewebe ist seine metabolische Aktivität, die zu Insulinresistenz, vermehrter Glukoneogenese, Lipoprotein-Produktion und vermehrter Fetteinlagerung in Adipozyten und Leber führt. (3) Das Binde-

glied zwischen Adipositas und metabolischem Syndrom ist die Darmflora, die dabei hilft, die Energie aus der Nahrung zu extrahieren. (4) Erst kürzlich konnte gezeigt werden, dass sich die Zusammensetzung der Darmflora bei adipösen Menschen von der bei schlanken Menschen unterscheidet, und dass Diät die Darmflora von Adipösen in Richtung der Zusammensetzung von schlanken Menschen verändert. (4) Eine fettreiche Diät führt zu einer gesteigerten Darmpermeabilität, die wiederum zur Einschwemmung bakterieller Wandbestandteile (sog. Endotoxine) führt. Endotoxine verursachen einerseits eine weitere Gewichtszunahme und Insulinresistenz, andererseits lösen sie eine Entzündungskaskade aus, die die Leber schädigt. Es entsteht also ein Teufelskreis aus Adipositas, Entzündung und Stoffwechselveränderungen. (5-7) Theoretisch gibt es verschiedene Strategien, um diesen Teufelskreis zu durchbrechen. Die effektivste, aber gleichzeitig die am schwersten umzusetzende therapeutische Strategie wäre die Gewichtsabnahme. Nachgewiesenermaßen senkt die Gewichtsabnahme die Mortalität, verändert die Zusammensetzung der Darmbakterien (4) und verbessert die Funktion mononukleärer Zellen (8) allerdings fehlt bislang der Beweis, dass dadurch die Darmpermeabilität gesenkt und die Endotoxinämie verringert wird. Ein interessanter Therapieansatz sind die sogenannten Insulinsensitizer, die neben ihrer direkten Wirkung auf den Glukosemetabolismus auch noch andere Stoffwechseleffekte zeigen. Für Rosiglitazon wurde nachgewiesen, dass es den Endotoxinspiegel senkt, allerdings ist der Pathomechanismus noch unbekannt. (6, 9) Auch Metformin, ein altbewährtes Medikament zur Diabetes-Therapie, ist in der Lage, die Antwort des Körpers auf Endotoxin durch Steigerung des „bactericidal/permeability increasing protein“ zu verbessern. (10) Nachdem die Darmflora im Zentrum der Hypothese um die Wechselwirkung zwischen Adipositas, Entzündung und meta-

bolischem Syndrom steht, sind natürlich Strategien zur Beeinflussung der Darmflora von großem Interesse. In Tierversuchen konnte gezeigt werden, dass eine Modulation der Darmflora durch Antibiotika die Insulinresistenz verbessert. (5, 11) Ähnliches konnte in Tierexperimenten auch mittels Prä- und Probiotika erzielt werden. (12, 13) Die Gabe von *Lactobacillus casei* Shirota führte zu einer Verbesserung der Glukose- und Insulinspiegel sowie der Immunantwort. (14) Aufgrund dieser Daten wird an der Universitätsklinik für Innere Medizin in Graz eine Pilotstudie zum Effekt von *Lactobacillus casei* Shirota auf die Immunfunktion und den Stoffwechsel sowie die Darmpermeabilität und Darmflora von Patienten mit metabolischem Syndrom durchgeführt.

