

Gesundheitsfördernde Eigenschaften von Inulin und Oligofruktose

Teil 2: Sekundäreffekte im direkten Zusammenhang mit der Aufnahme von Inulin und Oligofruktose

Beatrice L. Pool-Zobel, Jena

Inulin und Oligofruktose sind präbiotische, lösliche Ballaststoffe, die die Darmtätigkeit regulieren und zu einer selektiven Anreicherung von Bifidobakterien (und Laktobazillen) im Darm führen. Im ersten Teil des Beitrags wurden wissenschaftlich belegte positive Effekte auf die Darmgesundheit dargestellt. Außerdem wurde gezeigt, dass die Verbindungen die Calciumresorption im Darm verbessern können. Der zweite Teil des Beitrags geht auf weitere mögliche Sekundäreffekte ein, die im Rahmen von experimentellen Ansätzen, Tierversuchen und humanen Interventionsstudien derzeit untersucht und bewertet werden. Dazu gehören z.B. die Förderung der Knochenmineralisierung und die Verminderung des Dickdarmkrebsrisikos.

Einleitung

Die Darmgesundheit stellt eine wichtige Voraussetzung für die Gesundheit dar. Inulin und Oligofruktose fördern als Ballaststoffe nicht nur die Verdauung sondern tragen aufgrund ihrer präbiotischen Wirkung zu einer Verbesserung der Darmflora bei [1]. Die durch Inulin und Oligofruktose bedingte Optimierung des mikrobiellen Gleichgewichts im Darm könnte möglicherweise eine Vielzahl weiterer Effekte mit sich bringen, die im Rahmen von Humanstudien untersucht werden. Auf einige dieser Wirkungen wird im Nachfolgenden eingegangen.

Verbesserung der Calciumaufnahme und Knochenmineralisierung

Eine unzureichende Versorgung mit Calcium kann zu chronischem Calciummangel führen. Abnahme der Knochenmasse und in späteren Jahren ein erhöhtes Osteoporoserisiko sind mögliche Folgen. Aufgrund unausgewogener Ernährung und durch steigendes Alter der Bevölkerung hat sich Osteoporose weltweit zu einer Volkskrankheit entwickelt.

Bereits in den ersten Lebensjahren muss die Grundlage für einen gesun-

den Knochenaufbau geschaffen werden. Die Knochenmineralisierung (Calciumeinlagerung) erreicht ihren höchsten Wert im Alter von 20–30 Jahren. Während des Kindes- und Jugendalters muss folglich ein ausreichendes Calciumdepot aufgebaut werden. Eine solche Grundlage verringert die durch den Abbau der Knochenmasse im Alter bedingte Knochenbrüchigkeit beträchtlich.

Von dem mit der Nahrung aufgenommenen Calcium wird durchschnittlich nur etwa ein Drittel resorbiert, während die übrigen zwei Drittel

unverwertet ausgeschieden werden. Deshalb ist es wichtig, neben einer ausreichenden Calciumzufuhr eine effektive Verfügbarkeit zu erzielen. Neben der aktiven Aufnahme von Calcium aus dem Dünndarm stellt die passive Diffusion über den Dickdarm einen weiteren Weg der Calciumaufnahme dar. Calcium liegt im Dickdarm überwiegend in ungelöster Form komplex gebunden vor. Bei der Fermentation von Inulin und Oligofruktose entstehen kurzkettige Fettsäuren und Milchsäure, die zu einer Absenkung des pH-Werts im Dickdarm führen.

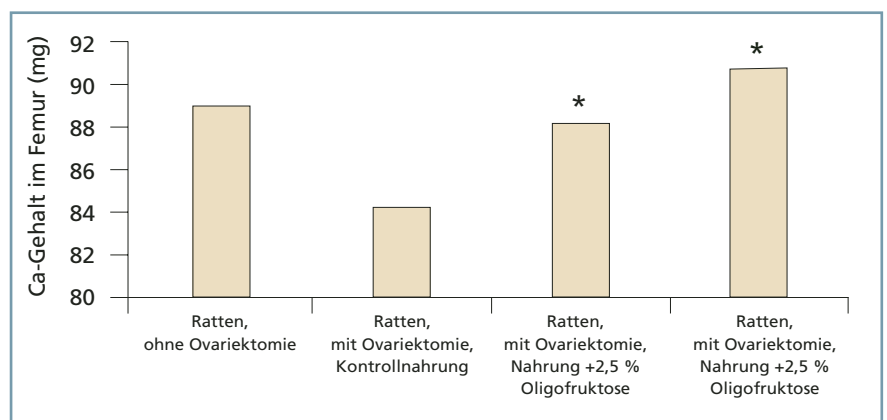


Abb. 1: Einfluss der Einnahme von Oligofruktose (2,5 % bzw. 10 % des Futters) auf den Calciumgehalt der Knochen von ovariectomierten Ratten (*signifikant mit $p < 0,05$ im Vergleich zur Kontrollnahrung), mod. n. [4]

Durch diese leichte pH-Wert-Verschiebung wird die Löslichkeit des Calciums erhöht und letztendlich seine Aufnahme über die Dickdarmschleimhaut begünstigt.

Die Verbesserung der Calciumresorption wurde erstmals anhand tierexperimenteller Versuche belegt. DELZENNE et al. [2] zeigten, dass durch die Supplementierung von Rattenfutter mit 10% Inulin nicht nur die Aufnahme von Calcium, sondern auch die Resorption anderer Mineralstoffe und

Synergy1 zeichnet sich durch seine spezifische Verteilung der Fruktankettenlängen aus. Die Kettenlänge (oder der Polymerisierungsgrad) hat einen entscheidenden Einfluss darauf, wie schnell und an welcher Stelle im Dickdarm die Fermentation der Fruktane erfolgt. Synergy1 enthält neben sehr kurzen Oligofruktoseketten, die überwiegend im oberen Dickdarm fermentiert werden, lange Ketten, die ihre Wirksamkeit in den unteren Darmabschnitten entfalten. Damit fördert es die Nährstoffresorption über einen längeren Dickdarmbereich und ermöglicht eine effizientere Calciumaufnahme. Dies ist eine mögliche Erklärung für die höhere Wirksamkeit im Vergleich zu anderen Inulin- bzw. Oligofruktosetypen.

