

Eine gute Ernährung des Darm-Mikrobioms hilft, die Nierengesundheit bei Katzen und Hunden mit chronischer Nierenerkrankung zu unterstützen

Klinischer Evidenzbericht

Wichtigste Erkenntnisse

- Eine chronische Nierenerkrankung (CNE) wird mit einer Veränderung des Darm-Mikrobioms (Dysbiose) in Verbindung gebracht, die zur Entstehung urämischer Toxine aus dem Darm führt, die für die Nieren schädlich sind und mit progressiver CNE assoziiert werden.
- Auch wenn im Frühstadium der CNE sichtbare klinische Symptome bei Katzen und Hunden fehlen, sind die schädlichen urämischen Toxine vorhanden.
- Eine kontrollierte Menge an hochwertigen, hochverdaulichen Nahrungsproteinen vermindert urämische Toxine im Frühstadium einer CNE im Vergleich zu einer Nahrung mit höherem Proteingehalt.
- Werden Tiere mit einer klinisch erprobten Nahrung zur Unterstützung der Nieren (Hill's Prescription Diet k/d mit ActivBiome+ Kidney Defense) gefüttert, die Präbiotika und Betain enthält, reduziert sich die Menge der urämischen Toxine aus dem Darm signifikant und es kommt zu weiteren Vorteilen.

Immer mehr gesicherte Erkenntnisse deuten darauf hin, dass eine chronische Nierenerkrankung (CNE) mit einem veränderten Darm-Mikrobiom (Dysbiose) und folglich mit einer mikrobiellen Produktion urämischer Toxine einhergeht, welche die Nieren schädigen und zum Fortschreiten der CNE beitragen können.¹⁻⁶ Die klinischen Symptome (beispielsweise eine Gewichtsabnahme) können bei Katzen und Hunden mit CNE über Jahre hinweg sehr subtil oder gar nicht zutage treten, insbesondere im Frühstadium;^{7,8} tatsächlich werden aber bereits in diesem Stadium urämische Toxine erzeugt.^{1-3,9,10} Diese aus dem Darm kommenden urämischen Toxine haben viele negative Wirkungen, die dabei helfen können, die Pathogenese und klinischen Folgen einer CNE zu erläutern.¹¹⁻¹⁵

Urämische Toxine	Schädliche Wirkungen
<ul style="list-style-type: none"> • Endprodukte der fortgeschrittenen Glykation • Hippurate (z. B. Hippursäure) • Indole (z. B. Indoxylsulfat) • Phenole (z. B. p-Kresolsulfat) • Polyamine (z. B. Putrescin) • Andere (z. B. Homocystein) 	<ul style="list-style-type: none"> • Fördern oxidative Schäden, Entzündungen und Fibrosen in den Nierentubuli • Tragen zum Fortschreiten der CNE bei • Beeinträchtigen die Erythropoetinsynthese • Verringern die Darmmotilität und begünstigen eine Obstipation • Tragen zum Verlust von Muskelmasse bei

In gesunden Organismen verhindert die Darmbarriere (mit Tight Junctions, Enterozytenmembranen und der Schleimschicht) eine Umsiedlung von Substanzen und Mikroben aus dem Darmlumen in den Blutstrom. Das Darm-Mikrobiom spielt eine Schlüsselrolle bei der Erhaltung dieser Barrierefunktion, indem es das Immunsystem reguliert und den luminalen pH-Wert steuert, was den Schutz gegen eine Besiedelung durch schädliche Bakterien und eine Dysbiose unterstützt. Eine ausreichende Aufnahme von Fasern mit der Nahrung fördert das Wachstum nützlicher saccharolytischer Bakterien, die nützliche Verbindungen (Postbiotika wie beispielsweise kurzkettige Fettsäuren) erzeugen, welche die Darmzellen ernähren und zu einer gesunden Darmbarriere beitragen.⁴⁻⁶

