

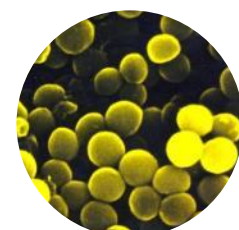
Wie Darmbakterien unseren Stoffwechsel beeinflussen und der Nutzen von Probiotika

Dr. Sonja Heinritz, Science Communication Manager
Yakult Deutschland GmbH, Wissenschaftsabteilung

Copyright © 2020 **Yakult Deutschland GmbH**
Vortrag für medizinische Fachkreise
Nicht für Patienten geeignet

Was ist die Darmmikrobiota?

Die Gesamtheit aller **Mikroorganismen**, die den Darm besiedeln, wird als **Mikrobiota** bezeichnet.



Im gesamten Gastrointestinaltrakt gibt es ungefähr $3,8 \times 10^{13}$ Bakterien.



Es sind mindestens so viele Bakterien in unserem Darm, wie menschliche Zellen in unserem Körper!

Welche Aufgaben erfüllt die Darmmikrobiota?



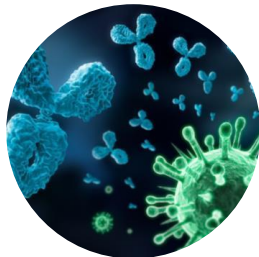
Stoffwechselfunktion

- Fermentation unverdaulicher Kohlenhydrate
- Produktion von kurzkettigen Fettsäuren
- bakterielle Vitaminproduktion (z.B. B-Vitamine)



Schutzfunktion

- Stärkung der Darmbarriere
- Konkurrenz mit Pathogenen
- Produktion gegen Pathogene gerichteter antimikrobieller Substanzen



Immunfunktion

- Stimulation der angeborenen Immunität
- Modulation von Entzündungen
- Zusammenhang mit Autoimmunerkrankungen

Zusammensetzung der Darmmikrobiota

Die größte Dichte und Vielfalt der Domäne Bakterien befindet sich im Dickdarm.

Bakterien-Phyla im Darm	Unterordnungen, Beispiele
Firmicutes (~ 60%)	Laktobazillen, Clostridien
Bacteroidetes (~15%)	Bacteroides, Prevotella
Actinobacteria (~15%)	Bifidobakterien
Verrucomicrobia (~ 2%)	Akkermansia
Proteobacteria (~ 1 %)	Helicobacter

Was beeinflusst unsere Darmmikrobiota?



Bild:©Paisit Teeraphatsakool/
Shutterstock

- Ernährung
- Medikamente (z. B. Antibiotika)
- Stress (“Gut-Brain-Axis”)
- Alter
- Genetische Prädispositionen
- Geografischer Hintergrund

Häufige Antibiotikagabe bei Kindern prägt die Mikrobiota

Finnische Kohortenstudie mit 142 Kindern, 2-7 Jahre alt

Mehr als 2 Makrolidtherapien (Antibiotika) in den ersten 2 Lebensjahren

Beobachtungen:

- Langfristige Veränderung der Zusammensetzung und Diversität der Mikrobiota
- Signifikante Erhöhung des Risikos für Asthma
- Prädisposition für Antibiotika-assoziierte Gewichtszunahme

➤ Antibiotika können über die Mikrobiota das Risiko für immunologische und Stoffwechselerkrankungen erhöhen.

Penicilline verursachten nicht diese starken Veränderungen.