Spurenelemente wie Magnesium und Eisen verbessert wurde. Auch in Versuchen von ROBERFROID et al. [3] führte die Supplementierung des Futters – unabhängig von der Calciummenge in der Nahrung – zu einer signifikanten Verbesserung des Mineralstoffgehalts im Knochen und der Knochendichte. In Versuchen von SCHOLZ-AHRENS et al. [4] mit ovariectomierten Ratten¹ reichte eine Supplementierung des Futters mit 2,5% Oligofruktose aus, um den aufgrund der Hormonabsenkung verringerten Calciumgehalt der Knochen wieder auf ein normales Niveau anzuheben (Abb. 1).

VAN DEN HEUVEL et al. [5] verwendeten in einer Humanstudie die Doppelisotopen-Markierungsmethode, die momentan präziseste Messtechnik zur Analyse der Resorption von Mineralstoffen und Spurenelementen. Nach täglicher Einnahme von 15 g Oligo-

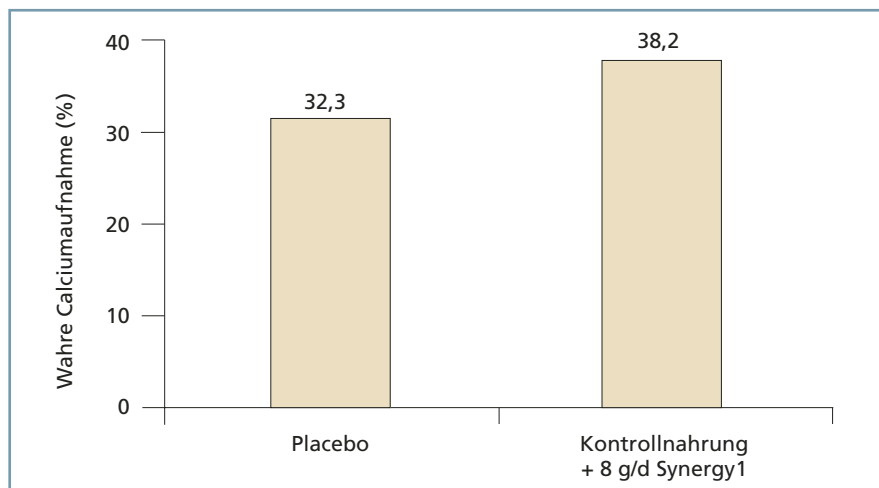


Abb. 2: Einfluss der oralen Aufnahme von 8 g Synergy1/Tag auf die wahre Calciumresorption bei 29 jungen Mädchen, mod. n. [7]

fruktose konnte eine signifikante Erhöhung der wahren Calciumresorption um 26% festgestellt werden.

Die Calciumresorption konnte in Studien bei Einsatz von Beneo™ Synergy1 (in diesem Beitrag kurz als Synergy1 bezeichnet, s. Box 1) im Vergleich zu Standard-Inulin bzw. -Oligofruktose weiter gesteigert werden. Die höhere Wirksamkeit wurde durch die Arbeitsgruppe COUDRAY et al. anhand von Rattenversuchen belegt [6].

Die tägliche Einnahme von 8 g Synergy1 führte in einer Humanstudie von GRIFFIN et al. [7] zu einer relativen Erhöhung der wahren Calciumresorption um fast 20% (Abb. 2). Bei der Gruppe, die täglich 8g normale Oligofruktose erhielt, konnte im Vergleich zur Kontrolle keine signifikante Verbesserung der Calciumresorption

nachgewiesen werden. Die verbesserte Wirksamkeit von Synergy1 (+20%) im Vergleich zu einer unbehandelten Oligofruktose und einem Standardinulin wurde in einer weiteren Humanstudie bestätigt [8]. Die Autoren konstatierten, dass „durch die tägliche Verabreichung von 8g Synergy1 eine absolute Verbesserung der Calciumresorption um ca. 90mg/Tag erzielt wird, was klinisch von großer Bedeutung ist. Wenn nur ein Teil dieses zusätzlich verfügbaren Calciums vom Organismus zur Produktion von Knochenmasse verwendet wird, könnte dies zu einer erheblichen Verbesserung der Knochendichte während dieser kritischen Lebensphase führen.“

In den Versuchen mit OVX-Ratten konnte die Einlagerung des zusätzlich aufgenommenen Calciums in die Kno-

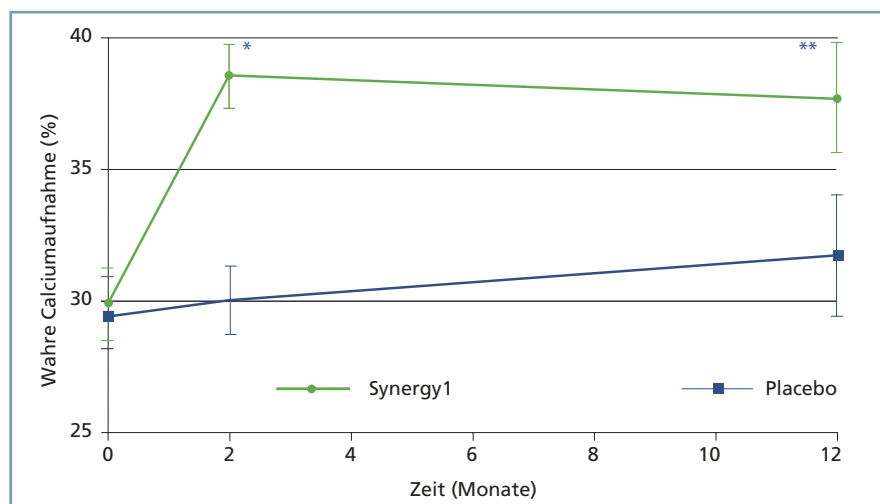


Abb. 3: Ergebnisse einer täglichen Aufnahme von 8 g Synergy1 über einen Zeitraum von 1 Jahr auf die wahre Calciumresorption (*p < 0,01 und **p < 0,05 (vs. Placebo), mod. n. [9])

¹OVX-Ratten = Ratten, denen die Eierstöcke entfernt wurden, ein Tiermodell, das die Situation bei Frauen nach der Menopause widerspiegelt.

chen bereits nachgewiesen werden [4]. In keiner der Humanstudien wurde eine erhöhte Calciumausscheidung über den Urin festgestellt, so dass auch hier eine Einlagerung des Calciums in die Knochen vermutet wurde. Um diese Hypothese zu bestätigen, wurde eine Langzeitstudie mit 100 jugendlichen Probanden durchgeführt [9]. In dieser umfangreichen Studie wurden die Effekte einer täglichen Aufnahme von 8 g Synergy1 auf Calciumresorption und Knochenmineralisierung sowohl mittels Isotopentechnik als auch über Knochendichtemessungen untersucht. Im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigte sich in der Testgruppe eine um 20% verbesserte Calciumresorptionsrate, die bis zum Ende der Supplementierung andauerte (Abb. 3) [9].