Die Pathogenese einer Dysbiose bei CNE ist verknüpft mit der bidirektionalen Kommunikation zwischen den Nieren und dem Darmtrakt (Darm-Nieren-Achse). **(Abbildung 1)** Potenzielle Faktoren, die zu dieser Dysbiose beitragen, sind beispielsweise eine faserarme Ernährung, eine verlängerte Darmtransitzeit (Obstipation), erhöhte Mengen an Protein, das den proteolytischen Bakterien im Darm zur Verfügung steht, und Veränderungen der Zusammensetzung des Mikrobioms im Kolon.¹⁶ Eine faserarme Ernährung begünstigt das Wachstum der proteolytischen Bakterien, die Aminosäuren fermentieren, um potenziell schädliche Stoffwechselprodukte, beispielsweise Ammoniak (das zu Ammoniumhydroxid umgewandelt wird), sowie aus dem Darm kommende urämische Toxine zu erzeugen. Diese Toxine rufen eine lokale entzündliche Reaktion sowie eine erhöhte Darmpermeabilität hervor. Dadurch wird eine Umsiedlung von Darmbakterien und im Darm entstandenen urämischen Toxinen in den Blutstrom begünstigt. So können diese zu systemischen Entzündungen und Nierenschädigungen führen.^{16,17}

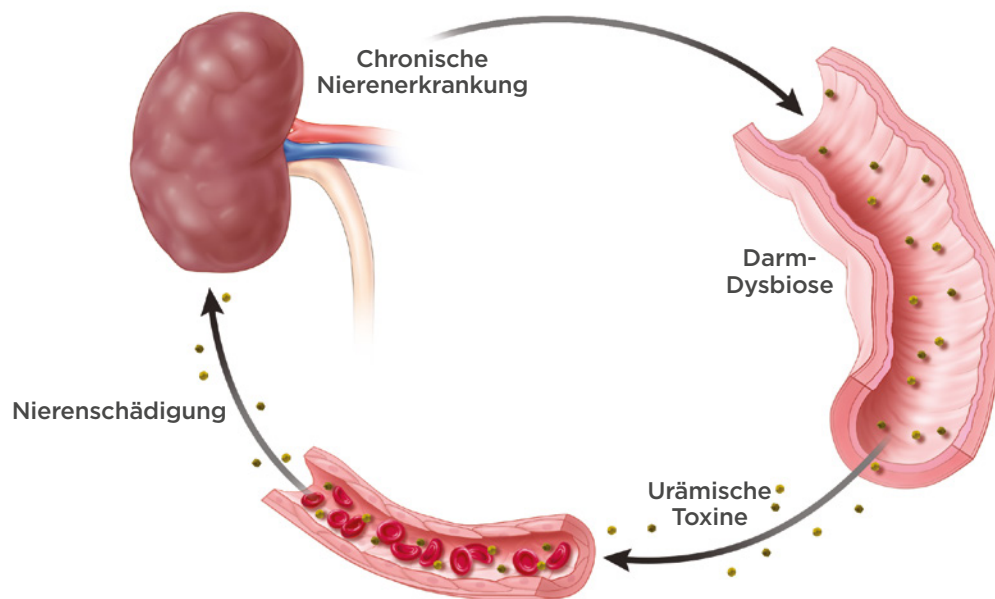


Abbildung 1. Zwischen den Nieren und dem Darm-Mikrobiom besteht eine bidirektionale Beziehung (Darm-Nieren-Achse). CNE wird mit einer Störung des Darm-Mikrobioms (Dysbiose) in Verbindung gebracht, die zur Entstehung urämischer Toxine im Darm führt, die zu einem Fortschreiten der CNE und einer Retention weiterer urämischer Toxine beitragen, was die Dysbiose weiter begünstigt (ein Teufelskreis).

Neue Ernährungsinterventionen bei CNE

Beim Vorliegen einer CNE wird standardmäßig auf das Management der Ernährung eingegangen. Dies ist nachweislich die einzige Möglichkeit, das Leben von Hunden und Katzen zu verlängern und die Lebensqualität zu verbessern.¹⁸⁻²⁰ Die belastbarsten Belege (Grade 1) aus randomisierten kontrollierten klinischen Studien zeigen, dass die Fütterung einer Nahrung zur Unterstützung der Nieren (Hill's Prescription Diet k/d) verglichen mit einer typischen Tiernahrung bei Hunden und Katzen mit CNE zu signifikant längeren Überlebenszeiten und einer besseren Lebensqualität führt.^{19,20} Bei der Reduzierung der urämischen Toxine lag der Schwerpunkt auf der Gabe geringerer Mengen an Nahrungsprotein in späteren Phasen der CNE. Aufgrund der neuesten Erkenntnisse zur schädlichen Wirkung urämischer Toxine im Frühstadium einer CNE und dem Einfluss der Dysbiose werden jedoch weitere Managementoptionen benötigt. Die im Darm entstandenen urämischen Toxine sind außerdem an das Protein gebunden und können durch Dialyse oder eine Flüssigkeitstherapie nicht wirksam beseitigt werden. Daher hat man neuartige Ernährungsoptionen hinsichtlich ihrer Wirkung für eine reduzierte Produktion von urämischen Toxinen geprüft.^{21,22}

