

SEMINAR

Wechselbeziehung schon therapeutisch nutzbar?

Mikrobiom beeinflusst Diabetes-Entstehung

L. Schaaf

Mittlerweile gibt es immer mehr Hinweise, dass das Mikrobiom auch bei der Entstehung von Diabetes mellitus eine Rolle spielt. Welche aktuellen und zukünftigen Möglichkeiten sich daraus für die Therapie ergeben, fasst der nachfolgende Beitrag zusammen.

— Der menschliche Gastrointestinaltrakt, insbesondere der Dickdarm, beherbergt eine einzigartige Zusammensetzung aus Mikroorganismen, hauptsächlich Bakterien (sog. Mikrobiota, s. Tab. 1). Die Gesamtheit der Gene wird als Darmmikrobiom bezeichnet.

Bakterien greifen in den Glukosestoffwechsel ein

Durch moderne Sequenzierungs-Techniken ist es in den letzten zehn Jahren gelungen, die Vielfalt der Darmbakte-

rien zu analysieren und auch auf funktioneller Ebene zu charakterisieren. Mittlerweile gilt es als gesichert, dass den Darmmikrobiota auch bei der Entstehung von metabolischen Erkrankungen eine wichtige Rolle zukommt. Insbesondere Bakterien können in den Glukose- und Fettstoffwechsel eingreifen sowie die Funktionalität des Fettgewebes beeinflussen.

Ansatzpunkt für eine künftige therapeutische Nutzung dieser Wechselbeziehung kann u. a. der Einsatz von Präbio-



Prof. Dr. med. Ludwig Schaaf
Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Suchtmittelmedizin, Klinikum Schwabing, Städt. Klinikum München GmbH; Max-Planck-Inst. für Psychiatrie



Diabetologie für den Hausarzt

Regelmäßiger Sonderteil der MMW-Fortschr. Med., herausgegeben von der Fachkommission Diabetes in Bayern – Landesverband der Deutschen Diabetes-Gesellschaft, Dr. med. Arthur Grünerbel (1. Vorsitzender), München

Redaktion: PD Dr. M. Hummel, Rosenheim (Koordination); Prof. Dr. L. Schaaf, München (wissenschaftliche Leitung)

tika, Probiotika, Antibiotika oder Synbiotika (s. Tab. 1) sein.

Mikrobiom und Diabetes mellitus Typ 2

Meistens ist der Diabetes mellitus Typ 2 mit einem genetischen Risiko, Überernährung und mangelnder Bewegung assoziiert. Allerdings kommt es nicht bei allen Menschen mit Adipositas zu einem Diabetes mellitus Typ 2.

Die Entwicklung einer Insulinresistenz an glukoseabhängigen Organen steht am Anfang der Pathogenese. Sie

Tab. 1 Wichtige Definitionen

Begriff	Definition
Antibiotikum	Antibiotika sind Substanzen, die einen so starken hemmenden Einfluss auf den Stoffwechsel von Mikroorganismen haben, dass sie deren Vermehrung oder ein Weiterleben unterbinden [1].
Mikrobiota	Der Begriff Mikrobiota bezeichnet die Gesamtheit aller Mikroorganismen, beispielsweise des Darms (Darmflora) [2].
Präbiotikum	Als Präbiotikum werden unverdauliche Bestandteile, beispielsweise in Nahrungsmitteln, bezeichnet (z. B. Ballaststoffe), denen eine gesundheitsfördernde Wirkung zugeschrieben wird [1].
Probiotikum	Probiotika sind definiert als lebende Mikroorganismen, die, wenn sie in ausreichender Menge verabreicht werden, einen gesundheitlichen Nutzen für den Wirt haben (können) [1].
Synbiotikum	Ein Synbiotikum besteht aus der Kombination eines Probiotikums mit einem Präbiotikum, die im Idealfall eine synergistische Wirkung entfalten [1].



Bakterien (grün) im Duodenum (Rasterelektronenmikroskop).

© SOUTHAMPTON GENERAL HOSPITAL / SCIENCE PHOTO LIBRARY

Tab. 2 Zusammenhang zwischen Ernährung, Adipositas und intestinalem Mikrobiom

„Western-style diet“	„Western microbiome“
Zuckerreich	Reduzierte Diversität
Fettreich	Reduzierte Bakterienphyla (z. B. Bacteroidetes)
Proteinreich	Reduzierte Bakterienspezies (z. B. Akkermansia muciniphila)
Ballaststoffarm	Gestörte Darmpermeabilität

Mod. nach [6, 7]

führt im weiteren Verlauf zu einer vermehrten Insulinausschüttung bis hin zur Erschöpfung der β -Zellen. Auch Darm, Leber und Gehirn spielen dabei eine wichtige Rolle.