Nach 12 Monaten lag in der Testgruppe mit Synergy1 der BMD-Wert (Knochenmineralstoffdichte) um 45% und der Mineralstoffgehalt (BMC) um 15% höher als bei der Kontrollgruppe (Abb. 4). Der positive Effekt war besonders bei Probanden ausgeprägt, die generell eine geringere Resorptionsrate für Calcium aufwiesen [9]. Dies bestätigt wiederum die regulierende Wirkung, die bereits in früheren Studien [8, 10] aufgezeigt wurde.

ren verursachen Mutationen, welche die Krebsentstehung initiieren oder wirken mittels genetischer und epigenetischer Mechanismen wachstumsfördernd [12]. Für Inulin und Oligofruktose (β (2-1)-Fruktane) konnte *in vitro*, in Tierexperimenten und in Humanstudien gezeigt werden, dass sie genotoxische und karzinogene Effekte vermindern können [13].

In-vitro-Studien

Bedeutende Produkte der *In-vitro*-Fermentation von Ballaststoffen mit gesundheitsförderndem Potenzial durch die Darmflora sind die kurzkettigen Fettsäuren („short chain fatty acids“, SCFA) Butyrat, Acetat und Propionat [14]. Es konnte gezeigt werden, dass ihr Gehalt in der *In-vitro*-Kultur mit inulinartigen Fruktanen im Vergleich zur Fäzeskontrolle ohne Ballaststoffzugabe um etwa den Faktor 3 erhöht wurde. Eine Verschiebung der Relation von Acetat zu Butyrat und Propionat wurde nicht beobachtet [15].

Sowohl für Butyrat als auch für Propionat konnte gezeigt werden, dass sie in der Lage sind, das Wachstum von Kolontumorzellen und die Aktivität der Histondeacetylase (HDAC) zu

Darüber hinaus haben jüngere Studien mit Kolontumor- und Kolonadenom-Zelllinien sowie mit primären, nicht transformierten Kolonzellen gezeigt, dass Butyrat die Induktion der Expression und Aktivität von Enzymen, die an der toxikologischen Abwehr von Karzinogenen und reaktiven Sauerstoffspezies beteiligt sind, fördert [24]. Hierzu gehören die Glutathion-S-Transferasen und die Katalase, die vor der schädigenden Wirkung von genotoxischen Karzinogenen schützen [25–28].

Auch Überstände komplexer Fermentationsproben mit Synergy1 und humaner Darmflora haben zu einer deutlichen Hemmung des Wachstums von Kolonadenom- und Kolonkarzinom-Zelllinien geführt [29] und deren Histonyperacetylierung induziert [17] und an primären Zellen die Expression von Genen der toxikologischen Abwehr günstig beeinflusst [30]. Ihre Wirksamkeit war z. T. wesentlich stärker ausgeprägt als die von Mischungen mit kurzkettigen Fettsäuren in vergleichbaren Zusammensetzungen, der Fäzeskontrollen oder von Butyrat allein. Daraus wurde geschlossen, dass die biologische Wirkung nicht nur auf bekannten Wirkungs-

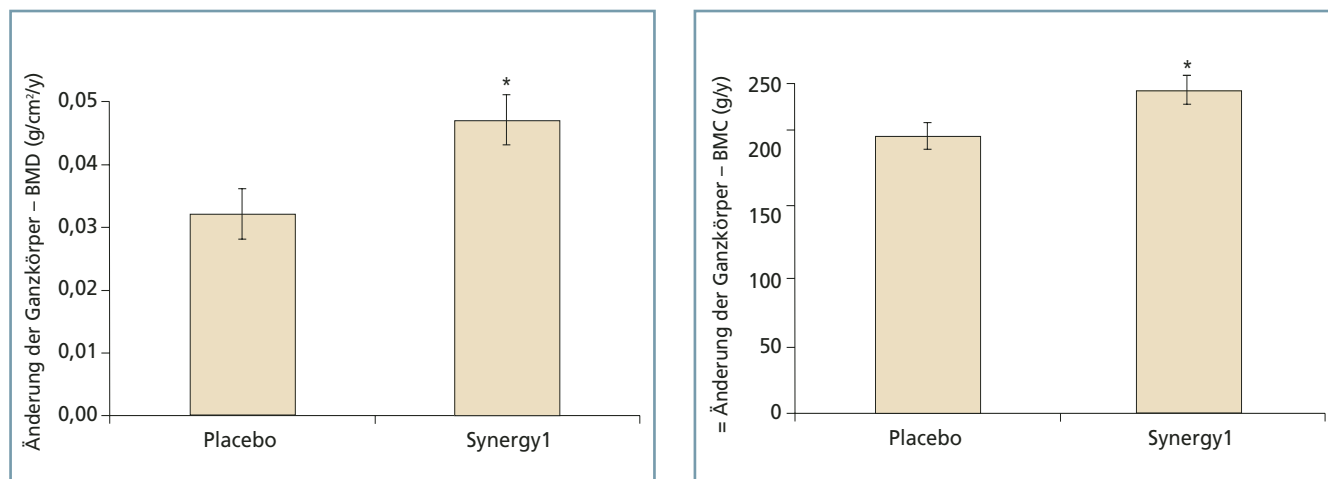


Abb. 4: Ergebnisse einer täglichen Aufnahme von 8 g Synergy1* über einen Zeitraum von 1 Jahr auf die Knochenmineralstoffdichte (BMD) und Mineralstoffeinlagerung (BMC) *p < 0,05 (vs. Placebo), mod. n. [9]

Verringerung des Dickdarmkrebsrisikos

Tumore des Dickdarms sind im besonderen Maße von Ernährungsfaktoren, Lebensstil, physischer Inaktivität und Übergewicht abhängig. Diese Faktoren können wesentlich zu einer Risikoerhöhung der Krebsentstehung beitragen [11]. Die karzinogenen Fakto-

hemmen [16, 17]. Letzteres führt zu einer Histonyperacetylierung, ein Mechanismus, der zur Modulierung der Genexpression führt und *in vitro* an Tumorzellen molekulare Mechanismen der Progression hemmt [18–20]. Weiterhin wurde gezeigt, dass Butyrat die Apoptose induziert [21, 22] und Parameter der intestinalen Barriereintegrität verbessert [23].

komponenten, z. B. Butyrat, Propionat und Acetat beruht, sondern eher auf deren additiven Effekten im Zusammenspiel mit noch nicht identifizierten Faktoren.