Im Hill's Pet Nutrition Center führten wir Untersuchungen zur Wirkung unterschiedlicher Ernährungsinterventionen auf das Darm-Mikrobiom und die anschließende Entstehung urämischer Toxine bei gesunden Katzen und Hunden und Tieren mit CNE durch.²³⁻²⁶ Anhand dieser grundlegenden Studien haben wir dann 2 Ernährungsansätze ausgewertet: 1) die Ernährung mit reduzierten Mengen an hochwertigem/leicht verdaulichem Protein, sodass den Darmbakterien weniger Substrat für die Erzeugung urämischer Toxine zur Verfügung steht, und 2) der Zusatz von Betain und präbiotischen Fasern (kurzkettige Fructo-Oligosaccharide und Betaglucan aus Hafer) in der Nahrung, um das Gleichgewicht der Darmbakterien zugunsten der saccharolytischen (fermentieren Kohlenhydrate) gegenüber den proteolytischen (verstoffwechseln Proteine) zu verschieben und so zu einer verminderten Entstehung schädlicher urämischer Toxine zu gelangen. **(Abbildung 2)**

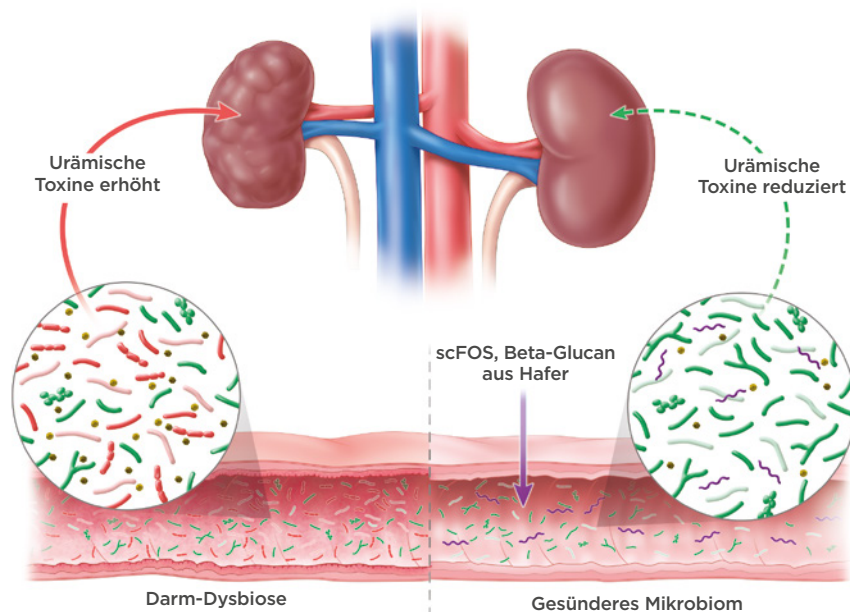


Abbildung 2. Bei der chronischen Nierenerkrankung (CNE) verschiebt sich das Mikrobiom-Gleichgewicht zugunsten der proteolytischen Darmbakterien (rot), die das Nahrungsprotein zur Produktion urämischer Toxine einsetzen (z. B. Indole, Phenole und andere), welche die Nieren schädigen können (linke Seite). Reichert man die Ernährung bei Hunden und Katzen mit CNE mit geeigneten Mengen präbiotischer Fasern (kurzkettige Fructo-Oligosaccharide oder scFOS und Betaglukan aus Hafer) und Betain an, wird eine Verschiebung zugunsten eines gesünderen Mikrobioms unterstützt (rechte Seite), mit einer größeren Anzahl saccharolytischer Bakterien (grün) und einer Reduzierung der urämischen Toxine, was zur Unterstützung der Nierengesundheit beiträgt.