Stoffwechselstörungen, die mit der Darmmikrobiota in Verbindung gebracht werden

- Nahrungsmittelallergien
- Adipositas
- Diabetes
- Nichtalkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD)

Einfluss der Darmmikrobiota auf unseren Stoffwechsel? Beispiel Adipositas

Positiv mit Adipositas assoziierte Bakteriengruppen	Negativ mit Adipositas assoziierte Bakteriengruppen
<i>Firmicutes</i> <i>Proteobacteria</i> <i>Fusobacteria</i> <i>Firmicutes/Bacteroidetes ratio</i> ↑ <i>Lactobacillus reuteri</i>	<i>Bacteroidetes</i> <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> <i>Akkermansia muciniphila</i> <i>Methanobrevibacter smithii</i> <i>Bifidobacterium animalis</i>

- Beispiel: Gewichtszunahme bei keimfreien Mäusen nach Transplantation der Mikrobiota adipöser Individuen*
- Folgen der Veränderungen der Mikrobiota, die zur Entwicklung von Adipositas beitragen:
 - Größere Absorption und Extraktion von Kalorien
 - Reduzierung und Hemmung anorexigener Hormone (bspw. Leptin)
 - Erhöhte Fettspeicherung im Fettgewebe
 - Störung der Darmbarriere mit einhergehenden Entzündungsprozessen

Crovesy et al. 2020, Eur J Clin Nutr. 2020;10.1038/s41430-020-0607-6.

*Ridaura et al. 2013, Science, 341:1–22.

Einfluss der Darmmikrobiota auf unseren Stoffwechsel? Beispiel Typ 2 Diabetes

Positiv mit T2D assoziierte Bakteriengattungen	Negativ mit T2D assoziierte Bakteriengattungen
<i>Ruminococcus</i> <i>Fusobacterium</i> <i>Blautia</i>	<i>Bifidobacterium</i> <i>Bacteroides</i> <i>Faecalibacterium</i> <i>Akkermansia</i> <i>Roseburia</i>

- Erhöhte Permeabilität der Darmwand charakteristisch für T2D
- Bakteriengruppen, die (in-) direkt zur Verringerung der Permeabilität beitragen oder an Verbesserung der tight junctions beteiligt sind:
 - *Bacteroides vulgatus*, *B.dorei*
 - *Akkermansia muciniphila*
 - *Faecalibacterium prausnitzii* und *Roseburia spp.* (Buyrat-Produzenten)

Wie kann die Mikrobiota unterstützt oder moduliert werden?



© Paulista/Fotolia

Probiotika

Was sind Probiotika?



Bild: *L. casei* Shirota
©Yakult Deutschland GmbH

Probiotika sind „gute Bakterien“

Probiotika sind natürliche Kulturen. Der Begriff Probiotikum ist aus dem Griechischen abgeleitet und bedeutet „für Leben“ im Gegensatz zu Antibiotikum, was „gegen Leben“ meint.

2001: Die Ernährungs- und Landwirtschaftsorganisation der Vereinten Nationen (FAO) und die Weltgesundheitsorganisation (WHO) definieren Probiotika:

„Lebende Mikroorganismen, die nach Anwendung in angemessener Keimzahl eine gesundheitsförderliche Wirkung auf den Menschen ausüben“

“Live micro-organisms that, when administered in adequate amounts, confer a health benefit on the host”

Probiotika

Einsatzgebiete



Bild: *L. casei* Shirota
©Yakult Deutschland GmbH

- a) Unterstützung eines gesunden Verdauungstrakts
(basierend auf Studien zu u.a. infektiöse Diarrhoe, antibiotika-
assoziierte Diarrhoe, Reizdarmsyndrom, Flatulenz)

- b) Unterstützung eines gesunden Immunsystems (→ stammspezifisch)
(anti-allergische Effekte, entzündungshemmende Wirkung u.ä.)

- c) Unterstützung der Reproduktionsfunktion, Lungen, Haut,
“gut-brain axis” (→ Forschung andauernd)

1) Einfluss frühzeitiger Probiotikagabe auf das Typ 1 Diabetes Risiko

Kohortenstudie mit 7.473 Kindern, 4-10 Jahre
mit HLA Genotypen, die eine genetische
Prädisposition für Typ 1 Diabetes darstellen



Bild: ©Photographee.eu/
Fotolia

Ergebnisse:

- Das Risiko an T1D zu erkranken war bei Kindern mit HLA DR3/4 Genotyp um 60% reduziert, wenn sie Probiotika erhielten.
- Erreichte beste Signifikanz, wenn die Probiotikagabe bereits in den ersten 4 Wochen nach der Geburt begann.
- Bei Kindern mit anderen T1D-assoziierten Genotypen gab es keinen Einfluss auf das Erkrankungsrisiko.

