

„MicrObesity“ – Darm-Mikrobiom und metabolische Erkrankungen

Human gut microbiome viewed across age and geography.

Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, et al.

Nature 2012; 486:222-7

Center for Genome Sciences and Systems Biology, Washington University School of Medicine, St Louis, Missouri 63108, USA.

Das Darm-Mikrobiom und seine Zusammensetzung entwickelt sich im Menschen von Geburt an und ist dabei abhängig vom Wirts-Genom, von Ernährung und anderen Lifestyle-Faktoren (z. B. Hygienebedingungen und Medikamenteneinnahme).

Darüber hinaus stellen die gesamten unsymbiotisch besiedelnden Mikroben einen zusätzlichen Genpool dar, der unser humanes Genom um etwa das 150-fache („third genome“ – neben dem nuklearen und mitochondrialen) und um Stoffwechselforgänge erweitert, die unser eigener Metabolismus nicht oder nur bedingt leistet (*Jia W; Nat Rev Drug Discov 2008; 7:123*) und etwa das Zehnfache unserer eigenen Zellzahl beträgt (*Ley RE; Cell 2006; 124:837; Qin J; Nature 2010; 464:59*).

Die physiologische Funktion des Darm-Mikrobioms beinhaltet unter anderem die Bildung von (sekundären) Gallensäuren, Cholinmetaboliten, kurzkettigen Fettsäuren (SCFAs) aus komplexen Kohlenhydraten und von Vitaminen (K, Cobalamin, Biotin, Folsäure, Thiamin, Riboflavin, Pyridoxin) und leistet damit einen wesentlichen Beitrag zur Gesundheit, aber auch zu Erkrankungen (*Nicholson JK; Science 2012; 336:1262; Clemente JC; Cell 2012; 148:1258*).

Deshalb und nicht zuletzt wegen der enormen Oberfläche des Intestinaltraktes und der Zellzahl des Mikrobioms besteht ein massiver Kontakt zu allen

oral aufgenommenen Nahrungsbestandteilen und Xenobiotika (aromatische Stoffe). Damit stellt es einen frühen Kontaktpunkt unserer Umwelt und aller oral zugeführten Stoffe mit unserem Metabolismus dar.

„MicrObesity“

Über die beschriebenen Funktionen hinaus, hilft das Darm-Mikrobiom Energie aus der Nahrung zu extrahieren und damit für den späteren Gebrauch in Geweben zu speichern und hat damit einen wesentlichen Einfluss auf unsere Energiehomöostase (rezente Übersicht z. B. *Tilg H; J Clin Invest 2011; 121:2126*). Diese Funktion ist gut in Mäusen, die ohne Mikroorganismen aufgewachsen sind (germ-free-mice) und dadurch 40% weniger Körperfett aufwiesen, dokumentiert. Wurde denselben, von normalen oder adipösen (ob/ob-Mäuse als ein Leptin defizientes Knock-out-Modell) Mäusen Darmbakterien transferrt, nahmen die Ersteren dramatisch zu, wobei dieser Effekt durch Antibiotikagabe reversibel ist (z. B. *Backhed F; PNAS 2004; 101:15718; Cani PD; Diabetes 2008; 57:1470*).

Dies lässt den Schluss auf eine unterschiedliche Zusammensetzung des Mikrobioms in verschiedenen metabolischen Zuständen zu, der auch mit einer Verschiebung von Bacteroides (anaerob, Gram-negativ) zu Firmicutes (Gram-

positiv) belegt wurde, wobei es sich wahrscheinlich um eine Veränderung der Verarbeitungskapazität zugeführter Nahrung durch die Mikroben handelt (z. B. *Tilg H; J Clin Gastroenterol 2010; 44:16; Murphy EF; Gut 2010; 59:1635; Turnbaugh PJ; J Physiol 2009; 587:4153; Musso G; Curr Opin Lipidol 2010; 21:76; Li M; PNAS 2008; 105:2117*).

Darüber hinaus scheinen Immunrezeptoren (z. B. Toll-like-Rezeptoren (TLR5) (*Vijay-Kumar M; Science 2010; 328:228; Sandoval D; Science 2010; 328:179*) und NOD-like-Rezeptoren mit defekter „Inflammasome“ Bildung (NLRP3/6) und konsekutiv verändertem Interleukin (IL-18)/Tumor-Nekrose-Faktor (TNF)- α -Signalling (*Henao-Mejia J; Nature 2012; 482:179*) eine Rolle zu spielen.