Eine Ernährung mit kontrollierten Mengen an hochwertigem Protein reduziert die urämischen Toxine

In einer Studie mit Katzen mit CNE im Frühstadium (IRIS Stufe 1), die über 111 Tage mit ähnlichen Mengen an Phosphor (0,5 % Originalsubstanz, 96 mg/100 kcal) und unterschiedlichen Mengen an Protein ernährt wurden, fanden sich bei den Tieren, die geringere Proteinmengen erhielten, signifikant niedrigere Konzentrationen der urämischen Toxine aus dem Darm im Plasma (**Abbildung 3**).²⁷ Die Indol-Sulfate wie 3-Indoxylsulfat, 5-Hydroxyindol-Sulfat, 6-Hydroxyindol-Sulfat, 3-Hydroxyindolin-2-one-Sulfat und Indolin-2-one nahmen bei einer höheren Proteinaufnahme zu ($P < 0,0001$). Zudem nahm das durchschnittliche Protein-Kreatininverhältnis im Urin bei geringeren Proteinmengen in der Nahrung ab.²⁷

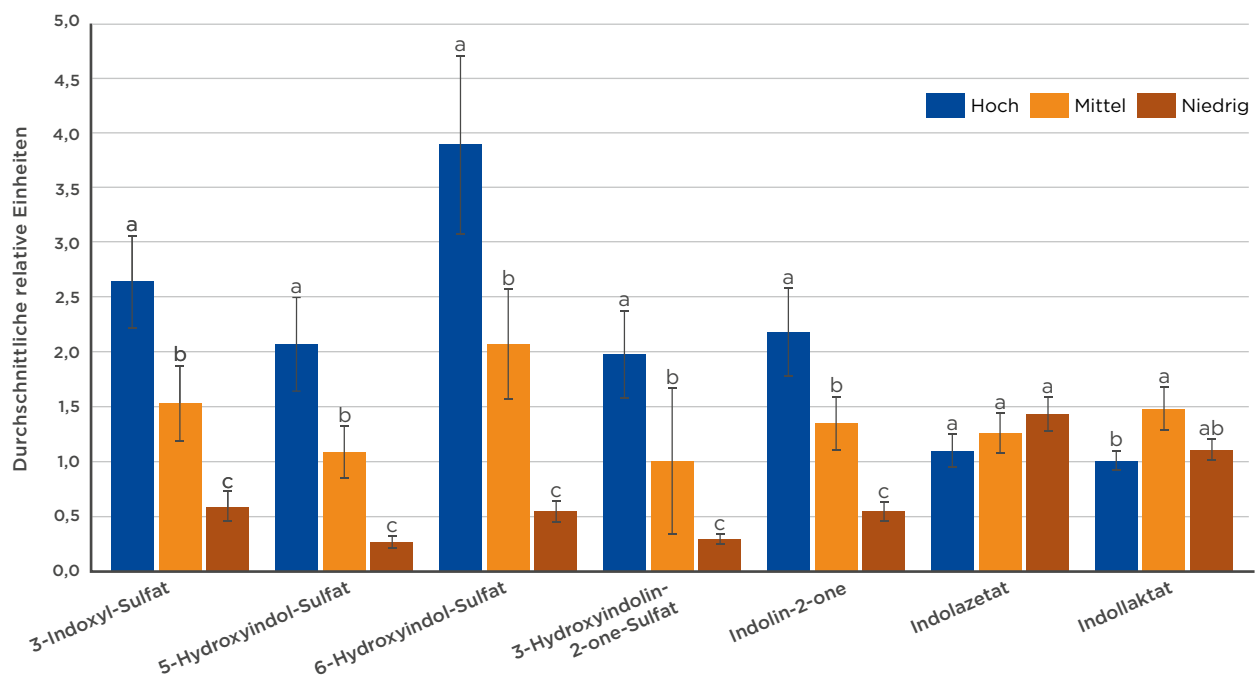


Abbildung 3. Relative durchschnittliche Einheiten von Plasmakonzentrationen (und Standardfehler) von Indolen, nachdem Katzen mit CNE mit einer Nahrung mit höherem Proteingehalt (8,01 g/100 kcal), mittlerem Proteingehalt (7,01 g/100 kcal), und niedrigerem Proteingehalt (5,33 g/100 kcal) ernährt wurden. ($P \leq 0,05$).