1) Einfluss frühzeitiger Probiotikagabe auf das Typ 1 Diabetes Risiko

Mögliche Wirkmechanismen:

- Ungleichgewicht der Darmmikrobiota kann mit Autoimmunerkrankungen wie T1D assoziiert sein.
- Der Genotyp kann möglicherweise die Interaktion des Immunsystems mit Bakterien im Probiotika Supplement beeinflussen.

2) Meta-Analyse: Probiotika bei Hypercholesterinämie

Meta-Analyse

- 11 Humanstudien, randomisiert, kontrolliert
- 485 Probanden mit normalem bis erhöhtem Cholesterinspiegel
- Diverse *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus* Stämme für 4-10 Wochen, Dosis: 2×10^8 - 2×10^{10} cfu

Ergebnisse

- Probiotika verbesserten signifikant Gesamtcholesterin ($p < 0,001$) und LDL-Werte ($p < 0,01$) im Plasma
- HDL- und Triglyceridwerte nicht signifikant verändert vs. Kontrollen

Wirkmechanismen (u.a.)

- Assimilation von Cholesterin
- Bindung von Cholesterin an zelluläre Komponenten

3) Pilotstudie: Einfluss von *Lactobacillus casei* Shirota auf Glukosetoleranz

Studiendesign:

- 17 gesunde und körperlich aktive Freiwillige
- 8 Probanden: tägl. $1,3 \times 10^{10}$ *Lactobacillus casei* Shirota (LcS)
- 9 Probanden: kein Probiotikum (Kontrolle)
- In der 4. Woche: fettreiche Überernährung in beiden Gruppen
- Orale Glukose-Toleranztests nach 3. und 4. Woche



3) Pilotstudie: Einfluss von *Lactobacillus casei* Shirota auf Glukosetoleranz

Ergebnisse:

Nach der fettreichen Diät

Glukose-AUC*-Werte im Plasma

- Kontrollgruppe: Anstieg um 10%
- LcS Gruppe: konstant

Insulinsensitivität

- Kontrollgruppe: Verringerung um 27%
- LcS-Gruppe: konstant

Mögliche Wirkmechanismen:

- Erhalt und Unterstützung einer nützlichen Mikrobiota und Schutz der Darmbarrieren-Funktion durch LcS



Bild:
©capacitorphoto/
Fotolia

*AUC= area-under-the-curve

4) Einsatz von Probiotika bei Schwangerschaftsdiabetes

Studiendesign:

- 82 Frauen mit Schwangerschaftsdiabetes
- 37 Frauen: über 8 Wochen Probiotika mit 8 Stämmen Milchsäurebakterien (Bifidobakterien, Laktobazillen, Streptokokken)
- 35 Frauen: Placebo
- Glucose-Profil und Messung von Entzündungsparametern

Ergebnisse:

Parameter	Prob. vs. Placebo
Insulin	↓
HOMA-IR (Insulin-Resistenz)	↓
IL-6 (proinflammatorisch)	↓
TNF- α (proinflammatorisch)	↓
Hs-CRP (Entzündungsparameter)	↓
Nüchternplasmaglukose und HbA1c	↔

Jafarnejad et al. 2016,
J Nutr Metab
Article ID 5190846

4) Einsatz von Probiotika bei Schwangerschaftsdiabetes

Mögliche Wirkmechanismen:

- Veränderung des Mikrobiota Profils
 - Zu einer balancierten Zusammensetzung, die zu einer Verbesserung der intestinalen Permeabilitäts-Funktion führt
 - Zu einer regulierten Konzentration proinflammatorischer Mediatoren
- Bindung von Lipopolysacchariden (Membranbestandteil gram-negativer Bakterien) an TLR-4 Komplex
→ diese Ausschaltung kann Insulinresistenz vorbeugen