Es konnte also der Effekt eines Adipositas-assoziierten Mikrobioms auf den Metabolismus überzeugend gezeigt werden. Umgekehrt zeigen Diät, Lifestyle- und andere Umgebungsfaktoren Einfluss auf die Zusammensetzung des Mikrobioms, welches sich wiederum auf den Wirts-Metabolismus auswirkt (*Shanahan F; Am J Clin Nutr 2011; 94:1*).

Darm-Mikrobiom in unterschiedlichen Bevölkerungsgruppen und der individuellen Entwicklung

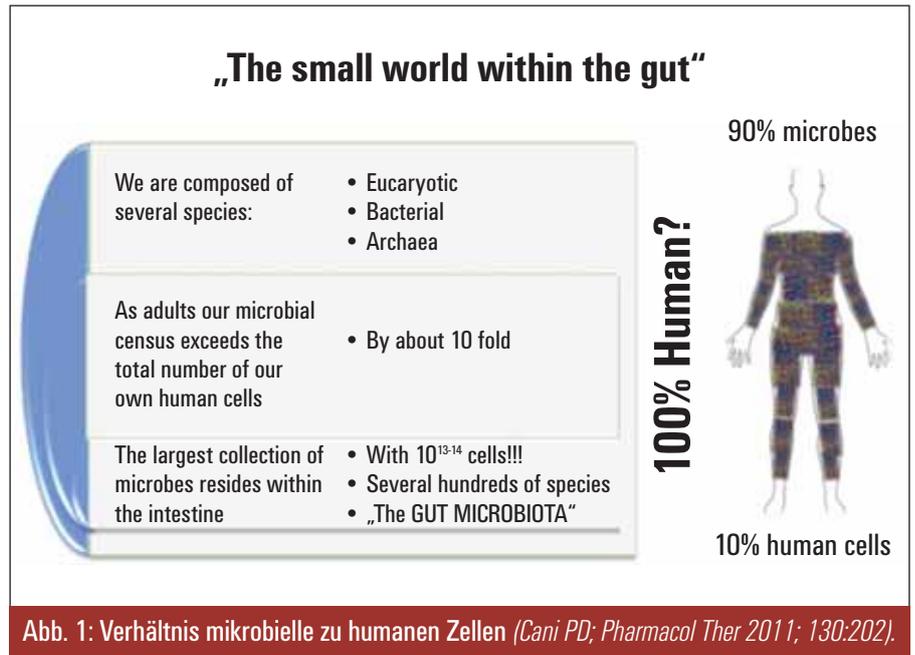
Yatsunenko und Kollegen (*Yatsunenko T; Nature 2012; 486:222*) untersuchten nun die bakterielle Zusammensetzung



[Taxonomie; mittels 16S rRNA Sequenzierung - („wieviel ist von welchen Bakterien vorhanden“), wie auch die Gene dieser Bakterien (Kodierung funktioneller Eigenschaften/Enzyme) mittels Metagenomanalyse - („welche bakteriellen Gene mit welchen Eigenschaften sind vorhanden“)], in gesunden Kindern und deren Eltern der Amazonas-Region Venezuelas, dem ländlichen Malawi (polysaccharidhaltige Diät) und US-Städten (westliche Diät) und damit in geographisch als auch kulturell/diätetisch unterschiedlichen Regionen.

Für die Ernährungswissenschaft bietet diese Arbeit drei wesentliche Erkenntnisse/Implikationen:

- 1) In den ersten drei Lebensjahren konnte eine Entwicklung von einem „Baby-Mikrobiom“ (reich an Bifidobakterien, Lactobacillen, Lactococcus, Streptococcus) in Richtung einer „erwachsenen“ Zusammensetzung (Reduktion von Bifidobakterium longum – entsprechend der zugeführten Nahrung) bestätigt werden. In US-Kindern war Prevotella, bei Erwachsenen Bacteroides als Hinweis auf eine systematische Veränderung durch westliche Diät prädominant (Bacteroides/Prevotella trade-off).
- 2) Baby-Mikrobiome zeigten mehr Gene, welche mit *de novo* Biosynthese von Folsäure assoziiert sind, bei Erwachsenen herrschen jene vor, die Folsäure aus der Nahrung metabolisieren. Dem entgegen steigen Gene, die Enzyme zur Cobalamin- (Vitamin B12) (Bacteroides, Firmicutes, Archaea), Biotin- (Vitamin B7) und Thiamin- (Vitamin B1) Biosynthese kodieren, mit dem Alter an. In den nicht-US-Kohorten war bei Kindern der Riboflavin (Vitamin B2) Mikrobiom-Metabolismus höher.
- 3) Interessanterweise wurden vermehrt mikrobielle Gene für die Verstoff-



wechslung von Polysacchariden in nicht-US-Kindern gefunden, die sich in deren Entwicklung verringerten, je mehr Stärke (Mais, Cassava und andere pflanzliche Kohlenhydrate) in der Nahrung vorhanden war.