Nahrung mit Betain und einer spezifischen präbiotischen Fasermischung reduziert die urämischen Toxine und bietet noch weitere Vorteile

Aktuelle Studien bei Katzen und Hunden mit CNE im Frühstadium haben gezeigt, dass der Zusatz von Betain und einer spezifischen präbiotischen Fasermischung (ActivBiome+ Kidney Defense) (siehe Kästchen) sich vorteilhaft auswirkt und es u. a. zu einer Reduzierung der urämischen Toxine, einer Erhöhung der Antioxidantien, einer Verringerung der Entzündungsmarker und weniger oxidativem Stress, einer Vermehrung der nützlichen Bakterien und einer Zunahme der Körpermasse kommt.^{9,10,28} Die wichtigsten Ergebnisse dieser Studien werden im Folgenden beschrieben.

Hill's ActivBiome+ Kidney Defense ist eine einzigartige Mischung aus Betain und Präbiotika, die erwiesenermaßen das Darm-Mikrobiom nährt und damit zur Gesundheit der Nieren beiträgt

Inhaltsstoff	Wirkort	Beschreibung/Funktion
Betain	Niere	Ein Nährstoff, der wie ein Osmolyt wirkt, die Zellhydratation unterstützt und antioxidative sowie antientzündliche Eigenschaften besitzt
Betaglucan aus Hafer	Dickdarm	Lösliche komplexe Faser, die das Mikrobiom (Dickdarm) reguliert und bei der Reduzierung der von den Darmbakterien erzeugten urämischen Toxine hilft
Kurzkettige Fructo-Oligosaccharide (scFOS)	Dünndarm	Lösliche einfache Fasern, die das Mikrobiom (Dünndarm) regulieren und bei der Reduzierung der von den Darmbakterien erzeugten urämischen Toxine helfen

Die Wirkung unterschiedlicher Faserquellen bei gesunden Katzen und Katzen mit CNE

- Eine Crossover-Studie wurde mit 10 gesunden Katzen und 10 Katzen mit CNE der IRIS-Stufen 1 oder 2 durchgeführt.⁹
- Während einer 2-wöchigen Vorversuchsphase erhielten Katzen Hill's Prescription Diet k/d Feline Trockennahrung und wurden anschließend nach dem Zufallsprinzip zwei Gruppen mit unterschiedlichen Zugaben an Fasern in der Nahrung für einen Zeitraum von 4 Wochen zugeteilt (Futter der Vorversuchsphase mit Betain, Betaglucan aus Hafer und scFOS oder Futter der Vorversuchsphase mit Betain, Betaglucan aus Hafer und Apfeltrester).
- Zu Beginn zeigten alle Katzen mit CNE verglichen mit den gesunden Katzen signifikant höhere zirkulierende Konzentrationen von Kreatinin, Harnstoff und aus dem Darm kommenden urämischen Toxinen (z. B. Indolsulfate) ($P < 0,05$).
- Katzen mit CNE wiesen nach Verzehr des Futters mit scFOS im Vergleich zu dem Apfeltrester enthaltenden Futter signifikant niedrigere Konzentrationen urämischer Phenoltoxine (Guajakolsulfat und 4-Vinylphenolsulfat) auf.
- Bei Gabe von scFOS vermehrten sich die nützlichen Bakterien bei Katzen mit CNE, hingegen bei Gabe von Apfeltrester nicht. Das legt nahe, dass für Katzen mit CNE eine leicht fermentierte Faser wie z. B. scFOS gegenüber Apfeltrester zu bevorzugen ist.

Eine klinische Nahrung zur Unterstützung der Nieren mit zugesetztem Betain und präbiotischen Fasern bietet Vorteile für Katzen mit CNE

- Sieben Katzen mit CNE erhielten über 4 Wochen Hill's Prescription Diet k/d und anschließend über 8 Wochen entweder k/d (Kontrolle) oder k/d mit zugesetztem Betain und Fasern (Test), bevor sie für weitere 8 Wochen zum jeweils anderen Futter wechselten.²⁸
- Bei den Katzen mit CNE gab es keinen signifikanten Unterschied in der Nahrungsaufnahme (Kontroll- versus Testnahrung); jedoch war die Gesamt-Körpermasse (ermittelt nach DEXA) bei Katzen mit CNE verglichen mit der Kontrollnahrung signifikant höher, nachdem sie die Testnahrung erhalten hatten.
- Nach Verzehr der Testnahrung waren die Antioxidantien (Gamma-Tocopherol und Beta-Tocopherol) signifikant höher.
- Die durch den Bakterienstoffwechsel erzeugten urämischen Toxine waren im Urin signifikant reduziert (**Tabelle 1**) und im Kot erhöht, wenn Katzen mit CNE die Testnahrung erhalten hatten.