5) Pilotstudie: Effekt von *Lactobacillus casei* Shirota bei adipösen Kindern

Studiendesign:

- 12 adipöse Kinder (Alter 10.8 ± 4.4 Jahre; BMI 26.7 ± 5.3)
- 22 normalgewichtige Kinder (Alter 8.5 ± 2.9 Jahre; BMI 17.8 ± 3.4)
- Step 1: Vergleich der intestinalen Mikrobiota und mikrobieller Metabolite (organische Säuren) in Fäzesproben adipöser und normalgewichtiger Kinder
- Step 2: Intervention über Sport und Diätplan und 4×10^{10} *Lactobacillus casei* Shirota (LcS) bei den adipösen Kindern

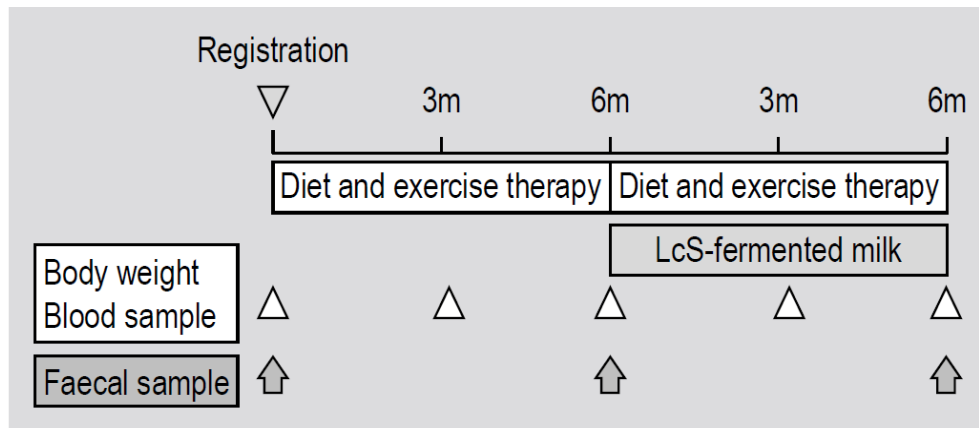



Abb.: Schematisches Studiendesign.
LcS= *Lactobacillus casei* Shirota; m= months.

Nagata et al., 2017, Beneficial Microbes 8: 535-543

5) Pilotstudie: Effekt von *Lactobacillus casei* Shirota bei adipösen Kindern

Ergebnisse:

- Step 1: Vergleich der intestinalen Mikrobiota und mikrobieller Metabolite:
  Signifikant geringere Anzahl an Bifidobakterien und geringere Konzentration an Essigsäure bei Adipositas
- Step 2: Intervention: Adipöse Kinder nach 6 Monaten LcS Gabe

Parameter	
Körpergewicht (-2.9 kg ± 4.6)	↓
HDL	↑
Bifidobakterien	↑
Essigsäure	↑
Triglyceride und Blutglukose	↔

5) Pilotstudie: Effekt von *Lactobacillus casei* Shirota bei adipösen Kindern

Mögliche Wirkmechanismen durch LcS:

Unter anderem:

- Verbesserung der enterischen Bedingungen durch
 - höhere Zahlen an Bifidobakterien (stimuliert durch LcS)
 - Essigsäureproduktion (bakterizid gegen Enterobakterien und Staphylokokken)
 - niedriger pH
- Kurzkettige Fettsäuren können möglicherweise zur Weiterverteilung des Cholesterins vom Plasma in die Leber beitragen (Pereira und Gibson, 2002)

6) Effekt von *Lactobacillus casei* Shirota auf Glucose- und Lipidprofile bei adipösen, prädiabetischen Probanden

Studiendesign:

- 100 adipöse, prädiabetische Probanden (männlich)
- 50 Probanden erhielten 8 Wochen lang $1,0 \times 10^{11}$ *Lactobacillus casei* Shirota (LcS)
- 50 Probanden erhielten ein Placebo
- Erstellung von Lipid – und Glucoseprofil