Die derzeitige Datenlage erlaubt die Schlussfolgerung, dass Butyrat und z. T. komplexe Fermentationsprodukte

Weiter auf Seite 77 ►

► Fortsetzung von Seite 72

aus inulin-artigen Verbindungen prä-maligne und entartete Kolonzellen am Wachstum hindern, was eine verminderte Tumorprogression zur Folge haben könnte. Auf die *In-vivo*-Situation übertragen, ist die vorsichtige Einschätzung der Befunde die, dass eine lebenslange Zufuhr von Ballaststoffen, die im Darm die Butyratbildung anregen (d. h. auch inulin-artige Fruktane), einen Beitrag zur Kolonkrebisprophylaxe bzw. -chemoprävention liefern könnten. Die Hypothese sollte im Rahmen von gut kontrollierten klinischen Untersuchungen und längerfristigen prospektiven Humanstudien weitere Bestätigung finden, insbesondere in Anbetracht der tierexperimentellen Ergebnisse, wie nachfolgend erläutert.

Tierexperimente

In verschiedenen experimentellen Tiermodellen haben Inulin und Oligofruktose einen vorbeugenden oder hemmenden Effekt auf den Prozess der kolorektalen Tumorbildung gezeigt. Verschiedene Studien berichten über Effekte von Fruktanen vom Inulin-Typ auf chemisch induzierte prä-neoplastische Läsionen („aberrant crypt foci“, ACF) oder Tumore im Kolon von Ratten oder Mäusen [13]. In 12 Studien wurden 29 unterschiedliche Behandlungsgruppen getestet, von denen 24 ACF und 5 Tumore als Endpunkt untersucht haben. In 21 der 24 Behandlungsgruppen kam es zu einer signifikanten Verminderung der ACF. Die Tumorinzidenz war in allen 5 untersuchten Gruppen mit Inulinfütterung geringer als in den Kontrollen. Den stärksten protektiven Effekt auf die Inhibierung von ACF hatten in einer der Untersuchungen langkettige Fruktane vom Inulin-Typ, im Vergleich

zu kurzkettigen Oligofruktosen [31]. In einer anderen Untersuchung waren die deutlichsten Wirkungen auf ACF-Hemmung dann nachweisbar, wenn Inulin solchen Ratten gegeben wurden, die eine fettreiche Diät erhielten [32]. Inulin zeigte eine dosisabhängige präventive Wirkung bei Gabe von 2,5%, 5% und 10% im Futter und war auch bei älteren Ratten wirkungsvoll [33]. Eine Untersuchung der gleichen Arbeitsgruppe zur Kinetik der Tumorreduktion durch Inulin bei Ratten ergab des Weiteren, dass die chemopräventive Wirkung besonders während der Promotionsphase zu verzeichnen war [34]. Oligofruktose reduzierte auch in einer Studie die Tumorinzidenz in transgenen APC^{Min} Mäusen [35], wobei in einer anderen Studie Inulin keinen präventiven Effekt hatte [36], oder die Darmtumorinzidenz sogar erhöhte [37].

Die Gründe für die kontroversen Ergebnisse im APC^{Min} Mausmodell im Vergleich zu denen am Rattenmodell mit chemisch-induzierten Tumoren liegen z. T. an der unterschiedlichen Sensitivität des Tiermodells oder am unterschiedlichen Ausmaß der Fermentation im Dickdarm [13, 38]. Sie weisen aber in jedem Falle auf die Notwendigkeit weiterer Untersuchungen hin, um die Kontroversen zu klären und die Aussagekraft der jeweiligen Tiermodelle besser zu definieren und charakterisieren [39]. In nicht-transgenen Mäusen reduzierte die Fütterung mit Oligofruktose und Inulin das Wachstum und die metastasierenden Eigenschaften von implantierten Tumorzellen, verringerte die Sterblichkeitsrate der Tiere und verbesserte die Wirksamkeit von Chemotherapeutika [40–42].

In einigen tierexperimentellen Untersuchungen wurden Synbiotika,

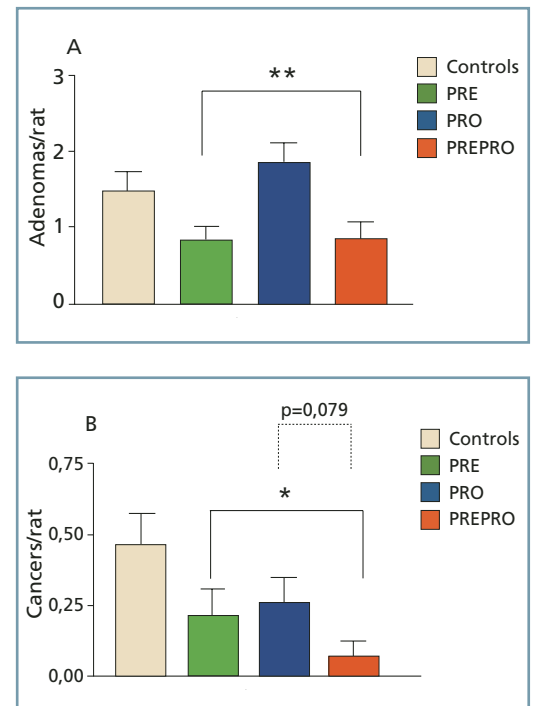


Abb. 5: Adenoma und Tumorausbeute an AOM-vorbehandelten Ratten nach 16 bzw 45 Wochen Fütterung mit 10 % Synergy1 (Pre = Präbiotika), *Lactobacillus rhamnosus* und *Bifidobacterium lactis* (Pro = Probiotika) oder die Synbiotika-Kombination (PrePro). (A) Anzahl Adenoma pro Rattenkolon (Mittelwerte und SE). **Synergy1-behandelte Gruppen (PRE und PREPRO) sind signifikant unterschiedlich (p < 0,001) zu den Gruppen ohne Synergy1 (Controls und PRO). (B) Anzahl von Tumoren pro Rattenkolon (Mittelwerte und SE). *Synergy1-behandelte Gruppen (PRE und PREPRO) sind signifikant unterschiedlich (p < 0,05) zu den Gruppen ohne Synergy1 (Controls und PRO). Modifiziert nach [44]

also Kombinationen aus Pro- und Präbiotika verabreicht.