Tabelle 1. Relative Konzentrationen der Stoffwechselprodukte im Urin (bekannte urämische Toxine), die bei 7 Katzen mit chronischer Nierenerkrankung (CNE) signifikant unterschiedlich waren ($P \leq 0,05$), nachdem sie in einer Crossover-Studie über 8 Wochen das Kontroll- oder Testfutter erhalten hatten.²⁸

Stoffwechselprodukte im Urin	Kontrollfutter (Hill's Prescription Diet k/d)	Testfutter (Hill's Prescription Diet k/d mit ActivBiome+ Kidney defense)	P-Wert
5-Hydroxyindol-Sulfat	0,99	0,62	0,027
6-Hydroxyindol-Sulfat	1,06	0,64	0,037
7-Hydroxyindol-Sulfat	1,14	0,73	0,023

Eine Nierendiät mit Zusatz von Betain und präbiotischen Fasern ist vorteilhaft für Hunde mit CNE

- 56 Beagles (28 gesunde, 28 mit CNE IRIS Stufe 1) erhielten über 4 Wochen ein Kontrollfutter (Hill's Prescription Diet k/d) und wurden danach für jeweils zehn Wochen in unterschiedlichen Sequenzen nach dem Zufallsprinzip mit dem Kontrollfutter, einem Testfutter mit gering löslichen Fasern und Betain (Prescription Diet k/d mit ActivBiome+ Kidney Defense) oder einem Testfutter mit hoch löslichen Fasern und Betain gefüttert.¹⁰
- Verglichen mit den gesunden Hunden hatten Hunde mit CNE signifikant höhere Konzentrationen von Kreatinin, Harnstoff, Indolen, Endprodukte der fortgeschrittenen Glykation und andere im Darm entstandene urämische Toxine. (**Abbildung 4**).
- Im Vergleich mit dem Kontrollfutter war nach Verabreichung beider Testnahrungen an Hunde mit CNE eine signifikante Reduzierung der urämischen Toxine feststellbar ($P \leq 0,05$).
- Bei Hunden mit CNE führten beide Testnahrungen zu einem signifikanten Anstieg der Marker für Antioxidantien und mehrfach ungesättigte Fettsäuren und zu einer Reduzierung des Serum-Kreatinins und eines Entzündungsmarkers im Vergleich mit dem Kontrollfutter.
- Die Häufigkeit der nützlichen Bakterien (Phylum Bacteroidetes) war bei Hunden mit CNE am höchsten, wenn sie das Testfutter mit den gering löslichen Fasern erhielten.