Ergebnisse:

Parameter	LcS im Vgl. zu Placebo
Gesamtcholesterin	↓
LDL-Cholesterin	↓
Glykoalbumin	↓
HbA1c (Langzeit-Blutzucker)	↓

Naito et al. 2018, BMFH 37: 9–18

6) Effekt von *Lactobacillus casei* Shirota auf Glucose- und Lipidprofile bei adipösen, prädiabetischen Probanden

Mögliche Wirkmechanismen durch *LcS*:

- Beeinflussung der glykämische Kontrolle über eine Verbesserung der β -Zellfunktion des Pankreas in Probanden mit vorangeschrittener Glukose Intoleranz
- Assimilation von Cholesterin
- Bindung von Cholesterin an zelluläre Komponenten
- Hemmung der Neusynthese von Cholesterin (durch Enzymhemmung) über kurzkettige Fettsäuren

Kurz zusammengefasst

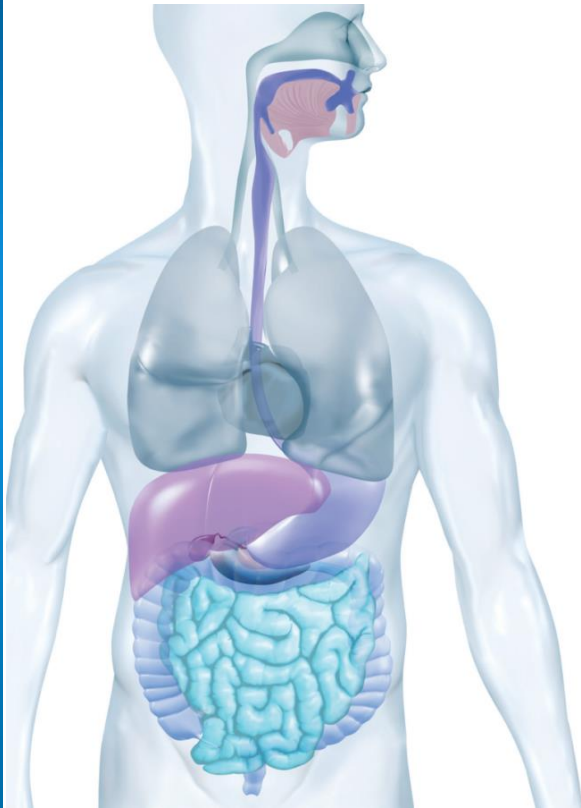


Bild:
©Yakult Deutschland GmbH

- Die Diversität der Mikrobiota ist von großer Bedeutung - auch bei Stoffwechselstörungen
- Medikamente wie Antibiotika haben großen Einfluss auf unsere Mikrobiota
- Ernährungsänderungen beeinflussen unsere Mikrobiota
- Adipositas und Typ 2 Diabetes sind mit bestimmten Darmbakterien assoziiert
- Probiotika wie *Lactobacillus casei* Shirota können die Insulinsensitivität und Krankheitszeichen von Adipositas positiv beeinflussen
- Probiotika können Gesamtcholesterin- und LDL-Werte signifikant verbessern



**Vielen Dank für Ihre
Aufmerksamkeit!**

Dr. Sonja Heinritz, Science Communication Manager
Yakult Deutschland GmbH, Wissenschaftsabteilung

IMPRESSUM

Copyright © 2020

Yakult Deutschland GmbH | Wissenschaftsabteilung

Forumstr. 2

41468 Neuss

Telefon: 02131-34-1634-28

Fax: 02131-3416-16

E-Mail: wissenschaft@yakult.de

Besuchen Sie uns im Internet unter: www.scienceforhealth.de

Die Rechte an diesen Vortragscharts liegen bei der Yakult Deutschland GmbH. Eine Weitergabe an Dritte, eine Vervielfältigung oder eine Verwendung über diese Präsentation hinaus darf nur nach Absprache erfolgen.

Vortrag für medizinische Fachkreise.