STEATOSE / STEATOHEPATITIS

Die nichtalkoholische Fettleber (NAFLD) ist eine stetig zunehmende Erkrankung, die bereits bis zu einem Viertel der Bevölkerung betrifft. In der Pathogenese spielt eine Vielzahl von Faktoren eine Rolle, das metabolische Syndrom spielt auch hier eine Schlüsselrolle. Einige Studien zeigten, dass Veränderungen in der Zusammensetzung der Darmbakterien zu einer vermehrten endogenen Alkoholproduktion, einer erhöhten Darmpermeabilität und damit einhergehenden verstärkten Endotoxinämie, sowie zu einer veränderten Entzündungsreaktion führen. (15) Diese Ergebnisse führten zuerst zu Tierversuchen, die bestätigten, dass Probiotika in der Lage sind, das Wachstum und die Bindung bzw. Invasion pathogener Keime zu verhindern, die Darmpermeabilität zu vermindern und die Zytokinantwort zu modulieren, und damit die Steatose und Hepatomegalie verbessern. (16) Daraus entstand die Hypothese, dass Probiotika einen positiven Einfluss auf die Steatohepatitis beim Menschen haben könnten. Bisher wurden zwei positive Pilotstudien an insgesamt 32 Patienten mit Steatose bzw. Steatohepatitis publiziert, die beide eine Tendenz zur Verbesserung von Surrogatparametern wie Leberwerte oder „oxidativer Stress“ zeigten. (17, 18) Allerdings führte eine weitere Pilotstudie zu einem überraschenden Ergebnis – bei 4 Patienten wurde eine Zunahme des Fettgehalts in der Leber beobachtet. (19) Die Studien waren allerdings alle weder randomisiert noch wurden „harte“ Endpunkte, wie zum Beispiel die Leberhistologie untersucht, um eine allgemeingültige Empfehlung zur Verwendung von Probiotika in der Therapie der nichtalkoholischen Steatose bzw. Steatohepatitis zu rechtfertigen. (20)

Resümee

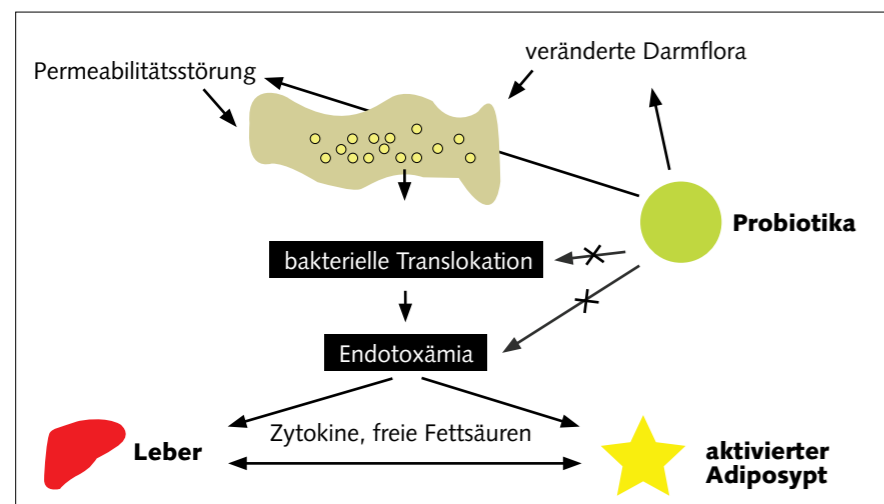
Zusammenfassend haben Probiotika bei Stoffwechselerkrankungen in kleinen Studien **vielversprechende Ergebnisse** gezeigt, eine generelle Empfehlung für den Einsatz von Probiotika zur Therapie lässt sich allerdings noch nicht aussprechen. Das **pathophysiologische Konzept**, das hinter der Verwendung von Probiotika steht, ist allerdings sehr **überzeugend**, und es ist zu hoffen, dass es in naher Zukunft Studien gibt, die dieses Konzept auch beim Menschen untermauern. **Davor müssen unter anderem noch folgende Fragen geklärt werden:**

- » Welches Probiotikum ist das richtige?
- » Sollen Probiotika einzeln oder in Kombination gegeben werden?
- » Welche Dosis ist adäquat?
- » Welche Therapiedauer ist notwendig?
- » Und wie sieht es mit der Sicherheit aus?