Funktionale Änderungen im intestinalen Mikrobiom sind mit der Entstehung eines Diabetes mellitus Typ 2 assoziiert [3, 4]. Weitere Analysen sprechen dafür, dass eine gesteigerte Produktion verzweigtkettiger Aminosäuren, die mit bestimmten Bakterien (*Prevotella copri*, *Bacteroides vulgatus*) in Zusammenhang stehen, eine Rolle spielen [5].

Ein hoher Prozentsatz der Typ-2-Diabetiker ist adipös. Bei der Entstehung einer Adipositas spielt neben genetischen und anderen Faktoren wahrscheinlich auch die unterschiedliche Zusammensetzung des Mikrobioms eine Rolle (s. Tab. 2). Hieraus ergibt sich ein wichtiger Ansatzpunkt zur Ernährungsumstellung. Die Häufigkeit von *Akkermansia muciniphila* könnte ein diagnostisch interessanter Parameter werden. Allerdings ist dieser Ansatz im klinischen Alltag bisher noch nicht einsetzbar.

Diabetes mellitus Typ 1 verhindern?

Neben den oben geschilderten Wirkungen beeinflusst das Mikrobiom auch lokale und systemische pro- und anti-inflammatorische Immunprozesse [8].

Beim Diabetes mellitus Typ 1 ist die Destruktion der β -Zellen auch durch Veränderungen des Mikrobioms, insbesondere durch eine niedrigere Diversität der Mikroorganismen charakterisiert [9]. Kohorten-Studien von genetisch determinierten Risikopatienten zeigten einen Zusammenhang zwischen klinischem Phänotyp und Mikrobiom-Veränderungen in der Kindheit [10].

Außerdem sind die ersten drei Lebensjahre entscheidend. In einer Kohorten-Studie wurde nachgewiesen, dass bereits vor dem Auftreten der Diabetes-spezifischen Autoantikörper das Verhältnis Bacteroidetes zu Firmicutes und die Diversität des Darmmikrobioms abnahm [11]. Durchaus denkbar ist, dass auch der Geburtsweg (Kaiserschnitt vs. vaginale Entbindung) und die Ernährung in den ersten Lebensmonaten (Stillen vs. Flaschnahrung) die Zusammensetzung des Darmmikrobioms beeinflussen [12, 13].

„Bakteriotherapie“ – ein zukünftiger Ansatzpunkt

Es besteht die Möglichkeit, eine bakterielle Dysfunktion oder eine potenziell schädigende Besiedelung gezielt mit einer individuellen Modulation des Mikrobioms (Präbiotika, Probiotika, Synbiotika und Antibiotika) zu beeinflussen. Am Weizmann Institute of Science wird im Rahmen des „Personalized Nutrition Projects“ versucht, nach der Messung von Blutglukose-Profilen und der individuellen Reaktion auf eine Mahlzeitbelastung sowie genetischer Testung und Untersuchung des Mikrobioms eine individuelle Diät zu erstellen [14].

Was bringt die Stuhltransplantation?

Eine weitere Methode, das Darmmikrobiom zu beeinflussen, ist die Stuhltransplantation. Bei chronischer *Clostridium difficile*-Diarrhö ist sie eine überlegene Therapiealternative zur Antibiotikagabe [15]. Allerdings fehlen Langzeitstudien zu möglichen Nebenwirkungen. Auch bei Diabetes mellitus Typ 2 ist die Datenlage bisher unbefriedigend [16]. Ein grundsätzliches Problem der Stuhltrans-

plantation ist jedoch die bisher eingeschränkte Akzeptanz.

Ausblick

Eine weitere interessante Möglichkeit wurde kürzlich publiziert: Mikroverkapselte Nikotinsäure mit verzögerter Freisetzung verbesserte die Insulinsensitivität infolge einer veränderten Mikrobiom-Zusammensetzung (Zunahme von Bacteroidetes) [17].

→ **Literatur:** springermedizin.de/mmw

→ **Title and Keywords:** Diabetes mellitus and microbiome: How do you advise your patients?