Synbiotika waren in einigen Studien wirksamer in der Prävention von chemisch induzierten ACF [43] und von Tumoren [44] als die alleinige Fütterung mit Präbiotika oder Probiotika. Im Rahmen eines kürzlich abgeschlossenen, von der EU geförderten Projektes (SYNCAN, QLK1-1999-346) [45] wurde die Mischung von langkettigem Inulin und kurzkettiger Oligofruktose (Synergy1) zusammen mit zwei Probiotika (*Lactobacillus rhamnosus* und *Bifidobacterium lactis*) untersucht [44]. Es zeigte sich, dass Synergy1 und die Synbiotika-Kombination gleich wirkungsvoll waren in der Verringerung von Azoxymethan (AOM) induzierten Kolonadenomen, während die

Probiotika sind lebende Bakterienkulturen (z. B. Lactobazillen, Bifidobakterien). Sie werden in Lebensmitteln eingesetzt, um die Anzahl erwünschter Bakterien im Darm zu erhöhen und die Darmgesundheit zu verbessern. Bekannte Produktbeispiele sind z. B. probiotische Joghurts und andere Milchprodukte.

Präbiotika wie Inulin und Oligofruktose sind Nährstoffe für die körpereigenen gesundheitsfördernden Bifidobakterien im Darm. Sie stimulieren selektiv deren Wachstum und verbessern dadurch die Zusammensetzung der Darmflora. Beispiele für den praktischen Einsatz von Präbiotika sind z. B. verschiedene Müsli und Säuglingsnahrung.

Synbiotika sind die Kombination von Pro- und Präbiotika. Verschiedene wissenschaftliche Studien deuten darauf hin, dass durch die Kombination beider Ansätze die Wirksamkeit erhöht werden kann. Das Überleben der Probiotika wird verbessert und dadurch Einschränkungen dieses Ansatzes entgegengewirkt. Bei vielen der bekannten probiotischen Milchprodukte handelt es sich tatsächlich um Synbiotika.

Synbiotika-Kombination die Tumorausbeute am deutlichsten hemmte (Abb. 5)

Aus den Ergebnissen der tierexperimentellen Untersuchungen mit inulin-artigen Fruktanen kann größtenteils gefolgert werden, dass diese Verbindungen zu einer Dickdarmkrebsreduktion führen können, wenn sie in den frühen, aber auch in späteren Phasen der chemisch induzierten Tumorentwicklung verabreicht werden. Gründe für einzelne negative Befunde könnten auf eine unzureichende Fermentation (und damit Butyratproduktion oder Förderung des Wachstums von Bifidobakterien oder Laktobazillen) zurückzuführen sein. Einzelne kontroverse Befunde zeigen auf, dass es bei Nachfolgeuntersuchungen notwendig sein wird, die Fermentationsleistung im Darm nach Intervention mit Präbiotika mit zu überprüfen. Weiterhin zeigten Tierversuche, dass Mechanismen der Chemoprotektion, die auf Grund von *In-vitro*-Untersuchungen postuliert werden, auch *in vivo* direkt oder indirekt nachweisbar waren. Hier zu gehören Antigenotoxizität [46], Apoptoseinduktion [47] oder Hemmung der Proliferation [44]. Derartige Mechanismen wurden auch als Biomarker im Rahmen einer humanen Interventionsstudie mit Synbiotika untersucht, wie nachfolgend erläutert.

Humane Interventionsstudien

Um zu prüfen, ob die Befunde zur chemopräventiven Wirkung von Inulinartigen Fruktanen aus den *In-vitro*-Untersuchungen und den Tierexperimenten auch auf den Menschen übertragbar sind, wurden humane Interventionsstudien durchgeführt.

Diese Frage war Hauptgegenstand des von der EU geförderten SYNCAN-Projektes (QLK1-1999-346) [45]. Kernstück war hier die Untersuchung der Wirkung von Synbiotika in einer humanen Interventionsstudie mit 2 Gruppen von 40 Probanden. Die eine Gruppe bestand aus Personen mit einem hohen Risiko für Kolontumore (polypektomierte Personen), die andere Gruppe bildeten freiwillige Patienten die sich kürzlich einer Kolonkrebsoperation unterzogen hatten (Personen mit Kolonkrebs) und keine weitere Behandlung erhielten. Die Probanden konsumierten über 12 Wochen entweder ein Synbiotikum aus Oligofruktose-angereichertem Inulin (Synergy1, ORAFTI) in Kombination mit Bifidobakterien und Laktobazillen oder ein Placebopräparat (Maltodextrin). Die SYNCAN-Studie belegte klar einen funktionellen Effekt der synbiotischen Mischung. Die Probiotika überlebten die gastrointestinale Passage und modifizierten die Darmmikroflora. Bifi-

dobakterien, der Marker für präbiotische Wirkungen, nahmen nach der 12-wöchigen Intervention in den Fäzes der Patienten signifikant zu.

