

# Einfluss auf Adipositas und Diabetes

Eine möglichst vielseitige Ernährung ist wichtig, um ein gesundes, diverses Darmmikrobiom zu erhalten, das die metabolische Gesundheit unterstützt.

**S**owohl Adipositas als auch Typ-2-Diabetes sind multifaktorielle Erkrankungen und beruhen auf einem engen Zusammenwirken von **genetischer Prädisposition** und einer **Reihe von Umwelteinflüssen**. Eine zentrale Rolle als „Umweltfaktor“ in der Entstehung dieser Erkrankungen spielt die Ernährung. In den letzten Jahren hat sich gezeigt, dass eine unausgewogene Ernährung nicht nur zur Aufnahme von überschüssigen Kalorien führen kann, sondern auch einen dramatischen Einfluss auf die Mikroorganismen, die den menschlichen Gastrointestinaltrakt besiedeln, hat.

Durch eine **systematische Untersuchung des Darmmikrobioms** – der Gesamtheit der im Darm lebenden Mikroorganismen – mittels DNA-Sequenzierung und bioinformatischen Methoden, konnte mittlerweile in einer Vielzahl von Studien der enge Zusammenhang zwischen Veränderungen in den Darmmikrobiota und der Entstehung unterschiedlichster Erkrankungen hergestellt werden; dazu gehören auch Adipositas und Typ-2-Diabetes (1). Die Darmmikrobiota stellen ein komplexes Ökosystem aus einer Vielzahl von hauptsächlich Bakterien, aber auch Archaeen und Viren mit einer Masse von rund 1,5 kg und einer enormen Diversität dar (1).

## Herausforderungen für das funktionelle Verständnis

Bis dato wurden mehr als 1 000 Bakterienarten beschrieben, wovon lediglich **circa 160** ein zwischen Individuen erkennbares **Kernmikrobiom** bilden (2–4). Das kombinierte Genom dieser über 1 000 Mikrobiota übersteigt dabei das menschliche Genom um das rund 100-fache (2). Diese **hohe Diversität und Komplexität** des Mikrobioms und die Tatsache, dass **nur ein Bruchteil** der Mikrobiota außerhalb des Körpers **kultiviert werden können**, stellen nach wie vor eine der größten Herausforderungen für ein funktionelles Verständnis des Darmmikrobioms dar. Trotzdem gelang es in mehreren klinischen Studien, sowohl bei Adipositas als auch Typ-2-Diabetes, spezifische Signaturen der Mikrobiota oder ihrer Metaboliten zu identifizieren, welche zumindest die Basis für weiterführende funktionelle Analysen darstellen können (4–7). Hierbei ist jedoch zu beachten, dass die **Zusammensetzung des Mikrobioms** zwischen

Individuen sehr stark **von Alter, Geschlecht und Ethnizität abhängt**, was eine Übertragung dieser Studienergebnisse auf eine breite Population bedeutend erschwert.

## Darmmikrobiota haben Potenzial, das Körpergewicht zu regulieren

Untersuchungen an keimfreien Mäusen zeigten, dass es bei Abwesenheit von Darmmikrobiota zu einer geringeren Gewichtszunahme im Vergleich zu konventionell mit Bakterien kolonisierten Mäusen kommt, wenn diese Mäuse hoch-fetthaltiges Futter erhalten (8). Darauf aufbauend wurden **intestinale Mikrobiota** aus Zwillingen, die sich in Bezug auf Adipositas unterschieden, **in keimfreie Mäuse transplantiert** (9). Selbst bei Fütterung einer Diät, die reich an pflanzlichen Bestandteilen war und einen geringen Fettanteil hatte, nahmen Mäuse, welche die Mikrobiota von adipösen Zwillingen erhielten, stärker an Gewicht zu als Mäuse, die Mikrobiota der schlanken Zwillinge erhalten hatten. Dadurch konnte gezeigt werden, dass Veränderungen in den **Darmmikrobiota** nicht nur die Konsequenz der Adipositas sind, sondern umgekehrt auch **maßgeblich an der Regulierung der Gewichtszunahme beteiligt sind** (9).