Microbiome / microbiota / diabetes mellitus type 1 and 2 / antibiotics / prebiotics / probiotics / synbiotics / obesity / dysbiosis

→ **Anschrift des Verfassers:**

Prof. Dr. med. Ludwig Schaaf
 Max-Planck-Institut für Psychiatrie
 Arbeitsgruppe Innere Medizin,
 Endokrinologie und Klinische Chemie
 Städtisches Klinikum München GmbH
 Klinikum Schwabing
 Klinik für Endokrinologie, Diabetologie
 und Suchtmedizin
 Kölner Platz 1, D-80804 München
 E-Mail: schaaf@psych.mpg.de

FAZIT FÜR DIE PRAXIS

1. Die wechselseitige Beeinflussung von intestinalem Mikrobiom und metabolischen Erkrankungen, insbesondere von Erkrankungen des Glukosestoffwechsels, ist mittlerweile relativ gut belegt.
2. Versuche einer direkten medikamentösen Beeinflussung im Sinne einer personalisierten Medizin befinden sich noch im experimentellen Stadium.
3. Das Mikrobiom kann durch einfache Maßnahmen, z. B. fettreduzierte, ballaststoffreiche und abwechslungsreiche Kost bei Diabetes mellitus Typ 2 beeinflusst werden.
4. Bei Diabetes mellitus Typ 1 steht aktuell noch die Prävention im Vordergrund: Bevorzugung einer vaginalen Entbindung bzw. von Stillen in den ersten Lebensmonaten.

Literatur

1. DocCheck-Flexikon, recherchiert am 16.04.2018
2. Urs Jenal: Der Mensch und seine Mikroorganismen. Interaktionen zwischen Krankheit und Wohlbefinden. (Wieviel Mensch ist ein Mensch?) Autor am Biozentrum der Universität Basel.
3. Karlsson F. H., Tremaroli V., Nookaew I. et al (2013) Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature* 498: 99–103
4. Qin J, Li Y, Cai Z et al (2012) A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature* 490: 55–60
5. Pedersen H. K., Gudmundsdottir V., Nielsen H. B. et al (2016) Human gut microbes impact host serum metabolome and insulin sensitivity. *Nature* 535: 376–381
6. Bischoff S. C., Boirie Y., Cederholm T. et al (2016) Towards a multidisciplinary approach to understand and manage obesity and related diseases. *Clin Nutr.* doi: 10.1016/j.clnu.2016.11.007
7. Sun J., Buys N. J. (2016) Glucose- and glycaemic factor-lowering effects of probiotics on diabetes: A meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Br J Nutr* 115: 1167–1177
8. Bischoff, S. C. (2017) Intestinales Mikrobiom und metabolische Erkrankungen. *Internist* 58: 441–448
9. Kostic A. D., Gevers D., Siljander H. et al (2015) The dynamics of the human infant gut microbiome in development and in progression towards type 1 diabetes. *Cell Host Microbe* 17: 260–273. doi:10.1016/j.chom.2015.01.001.The
10. Kimpimäki T., Kupila A., Hämäläinen A. M. et al (2001) The first signs of β -cell autoimmunity appear in infancy in genetically susceptible children from the general population: the Finnish type 1 diabetes prediction and prevention study. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 4782–4788. doi:10.1210/jc.86.10.4782
11. Matamoros S., Gras-Leguen C., Le Vacon F. et al (2013) Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health. *Trends Microbiol* 21: 167–173. doi:10.1016/j.tim.2012.12.001
12. Dominguez-Bello M. G., Costello E. K., Contreras M. et al (2010) Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci USA* 107: 11971–11975. doi:10.1073/pnas.1002601107
13. Elenberg Y., Shaoul R. (2014) The role of infant nutrition in the prevention of future disease. *Front Pediatr* 2: 73. doi:10.3389/fped.2014.00073
14. Zeevi D., Korem T., Zmora N. et al (2015) Personalized Nutrition by Prediction of Glycemic Responses. *Cell* 163, 1079–1094
15. Liebhardt E., Seufferlein T., Wagner M. (2016) Stuhltransplantation bei Clostridium-difficile-Infektion. Therapieoptionen bei Therapieversagen und Rezidiven einer Clostridium-difficile-Infektion. *Arzneimitteltherapie* 34: 285–91
16. Vrieze A. et al (2012) Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology* 143: 913–916. e7
17. Fangmann D., Theismann E.-M., Türk K. et al. (2018) Targeted microbiome intervention by microencapsulated delayed-release niacin beneficially Affects Insulin Sensitivity in Humans. *Diab. Care* 41: 398-405