Der Verzehr der Synbiotika führte zu einer signifikanten Veränderung der Genotoxizität von Stuhlwasser und von DNA-Schäden in Kolonbiopsien (Abb. 6). Die Proben entstammten einer Auswahl der Studienteilnehmer, nämlich polypektomierte Patienten, die Nichtraucher waren. Es wird deutlich, dass in der Placebogruppe eine Erhöhung der Genotoxizität durch Stuhlwasser zu beobachten war, die nicht nach Synbiotika-Intervention auftrat. Dahingegen wurde in den Biopsien die Genotoxizität (ausgedrückt als Differenz des „Tail Moment“ Wertes vor und nach der Interventionsphase) signifikant reduziert, während in der Placebogruppe keine signifikante Modifikation eintrat. Darüber hinaus wurden erst kürzlich entwickelte Krebsrisikomarker in verschiedenen biologischen Proben der Patienten nach Synbiotika-Intervention günstig beeinflusst. Die Details der Studienergebnisse und die vergleichende Betrachtung zur Wirkung der Intervention bei Patienten nach Polypektomie bzw. nach operativer Entfernung eines Dickdarmtumors, stehen in Kürze zur Verfügung [48].

Fazit und Ausblick

Zusammenfassend lässt sich folgern, dass es experimentelle Befunde dafür gibt, dass Inulin und Oligofruktose solche Faktoren günstig modifizieren, die mit der Karzinogenese von humanen Kolonzellen assoziiert sind, chemisch induzierte Tumore in Tiermodellen verhindern und bestimmte Krebsrisikomarker in einer humanen Interventionsstudie positiv beeinflussen. Zu den beteiligten Mechanismen zählen möglicherweise die Reduktion der Belastung mit Risikofaktoren und die Verminderung der Überlebensfähigkeit der Tumorzellen.

Somit konnte in verschiedenen Testsystemen gezeigt werden, dass die präbiotischen Ballaststoffe Inulin und Oligofruktose sowohl blockende als auch unterdrückende chemoprotektive Aktivität besitzen und damit eventuell eine Rolle bei der Reduktion des Kolonkrebsrisikos des Menschen spielen.

Weitere Forschungsprojekte sind im Gange, die die Effekte von Inulin und Oligofruktose noch umfassender analysieren. Hierzu gehören deren Rolle

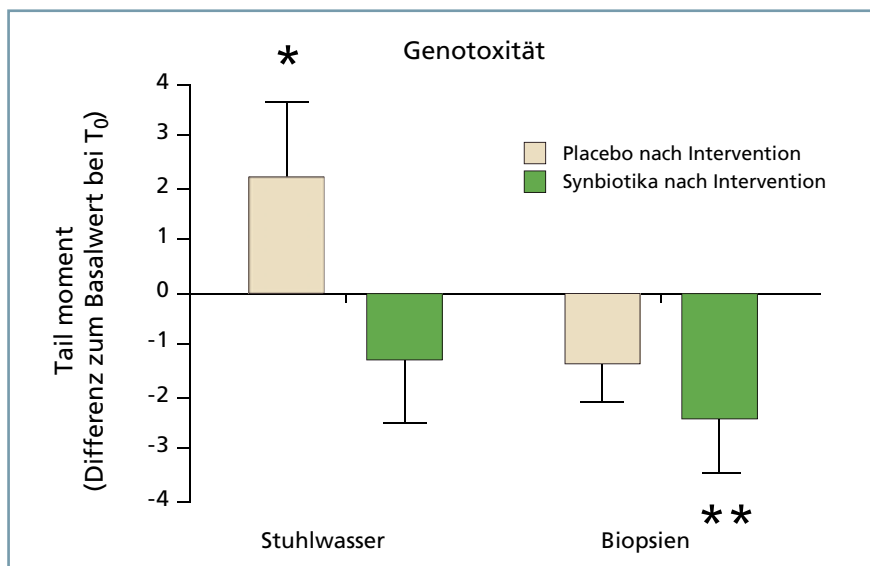


Abb. 6: Vergleich der Wirksamkeit von Synbiotika und Placebo (Maltodextrin)-Intervention auf verschiedene Kolonkrebsrisikoparameter. Untersucht wurden Stuhl, Stuhlwasser, und Kolonbiopsien von Studienteilnehmern (Polypektomierte Patienten) des SYNCAN Projekts [45]. Dargestellt ist eine nach 12 Wochen beobachtete Veränderung der Genotoxizität, ausgelöst durch Stuhlwasser an Kulturzellen oder direkt in explantierten Kolonbiopsien. *p < 0,05, **p < 0,01; t-test, Vergleich zum Wert der Gruppe vor der Behandlung mit Placebo (Maltodextrin) oder Synbiotika (Mischung aus Synergy1 und Probiotika)

bei der positiven Beeinflussung des Fettstoffwechsels, u. a. als günstiger Effekt beim metabolischen Syndrom oder die Reduzierung von Symptomen, bei entzündlichen Darmerkrankungen, z. B. Morbus Crohn, die gegenwärtig von der BENE0-Kommission (vgl. Teil I dieses Beitrags, Ernährungs-Umschau 54, S. 8–11) geprüft werden. Zukünftig sind auch Effekte auf die natürliche Abwehr oder auf das generelle Wohlbefinden Gegenstand der Analysen. Das Forschungsgebiet lässt für die Zukunft noch einiges erwarten. Die Darmgesundheit hat weitreichende gesundheitliche Konsequenzen und bietet dadurch eine Vielzahl von Ansatzmöglichkeiten, durch gezielte positive Beeinflussung die Gesundheit aktiv zu unterstützen. Der Verzehr ausreichender Ballaststoffmengen, unter anderem Präbiotika wie Inulin, ist einer der besten Möglichkeiten die Darmgesundheit regelmäßig und einfach durch die Ernährung zu fördern.

Ballaststoffverträglichkeit

Wie eingangs dargestellt, sind die gesundheitsfördernden Eigenschaften von Inulin und Oligofruktose bereits bei täglicher Aufnahme von 5–8 g (je nach Produkt und Wirkung) nachgewiesen. Um entsprechende Empfehlungen machen zu können, wie durch Aufnahme dieser Ballaststoffe die beste gesundheitliche Unterstützung erreicht werden kann, müssen individuelle Unterschiede der Ballaststoffverträglichkeit berücksichtigt werden. Für Inulin und Oligofruktose wurden deshalb umfassende Verträglichkeitsstudien durchgeführt, die zeigen, dass der Verzehr einer Portionseinheit von 4–5 g für einen nicht-adaptierten Verbraucher kein Problem darstellt und eine höhere Tagesverzehrsmenge ebenfalls unproblematisch ist [49]. Bei sensiblen und hochsensiblen Personen können aber Faktoren auftreten, die die Verträglichkeit beeinflussen. Hierzu gehören die Lebensmittelmatrix, der Inulin- bzw. Oligofruktosetyp und die vorangegangene Adaptation des Verbrauchers. Des Weiteren ist der Verzehr bereits geringer Mengen dieser Inhaltsstoffe für Personen mit Fruktoseintoleranz problematisch. Es sollte, wie bei jedem Lebensmittel, im Einzelfall entschieden werden, ob der Verzehr der Lebensmittel mit diesen Inhaltsstoffen insgesamt bekömmlich und erwünscht ist.