Dennoch muss die Übertragbarkeit dieser Experimente auf den Menschen mit Vorsicht gesehen werden, da in der gleichen Studie auch gezeigt werden konnte, dass die Vergesellschaftung von Mäusen mit „dicken“ und „dünnen“ Mikrobiota dazu führt, dass die „dicken“ Mäuse Mikrobiota der „Dünnen“ annahmen, so die Diversität ihrer Mikrobiota steigern konnten und weniger an Gewicht zunahmten. Dies legt nahe, dass die Darmmikrobiota grundsätzlich das Potenzial haben, das Körpergewicht zu regulieren, die tatsächlichen Effekte jedoch sehr stark von komplexen Umweltbedingungen abhängen.

Grundsätzlich hat es sich etabliert, dass Diversität der Mikrobiota von großer Bedeutung für ein „gesundes“ Darmmikrobiom ist, und dass nicht unbedingt Änderungen in einzelnen Bakterienarten, sondern vielmehr **Verschiebungen der Verhältnisse von Bakterienstämmen zueinander** gemeinsam mit pathologischen Veränderungen auftreten (1).

Beispielsweise ist bei **Gewichtszunahme** sehr stark ein **erhöhtes Auftreten von Firmicutes** im

Vergleich zu Bacteroides, welche zusammen rund 90 Prozent der bekannten Bakterienarten in sich vereinen, zu beobachten (1, 4). Funktionell spiegelt sich dies wiederum in einer Verschiebung der Produktion von kurzkettigen Fettsäuren wider, wobei bei Übergewichtigen vermehrt Propionat gebildet wird, während bei schlanken Probanden Butyrat überwiegt (10). Darüber hinausgehend hat eine Vielzahl von Studien einzelne Bakterienarten identifiziert, welche mit unterschiedlichen Faktoren, wie Körpergewicht, Blutzucker aber auch unterschiedlichen Entzündungsparametern, korrelieren, darunter zum Beispiel *Akkermansia muciniphila*, *Lactobacillus gasseri* und *Faecalibacterium prausnitzii* (1).

Die Interpretation dieser Ergebnisse wird jedoch erschwert, da einzelne Bakterienarten nicht isoliert, sondern stets als Teil eines Ökosystems betrachtet werden müssen, in dem **Veränderungen in einer Bakterienart das gesamte Ökosystem verändern** und dadurch auch die Abundanz anderer Bakterienarten beeinflussen. Aus diesem Grund wurde der Begriff der **Enterotypen** eingeführt, welche als Gruppen von Bakterien zu verstehen sind, die **gemeinsam mit definierten metabolischen Phänotypen korrelieren**, beziehungsweise diese direkt beeinflussen.

### Funktionales Netzwerk anstatt phylogenetischer Stammbaum

Diese neue Betrachtungsweise ist wegen der steigenden Zahl der Genomsequenzierungsdaten unterschiedlicher Mikrobiome sinnvoll, da hier nicht mehr die taxonomische Einordnung in Bakterienarten, Stämme etc. im Vordergrund steht, sondern vielmehr eine **funktionelle Gruppierung anhand gemeinsamer oder komplementärer Genfunktionen**. Bei diesem an Popularität gewinnendem Ansatz steht demnach ein funktionales Netzwerk im Vordergrund, anstatt des phylogenetischen Stammbaumes.

Unabhängig von dieser Betrachtungsweise kann ein möglichst diverses Darmmikrobiom die metabolische Gesundheit des Wirts positiv beeinflussen und stellt so einen attraktiven therapeutischen Ansatz beim metabolischen Syndrom dar.

Die initiale **Kolonisierung des Darmes** findet bereits während der Geburt durch Bakterien der Mutter statt und erreicht ein **stabiles Gleichgewicht ab etwa dem 3. Lebensjahr** (11, 12). Im Alter nimmt die Stabilität des Mikrobioms bedingt durch Medikamenteneinnahme und weitere Umweltfaktoren wieder ab (13).