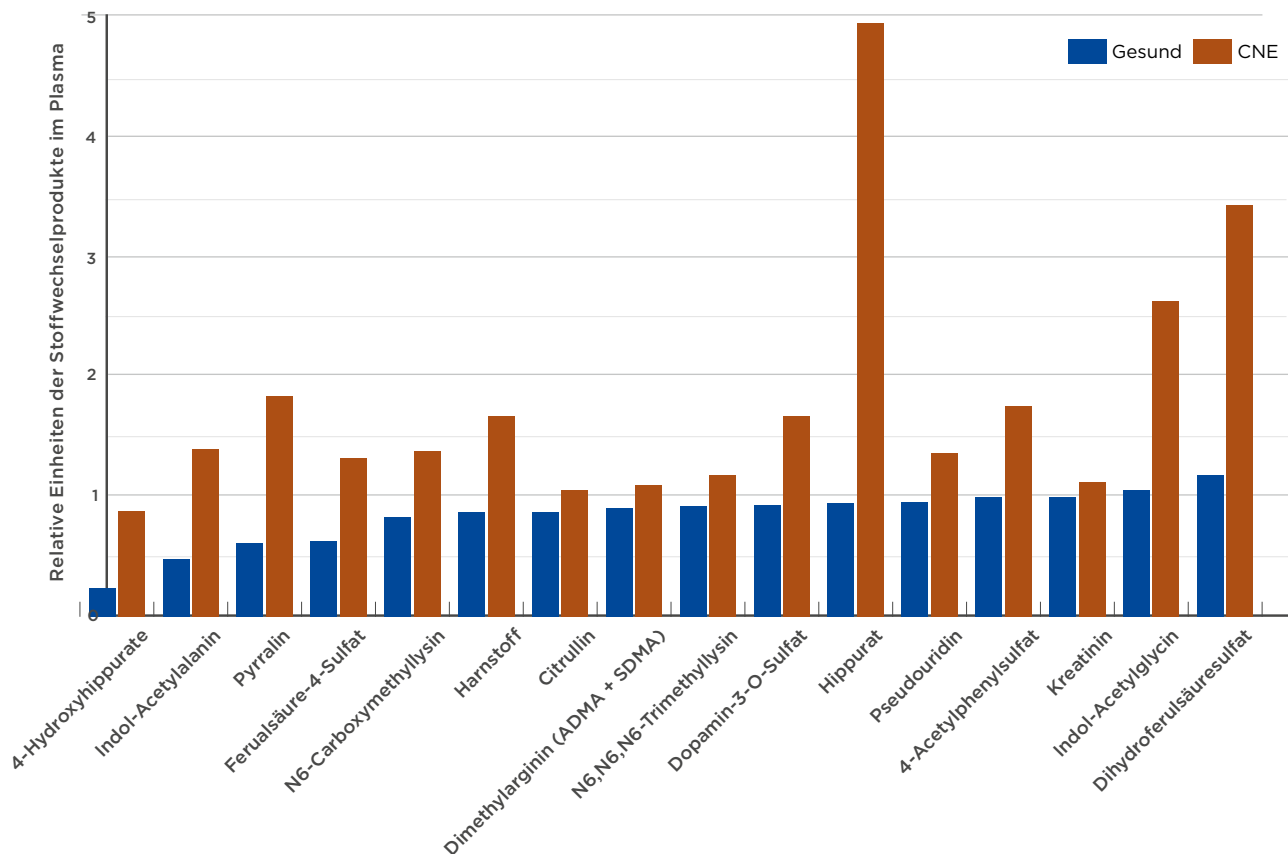


Abbildung 4. Hunde mit CNE im Frühstadium (Stufe 1) zeigten signifikant höhere Mengen dieser im Darm entstandenen urämischen Toxine im Vergleich zu gesunden Hunden ($P \leq 0,05$).

Fazit

Studien haben ergeben, dass das Mikrobiom von Katzen und Hunden mit CNE sich von dem gesunder Tiere signifikant unterscheidet. Diese Dysbiose ist gekennzeichnet durch eine Veränderung des Mikrobioms mit Verschiebung in Richtung eines proteolytischen Stoffwechsels, was zur Entstehung urämischer Toxine, einer Störung der Darmbarriere und im weiteren Verlauf zu einer Schädigung der Nieren führt. Ernährungsinterventionen wie die Gabe von kontrollierten Mengen hochwertigen Proteins, der Zusatz von Betain und einer spezifischen Mischung präbiotischer Fasern (scFOS) zu **Hill's Prescription Diet k/d (Hill's Prescription Diet k/d ActivBiome+ Kidney Defense)** wirken im Mikrobiom des Tieres und erhöhen die Antioxidantien, die Zahl der nützlichen Darmbakterien und die Körpermasse, wobei es gleichzeitig zu einer Reduzierung der Marker für Entzündungen, oxidativen Stress und der Konzentration der urämischen Toxine kommt.