Eine der Hauptnebenwirkungen,

die beim Verzehr von Inulin und Oligofruktose auftreten, ist die Flatulenz, die im Rahmen der Verträglichkeitsprüfungen mit berücksichtigt wird und nach Adaptierung vermindert oder nicht mehr vorhanden ist. Sollten schwerwiegendere Einzelbefunde zu gesundheitlich negativen Eigenschaften auftreten wie z. B. die oben diskutierten Befunde einer Arbeitsgruppe zur Kolontumoren an APC^{MIN} Mäusen, so werden diese von der BENE0-Kommission eingehend geprüft und durch Anregung neuer, in die Tiefe gehender Untersuchungen in der Gesamtbewertung berücksichtigt. Nach Vorliegen der Auswertungen werden diese in Diskussionsforen bzw. in weiterführenden Übersichtsartikeln dargestellt und hinsichtlich ihrer Relevanz und der Qualität der Untersuchungen kritisch diskutiert [13].

Präbiotische Lebensmittel – Gesundheitsnutzen oder Marketing-Gag?

Die ernährungsphysiologischen Eigenschaften von Inulin und Oligofruktose ermöglichen der Ernährungsindustrie die Entwicklung von Lebensmitteln mit einer ausgewogenen Nährstoffzusammensetzung und einem nachweisbaren gesundheitsfördernden Zusatznutzen. Die präbiotischen Substanzen fördern die Gesundheit des Verdauungssystems und bewirken dadurch eine Vielzahl von Sekundäreffekten, die für die Gesundheit von Bedeutung sind. Sie können einer breiten Palette von alltäglichen Lebensmitteln und Getränken zugesetzt werden und auf diese Weise im Rahmen einer ausgewogenen Ernährung einen wertvollen Beitrag zur Unterstützung der Darmgesundheit leisten. Durch die intensiven internationalen Forschungsarbeiten sind positive Eigenschaften von Inulin und Oligofruktose durch Humanstudien gut belegt. Diese pflanzlichen präbiotischen Ballaststoffe stellen somit sehr gut erforschte funktionelle Zutaten dar. Die bereits aus Humanstudien vorliegenden Daten lassen verschiedene gesundheitsbezogene Aussagen zu Ballaststoffcharakter, präbiotischer Wirkung sowie zur Verbesserung der Calciumaufnahme zu.

Literatur

1. Roberfroid MB. Introducing inulin-type fructans. British Journal of Nutrition. Volume 93 Supplement 1 April 2005, Br J Nutr 93 (2005) S13–S25
2. Delzenne N et al. Effect of fermentable fructooligosaccharides on energy and nutrients

absorption in the rat. Life Sciences 57 (1995) 1579–1587

3. Roberfroid MB et al. Dietary chicory inulin increases whole-body bone mineral density in growing male rats. J Nutr 132 (2002) 3599–3602
4. Scholz-Ahrens K et al. Effect of oligofruktose or dietary calcium on repeated calcium and phosphorus balances, bone mineralization and trabecular structure in ovariectomized rats., Br J Nutr 88 (2002) 365–377
5. Van den Heuvel E et al. Oligofruktose stimulates calcium absorption in adolescents, Am J Clin Nutr 35 (1999) 525–552
6. Coudray C et al. Effect of soluble or partly soluble dietary fibres supplementation on absorption and balance of calcium, magnesium, iron and zinc in healthy young men, Europ J Clin Nutr 51 (1997) 375–380
7. Griffin IJ et al. Non-digestible oligosaccharides and calcium absorption in girls with adequate calcium intakes., Br J Nutr 87 Suppl 2 (2002) S187–S191
8. Griffin IJ et al. Enriched chicory inulin increases calcium absorption mainly in girls with lower calcium absorption., Nutrition Res 23 (2003) 909
9. Abrams SA et al. A combination of prebiotic short- and long-chain inulin-type fructans enhances calcium absorption and bone mineralization in young adolescents., Am J Clin Nutr 82 (2005) 471–476
10. Roberfroid MB et al. The Bifidogenic nature of chicory inulin and its hydrolysis products, J Nutr 128 (1998) 11–19
11. World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: A Global Perspective, American Institute for Cancer Research, Washington DC, 1997
12. Potter JD. Colorectal cancer: Molecules and populations, J Natl Cancer Inst 91 (1999) 916–932
13. Pool-Zobel BL. Inulin-type fructans and reduction in colon cancer risk: Review of experimental and human data, Br J Nutr 93 (2005) S73–S90
14. Cummings JH, Englyst HN. Fermentation in the human large intestine and the available substrates, Am J Clin Nutr 45 (1987) 1243–1255
15. Pool-Zobel BL, Gleis M. Experimental approaches to assess dietary fibre-mediated mechanisms of chemoprotection: In vitro studies with human colon cells in culture (Mini Review), Cancer Prevention Research 11 (2006) 151–161
16. Beyer-Sehlmeyer G et al. Butyrate is only one of several growth inhibitors produced during gut flora-mediated fermentation of dietary fibre sources, Br J Nutr 90 (2003) 1057–1070
17. Kiefer J et al. Mixtures of short chain fatty acids (SCFA), composed according to physiologically available concentrations in the gut lumen, modulate histone acetylation in human HT29 colon cancer cells, Br J Nutr (2006) in press
18. Ragione FD et al. Genes modulated by histone acetylation as new effectors of butyrate activity, FEBS Letters 499 (2001) 199–204
19. Marks PA et al. Histone deacetylase inhibitors: inducers of differentiation or apoptosis of transformed cells, J Natl Cancer Inst 92 (2000) 1210–1216
20. Marks PA et al. Histone deacetylases and cancer: causes and therapies, Nat Rev Cancer 1 (2001) 194–202
21. Hague A et al. Apoptosis in colorectal tumour cells: Induction by the short chain fatty acids butyrate, propionate and acetate and by the