Die normale Besiedelung des Darms, aber auch der Haut und des Mundraums, findet während und nach der Geburt durch vaginale Mikrobiota der Mutter statt und unterscheidet sich bei einer Geburt mittels Sectio, da hier hauptsächlich eine Kolonisierung durch mütterliche Hautbakterien stattfindet, was zu einer reduzierten Vielfalt des initialen Mikrobioms führt. Interessanterweise ist diese **reduzierte Vielfalt** mit einem **erhöhten Risiko zur Entwicklung der Adipositas** assoziiert (14).



Die genauen Gründe für diesen Zusammenhang mit krankhaftem Übergewicht, das sehr viel später im Leben der Kinder auftritt, sind jedoch noch nicht ausreichend erforscht. In einer kürzlich erschienenen Studie konnte allerdings gezeigt werden, dass eine Exposition der durch Sectio geborenen Kinder mit vaginaler Flüssigkeit der Mutter ausreicht, um ein Mikrobiom ähnlich der vaginal geborenen Kinder zu etablieren (15). Es wird demnach sehr aufschlussreich sein zu sehen, ob diese Exposition langfristige positive Konsequenzen mit sich zieht.

Zusätzlich zu der Art der Geburt prägen auch Faktoren wie die **Genetik des Kindes, Stillen versus Flaschennahrung** und der **Einsatz von Antibiotika** eine wichtige Rolle in der initialen Entwicklung der Diversität des Darmmikrobioms (1, 4, 14, 16). Darüber hinaus wirkt sich die Art der Ernährung nicht nur in den ersten Lebensjahren auf die Zusammensetzung des Mikrobioms aus, sondern übt lebenslang einen ständigen, starken Selektionsdruck auf die Darmbakterien aus. Eine **Nahrungsumstellung** bei Erwachsenen kann **innerhalb von drei Tagen zu messbaren Veränderungen der Darmmikrobiota** führen, welche kurzfristig reversibel sind (17).

Wird über längere Zeit jedoch auf die Zufuhr gewisser Nähr- oder Ballaststoffe verzichtet, kommt es zu nicht reversiblen Veränderungen der Darmmikrobiota (18). Aus diesem Grund sollte auch bedacht werden, dass die Reduktion von Zucker und Stärke bei der **Behandlung von Diabetikern** eventuell durch den **Zusatz von unverdaulichen Kohlenhydraten** begleitet werden sollte, um einer Reduktion der mikrobiellen Diversität entgegenzuwirken.



Foto: Fotolia Proby Websters

Im Allgemeinen ist die **Diversität der Darmmikrobiota bei Vegetariern höher** als bei Mischköstlern – obwohl der Verzicht auf tierische Nährstoffe auch zu einer selektiven Reduktion einzelner Mikrobiota führen kann. Unabhängig von der Art der Ernährung ist es in den letzten 50 Jahren zu einer starken **Reduktion der Vielfalt der Lebensmittel** gekommen (19), was interessanterweise **mit dem starken Anstieg und Adipositas und Typ-2-Diabetes korreliert**. Eine möglichst vielseitige Ernährung ist also auch wichtig, um ein gesundes, diverses Darmmikrobiom zu erhalten, das die metabolische Gesundheit unterstützt.

Der Einsatz von **Stuhltransplantationen** zur Therapie unterschiedlicher Erkrankungen liegt schon mehr als 1 000 Jahre zurück und hatte seinen Ursprung in China. Heute wird diese bei *Clostridium difficile*-Infektionen eingesetzt (20), wobei auch hier noch eine ausreichend getestete, standardisierte Anwendung entwickelt werden muss.

### Fazit

- Vor allem durch die technischen Entwicklungen hinsichtlich Genomsequenzierung und der Bioinformatik beginnen wir nun endlich, das komplexe

Ökosystem des intestinalen Mikrobioms zu verstehen.