Referenzen

- ¹Summers SC, *et al.* [The fecal microbiome and serum concentrations of indoxyl sulfate and p-cresol sulfate in cats with chronic kidney disease.](#) J Vet Intern Med 2019;33:662-669.
- ²Chen CN, *et al.* [Plasma indoxyl sulfate concentration predicts progression of chronic kidney disease in dogs and cats.](#) Vet J 2018;232:33-39.
- ³Cheng FP, *et al.* [Detection of indoxyl sulfate levels in dogs and cats suffering from naturally occurring kidney diseases.](#) Vet J 2015;205:399-403.
- ⁴Graboski AL, Redinbo MR. [Gut-derived protein-bound uremic toxins.](#) Toxins 2020;12(9):590.
- ⁵Guldris SC, *et al.* [Gut microbiota in chronic kidney disease.](#) Nefrología 2017;37:9-19.
- ⁶Vaziri ND, *et al.* [Chronic kidney disease alters intestinal microbial flora.](#) Kidney Int 2013;83:3-8-315.
- ⁷Green JP *et al.* [Risk factors associated with the development of chronic kidney disease in cats evaluated at primary care veterinary hospitals](#) J Am Vet Med Assoc 2014;244:320-327.
- ⁸Freeman LM *et al.* [Evaluation of weight loss over time in cats with chronic kidney disease.](#) J Vet Intern Med 2016;30:1661-1666.
- ⁹Hall JA, *et al.* [Chronic kidney disease in cats alters response of the plasma microbiome and fecal microbiome to dietary fiber.](#) PLoS ONE 2020;15(7):e0235480. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0235480>.
- ¹⁰Ephraim E and Jewell DE. [Effect of added dietary betaine and soluble fiber on metabolites and fecal microbiome in dogs with early renal disease.](#) Metabolites 2020;10:0370;doi.org/10.3390/metabo10090370.
- ¹¹Evenepoel P *et al.* [Uremic toxins originating from colonic microbial metabolism.](#) Kidney Int 2009;76(Suppl 114):S12-S19.
- ¹²Hamza E, *et al.* [Uremic toxins affect erythropoiesis during the course of chronic kidney disease: a review.](#) Cells 2020;9:2039.
- ¹³Sato E, *et al.* [Metabolic alterations by indoxyl sulfate in skeletal muscle induce uremic sarcopenia in chronic kidney disease.](#) Scientific Reports 2016;6:36618.
- ¹⁴Alcalde-Estévez E, *et al.* [Uraemic toxins impair skeletal muscle regeneration by inhibiting myoblast proliferation, reducing myogenic differentiation, and promoting muscular fibrosis.](#) Scientific Reports 2021;11:512.
- ¹⁵Rosner M, *et al.* [Classification of uremic toxins and their role in kidney failure.](#) Clin J Am Soc Nephrol 2021;16:1918-1928.
- ¹⁶Sabatino A, *et al.* [Alternations of intestinal barrier and microbiota in chronic kidney disease.](#) Nephrol Dial Transplant 2015;30:924-933.
- ¹⁷Lau WL, *et al.* [The gut as a source of inflammation in chronic kidney disease.](#) Nephron 2015;130:92-98.
- ¹⁸International Renal Interest Society (IRIS). [IRIS treatment recommendations for CKD](#) 2023 (Zugriff: Februar 2023).
- ¹⁹Jacob F, *et al.* [Clinical evaluation of dietary modification for treatment of spontaneous chronic renal failure in dogs.](#) J Am Vet Med Assoc 2002;220:1163-1170.
- ²⁰Ross SJ *et al.* [Clinical evaluation of dietary modification for treatment of spontaneous chronic kidney disease in cats.](#) J Am Vet Med Assoc 2006;229:949-957.
- ²¹Ramezani A & Raj DS. [The gut microbiome, kidney disease, and targeted interventions.](#) J Am Soc Nephrol 2014;25:657-670.
- ²²Hill E, *et al.* [Effect of oat \$\beta\$ -glucan supplementation on chronic kidney disease: a feasibility study.](#) J Ren Nutr 2020;30(3):208-215.
- ²³Hall JA, *et al.* [Changes in the fecal metabolome are associated with feeding fiber not health status in cats with chronic kidney disease.](#) Metabolites 2020;10:281
- ²⁴Ephraim E, *et al.* [Soluble fiber and omega-3 fatty acids reduce levels of advanced glycation end products and uremic toxins in senior dogs by modulating the gut microbiome.](#) J Food Sci Nutr Res 2020;3(1): 018-023.
- ²⁵Ephraim E, *et al.* [Varying protein levels influence metabolomics and the gut microbiome in healthy adult dogs.](#) Toxins 2020;12(8):517.
- ²⁶Hall JA, *et al.* [Influence of dietary ingredients on lean body percent, uremic toxin concentrations, and kidney function in senior-adult cats.](#) Metabolites 2019;9:238.
- ²⁷Ephraim E, Jewell DE. [High protein consumption with controlled phosphorus level increases plasma concentrations of uremic toxins in cats with early chronic kidney disease.](#) J Food Sci Nutr 2021;7:1-8.
- ²⁸Hall JA, *et al.* [Feeding cats with chronic kidney disease food supplemented with betaine and prebiotics increases total body mass and reduces uremic toxins.](#) PLoS ONE 2022;17(5):e0268624.