- bile salt deoxycholate, *Int J Cancer* 60 (1995) 400–406
22. *Hague A, Paraskeva C.* The short-chain fatty acid butyrate induces apoptosis in colorectal tumour cell lines, *European Journal of Cancer Prevention* 4 (1995) 359–364
 23. *Commane DM et al.* Effects of fermentation products of pro- and prebiotics on an in vitro model of the colon. *Nutrition and Cancer* 51 (2005) 102–109
 24. *Pool-Zobel BL et al.* Butyrate may enhance toxicological defence in primary, adenoma and tumour human colon cells by favourably modulating expression of glutathione S-transferases genes, *Carcinogenesis* 26 (2005) 1064–1076
 25. *Ebert MN et al.* Butyrate-induces glutathione S-transferase in human colon cells and protects from genetic damage by 4-hydroxynonenal, *Nutr Canc* 41 (2001) 156–164
 26. *Ebert MN et al.* Expression of glutathione S-transferases (GST) in human colon cells and inducibility of GSTM2 by butyrate, *Carcinogenesis* 24 (2003) 1637–1644
 27. *Knoll N et al.* Genotoxicity of 4-hydroxy-2-nonenal in human colon tumour cells is associated with cellular levels of glutathione and the modulation of glutathione S-transferase A4-4 expression by butyrate, *Toxicol Sci* 86 (2005) 27–35
 28. *Sauer J et al.* Physiological concentrations of butyrate favourably modulate genes of oxidative and metabolic stress in primary human colon cells, *J Nutr Biochem* (2007) accepted
 29. *Klinder A et al.* Gut fermentation products of inulin-derived prebiotics inhibit markers of tumour progression in human colon tumour cells, *International Journal of Cancer Prevention* 1 (2004) 19–32
 30. *Sauer J et al.* Butyrate and complex mixtures of fermentation products of the prebiotic inulin modulate metabolic activity and expression of biotransformation genes in human primary colon cells, *Br J Nutr* (2007) accepted
 31. *Reddy BS et al.* Effect of dietary oligofructose and inulin on colonic preneoplastic aberrant crypt foci inhibition, *Carcinogenesis* 18 (1997) 1371–1374
 32. *Bolognani F et al.* Effect of lactobacilli, bifidobacteria and inulin on the formation of aberrant crypt foci in rats, *European Journal of Nutrition* 40 (2001) 293–300
 33. *Verghese M et al.* Dietary Inulin Suppresses Azoxymethane-Induced Preneoplastic Aberrant Crypt Foci in Mature Fisher 344 Rats, *J Nutr* 132 (2002) 2804–2808
 34. *Verghese M et al.* Dietary Inulin Suppresses Azoxymethane-Induced Aberrant Crypt Foci and Colon Tumors at the Promotion Stage in Young Fisher 344 Rats, *J Nutr* 132 (2002) 2809–2813
 35. *Pierre F et al.* Short chain fructo- oligosaccharides reduce the occurrence of colon tumors and develop gut associated lymphoid tissue in Min mice, *Cancer Res* 57 (1997) 225–228
 36. *Mutanen M et al.* Beef induces and rye bran prevents the formation of intestinal polyps in ApcMin mice: relation to β -catenin and PKC isozymes, *Carcinogenesis* 21 (2000) 1167–1173
 37. *Pajari AM et al.* Promotion of intestinal tumour formation by inulin is associated with an accumulation of β -catenin in MIN mice, *Int J Cancer* 106 (2003) 653–660
 38. *Pool-Zobel BL, C.Cherbut C.* Discussion Forum on “Diets enriched with cereal brans or inulin modulate protein kinase C activity and isozyme expression in rat colonic mucosa” - Comments by Pool-Zobel & Cherbut, *Br J Nutr* 89 (2003) 283–284
 39. *Corpet DE, Pierre E Point.* From Animal Models to Prevention of Colon Cancer. Systematic Review of Chemoprevention in Min Mice and Choice of the Model System, *Canc Epid Biom Prev* 12 (2003) 391–400
 40. *Taper HS et al.* Growth inhibition of transplantable mouse tumors by non-digestible carbohydrates, *Int J Cancer* 72 (1997) 1–4
 41. *Taper HS, Roberfroid MB.* Inhibitory effect of dietary inulin or oligofructose on the development of cancer metastases, *Anticancer Research* 20 (2000) 4291–4294
 42. *Taper HS, Roberfroid MB.* Nontoxic potentiation of cancer chemotherapy by dietary oligofructose or inulin, *Nutr Canc* 38 (2000) 1–5
 43. *Rowland IR et al.* Effect of Bifidobacterium longum and inulin on gut bacterial metabolism and carcinogen-induced aberrant crypt foci in rats, *Carcinogenesis* 19 (1998) 281–285
 44. *Femia AP et al.* Antitumorigenic activity of the prebiotic inulin enriched with oligofructose in combination with the probiotics *Lactobacillus rhamnosus* and *Bifidobacterium lactis* on azoxymethane-induced colon carcinogenesis in rats, *Carcinogenesis* 23 (2002) 1953–1960
 45. *Van Loo J et al.* The SYNCAN project: goals, set-up, first results and settings of the human intervention study, *Br J Nutr* 93 (2005) S91–S98
 46. *Klinder A et al.* Fecal water genotoxicity is predictive of tumor preventive activities by inulin-like oligofructoses, probiotics (*Lactobacillus rhamnosus* and *Bifidobacterium lactis*) and their synbiotic combination, *Nutr Canc* 49 (2004) 144–155
 47. *Hughes R, Rowland IR.* Stimulation of apoptosis by two prebiotic chicory fructans in the rat colon, *Carcinogenesis* 22 (2001) 43–47
 48. *Rafter J et al.* Dietary synbiotic reduces cancer risk factors in polypectomised and colon cancer patients, *Am J Clin Nutr* (2006) in press
 49. *Cousement P.* Inulin and oligofructose: Sae intakes and legal status, *J Nutr* 129 (1999) 14125–14175

Die Autorin:
Professor Dr. Beatrice L. Pool-Zobel



Friedrich-Schiller-Universität Jena
 Institut für Ernährungswissenschaften
 Lehrstuhl für Ernährungstoxikologie
 Dornburger Str. 25
 07743 Jena