- Die Auswirkungen des Darmmikrobioms sind bei weitem nicht auf den Gastrointestinaltrakt beschränkt, sondern ein wichtiger Bestandteil der Regulation des Gesamtorganismus.
- In welchem Umfang spezifische Enterotypen zur Bekämpfung der Adipositas oder des Typ-2-Diabetes eingesetzt werden können und inwieweit diese besser beziehungsweise längerfristig wirksam sind als bereits verfügbare Probiotika im Kontext dieser metabolischen Erkrankungen, ist noch zu beweisen.
- Die bereits bekannten Einflüsse des Mikrobioms auf Adipositas und Diabetes zeigen jedoch, in welchem großem Umfang das Zusammenspiel aus Genetik und Umwelteinflüssen unsere Gesundheit beeinflusst. ■

DOI: 10.3238/PersDia.2016.04.29.08

**Dr. Julia S. Schlehe**

Gene Center and Graduate School for Quantitative Biosciences  
Munich, Ludwig-Maximilians-University

**Dr. Siegfried Ussar**

JRG Adipocytes and Metabolism, Institute for Diabetes and Obesity,  
Helmholtz Diabetes Center at Helmholtz Zentrum München  
German Center for Diabetes Research (DZD)

**Interessenkonflikt:** Es liegen keine Interessenkonflikte vor.

**Literatur im Internet:**  
[www.aerzteblatt.de/lit1716](http://www.aerzteblatt.de/lit1716)

## PRÄVENTIONSPREIS

# Wem nutzt Lebensstilintervention?

Warum Diabetesprävention einigen Menschen schwerer fällt als anderen, zeigt eine Studie des Tübinger Diabetologen Prof. Dr. med. Norbert Stefan, für die er den Präventionspreis 2016 der Deutschen Stiftung Innere Medizin (DSIM) und der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin e. V. (DGIM) erhalten hat.

Die prämierte Arbeit hinterfragt, warum sich eine drohende Diabeteserkrankung nicht immer wirksam verhindern lässt. Denn das Tübinger Lebensstil-Interventionsprogramm TULIP hat sich bei vielen Menschen mit erhöhtem Diabetesrisiko als erfolgreich erwiesen. Gewichtsverlust senkt das Risiko, tatsächlich zu erkranken. Doch bei etwa 40 Prozent der Studienteilnehmer bessern sich trotz Abnahme von Körpergewicht und Fettmasse die Blutzuckerwerte nicht.

Der Tübinger Diabetologe zeigte, dass diese Teilnehmer schon vor Beginn der Studie eine Fettleber

hatten. Sie sezernierten deshalb das blutzuckersenkende Hormon Insulin in geringerem Maße. Damit war die Chance, unter Diät normale Blutzuckerwerte zu erreichen, um das 4,5-fache geringer. Aus diesen Befunden leitet Stefan ab, dass Menschen mit einer Insulinsekretionsstörung oder einer Fettleber eine intensivere Lebensstiländerung brauchen, um einen Diabetes zu verhindern.

„Nun untersuchen wir in der bundesweiten Prädiabetes Lebensstil Interventionsstudie (PLIS) gemeinsam mit allen Partnern des Deutschen Zentrums für Diabetesforschung, ob Prädiabetiker, die zur Hochrisikogruppe zählen, von einer besonders intensiven Lebensstilintervention profitieren“, erklärt Stefan bei der Preisverleihung in Mannheim. **EB**

Stefan N, Staiger H, Wagner R, et al.: A high-risk phenotype associates with reduced improvement in glycaemia during a lifestyle intervention in prediabetes. *Diabetologia* 2015; 58: 2877–84.  
[www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26404062](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26404062)

# Einfluss auf Adipositas und Diabetes

Eine möglichst vielseitige Ernährung ist wichtig, um ein gesundes, diverses Darmmikrobiom zu erhalten, das die metabolische Gesundheit unterstützt.