* Dr. Vanessa Stadlbauer-Köllner, Universitätsklinik für Innere Medizin, Auenbruggerplatz 15, 8036 Graz

REFERENZEN

1. Fuller R. Probiotics in man and animals. *J Appl Bacteriol* 1989;66:365-378.
2. Jonkers D, Stockbrugger R. Review article: Probiotics in gastrointestinal and liver diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26 Suppl 2:133-148.
3. Lehrke M, Lazar MA. Inflamed about obesity. *Nat Med* 2004;10:126-127.
4. Backhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JI. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science* 2005;307:1915-1920.
5. Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, Waget A, Neyrinck AM, Delzenne NM, Burcelin R. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes* 2008;57:1470-1481.
6. Creely SJ, McTernan PG, Kusminski CM, Fisher M, Da Silva NF, Khanolkar M, Evans M, et al. Lipopolysaccharide activates an innate immune system response in human adipose tissue in obesity and type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;292:E740-747.
7. Farhadi A, Gundlapalli S, Shaikh M, Frantzides C, Harrell L, Kwasny MM, Keshavarzian A. Susceptibility to gut leakiness: a possible mechanism for endotoxaemia in non-alcoholic steatohepatitis. *Liver Int* 2008.
8. Sheu WH, Chang TM, Lee WJ, Ou HC, Wu CM, Tseng LN, Lang HF, et al. Effect of Weight Loss on Proinflammatory State of Mononuclear Cells in Obese Women. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16:1033-1038.
9. Ruiz AG, Casafont F, Crespo J, Cayon A, Mayorga M, Estebanez A, Fernandez-Escalante JC, et al. Lipopolysaccharide-binding protein plasma levels and liver TNF-alpha gene expression in obese patients: evidence for the potential role of endotoxin in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Obes Surg* 2007;17:1374-1380.
10. Gubern C, Lopez-Bermejo A, Biamés J, Vendrell J, Ricart W, Fernandez-Real JM. Natural antibiotics and insulin sensitivity: the role of bactericidal/permeability-increasing protein. *Diabetes* 2006;55:216-224.
11. Membrez M, Blancher F, Jaquet M, Bibiloni R, Cani PD, Burcelin RG, Corthesy I, et al. Gut microbiota modulation with norfloxacin and ampicillin enhances glucose tolerance in mice. *Faseb J* 2008.
12. Cani PD, Delzenne NM, Amar J, Burcelin R. Role of gut microflora in the development of obesity and insulin resistance following high-fat diet feeding. *Pathol Biol (Paris)* 2008.
13. Li Z, Yang S, Lin H, Huang J, Watkins PA, Moser AB, Desimone C, et al. Probiotics and antibodies to TNF inhibit inflammatory activity and improve nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2003;37:343-350.
14. Matsuzaki T, Yamazaki R, Hashimoto S, Yokokura T. Antidiabetic effects of an oral administration of *Lactobacillus casei* in a non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) model using KK-Ay mice. *Endocr J* 1997;44:357-365.
15. Nagata K, Suzuki H, Sakaguchi S. Common pathogenic mechanism in development progression of liver injury caused by non-alcoholic or alcoholic steatohepatitis. *J Toxicol Sci* 2007;32:453-468.
16. Nardone G, Rocco A. Probiotics: a potential target for the prevention and treatment of steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:S121-122.
17. Loguercio C, De Simone T, Federico A, Terracciano F, Tuccillo C, Di Chicco M, Carteni M. Gut-liver axis: a new point of attack to treat chronic liver damage? *Am J Gastroenterol* 2002;97:2144-2146.
18. Loguercio C, Federico A, Tuccillo C, Terracciano F, D'Auria MV, De Simone C, Del Vecchio Blanco C. Beneficial effects of a probiotic VSL#3 on parameters of liver dysfunction in chronic liver diseases. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:540-543.
19. Solga SF, Buckley G, Clark JM, Horska A, Diehl AM. The effect of a probiotic on hepatic steatosis. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:1117-1119.
20. Lirussi F, Mastropasqua E, Orando S, Orlando R. Probiotics for non-alcoholic fatty liver disease and/or steatohepatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD005165.



Grafik 1: Insulinresistenz, metabolische Verschlechterung, Gewichtszunahme