## LITERATUR

- Patterson E, Ryan PM, Cryan JF, Dinan TG, Ross RP, Fitzgerald GF, Stanton C: Gut microbiota, obesity and diabetes. *Postgrad Med J* 2016; pii: postgradmedj-2015-133285.
- Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, et al.: A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010; 464: 59–65.
- Lepage P, Leclerc MC, Joossens M, Mondot S, Blottiere HM, Raes J, Ehrlich D, Dore J: A metagenomic insight into our gut's microbiome. *Gut* 2013; 62: 146–58.
- Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, Cantarel BL, Duncan A, et al.: A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature* 2009; 457: 480–4.
- Karlsson FH, Tremaroli V, Nookaew I, Bergstrom G, Behre CJ, Fagerberg B, Nielsen J, Backhed F: Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature* 2013; 498: 99–103.
- Amar J, Serino M, Lange C, Chabo C, Iacovoni J, et al., Group DESIRS: Involvement of tissue bacteria in the onset of diabetes in humans: evidence for a concept. *Diabetologia* 2011; 54: 3055–61.
- Palau-Rodriguez M, Tulipani S, Isabel Queipo-Ortuno M, Uрпи-Sarda M, Tinahones FJ, Andres-Lacueva C: Metabolomic insights into the intricate gut microbial-host interaction in the development of obesity and type 2 diabetes. *Frontiers in microbiology* 2015; 6: 1151.
- Backhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, Semenkovich CF, Gordon JL: The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 15718–23.
- Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Cheng J, Duncan AE, et al.: Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science* 2013; 341: 1241214.
- Schwartz A, Taras D, Schafer K, Beijer S, Bos NA, Donus C, Hardt PD: Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity* 2010; 18: 190–5.
- Wopereis H, Oozeer R, Knipping K, Belzer C, Knol J: The first thousand days – intestinal microbiology of early life: establishing a symbiosis. *Pediatric allergy and immunology: official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology* 2014; 25: 428–38.
- Koenig JE, Spor A, Scalfone N, Fricker AD, Stombaugh J, Knight R, Angenent LT, Ley RE: Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108 Suppl 1: 4578–85.
- Salazar N, Arbolea S, Valdes L, Stanton C, Ross P, Ruiz L, Gueimonde M, de Los Reyes-Gavilan CG: The human intestinal microbiome at extreme ages of life. Dietary intervention as a way to counteract alterations. *Frontiers in genetics* 2014; 5: 406.
- Mueller NT, Whyatt R, Hoepner L, Oberfield S, Dominguez-Bello MG, Widen EM, Hassoun A, Perera F, Rundle A: Prenatal exposure to antibiotics, cesarean section and risk of childhood obesity. *Int J Obes (Lond)* 2015; 39: 665–70.
- Dominguez-Bello MG, De Jesus-Laboy KM, Shen N, Cox LM, Amir A, Gonzalez A, Bokulich NA, Song SJ, Hoashi M, Rivera-Vinas JI, Mendez K, Knight R, Clemente JC: Partial restoration of the microbiota of cesarean-born infants via vaginal microbial transfer. *Nat Med* 2016; DOI: 10.1038/nm.4039. [Epub ahead of print].
- Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, et al.: Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature* 2012; 486: 222–7.
- Carmody RN, Gerber GK, Luevano JM, Jr., Gatti DM, Simes L, Svenson KL, Turnbaugh PJ: Diet dominates host genotype in shaping the murine gut microbiota. *Cell Host Microbe* 2015; 17: 72–84.
- Sonnenburg ED, Smits SA, Tikhonov M, Higginbottom SK, Wingreen NS, Sonnenburg JL: Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations. *Nature* 2016; 529: 212–5.
- Khoury CK, Bjorkman AD, Dempewolf H, Ramirez-Villegas J, Guarino L, Jarvis A, Rieseberg LH, Struik PC: Increasing homogeneity in global food supplies and the implications for food security. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111: 4001–6.
- Bowman KA, Broussard EK, Surawicz CM: Fecal microbiota transplantation: current clinical efficacy and future prospects. *Clin Exp Gastroenterol* 2015; 8: 285–91.