Völlig gegensätzlich war diese Entwicklung in US-Kindern, da diese vermehrt kurzkettige Zucker (und damit einen erhöhten Bedarf im Umsatz von Glykanen haben) in deren Nahrung vorfinden. Bei US-Erwachsenen zeigten sich vermehrt Enzyme zum Abbau von Einfachzuckern, Polysacchariden und Zuckersersatzstoffen (Sorbitol).

Ähnlich verhält es sich mit der Verfügbarkeit von Proteinen in der Nahrung, wobei in der US-Population die Urease-Produktion (Biosynthese von Aminosäuren und Stickstoffabbau in proteinarmen Diäten) des Mikrobioms durchgehend erniedrigt und in nicht-US-Babys erhöht war. In nicht-US-Erwachsenen waren bakterielle Gene, die Glutamat-Synthase kodieren, während in der US-Population solche überrepräsentiert waren, die Glutamin, Prolin, Ornithin und Lysin abbauen (entsprechend einer proteinreichen Diät in den USA versus einer Mais/Cassava-Diät in den nicht-US-Populationen, wo auch

α -Amylase kodierende bakterielle Gene vermehrt vorhanden waren – vergleichbare Unterschiede wurden auch in Fleischfressern/Pflanzenfressern dokumentiert [Muegge BD; Science 2011; 332:970]).

Auch der Metabolismus von Xenobiotika, Quecksilber und Gallensäuren, was einen höheren Fettanteil in der Nahrung nahelegt, war in der US-Population erhöht. Verschiedene Xenobiotika werden beispielsweise vom Aryl-Hydrocarbon-Rezeptor (AhR) erkannt, welcher als Transkriptionsfaktor via AhR nuklearem Translokator (ARNT) Gene aktiviert und in Immun- und Entzündungsprozessen, Darmepithelveränderungen, wie auch der Mikrobiom-Zusammensetzung als „dietary pattern recognition receptor“ involviert ist. Dabei scheint die Aktivierung des AhR durch Nahrungsmittel für positive Effekte (z. B. via Interleukin-22), wie etwa verbesserte Darmintegrität, Mukus- und Defensinproduktion, verantwortlich zu sein (Kiss EA; Science 2011; 334[6062]:1561; Li Y; Cell 2011; 147:629; Tilg H; N Engl J Med 2012; 366:181).

Zusammengefasst konnte der Effekt von unterschiedlichen Diätformen (entweder durch vermehrte Substratzuführung,

Mangelernährung oder physiologischen Bedarf) auf die Zusammensetzung und funktionellen Eigenschaften/Enzyme des humanen Darm-Mikrobioms gezeigt werden. Dies stellt einen möglichen ätiologischen Faktor für metabolische Erkrankungen und Therapieansätze dar.

In einer weiteren humanen Vergleichsstudie konnte zwischen italienischen (westliche Diät; Enterobacteriaceae überrepräsentiert) und afrikanischen Kindern (hoher Stärke-/Polysaccharidgehalt; Bacteroides vermehrt, Firmicutes vermindert, sowie vorhandenen Prevotella und Xylanibacter, vermehrt kurzkettige Fettsäuren) Unterschiede im Mikrobiom in Zusammenhang mit Ernährungsgewohnheiten nachgewiesen werden (De Filippo C; PNAS 2010; 107:14691).

Eine verbesserte Insulinsensitivität (gemessen mit hyperinsulinämischer-euglykämischer Clamp) wurde in einer randomisierten Studie durch Stuhltransplantation von Personen mit einem BMI <23 kg/m² auf übergewichtige (BMI >30 kg/m²) erzielt (Vrieze A; Gastroenterology 2012; 143:913).

Wissenschaftlicher Ausblick

Anerkannt ist also das Konzept, dass die Interaktion uns besiedelnde Mikroorganismen einen weitreichenden Einfluss auf den Metabolismus (des Wirts) und dessen Immunitätslage hat. Direkte Effekte, eines (durch westliche Diät) veränderten Darm-Mikrobioms in engem Zusammenspiel mit dem Immunsystem auf Fettleibigkeit, Fettleber/Fettleberhepatitis (Heno-Mejia J; Nature 2012; 482:179), Darmpermeabilität, Low-Grade-Inflammation („Metabolische Endotoxämie“; Cani PD; Gut 2009; 58:1091) und Insulinresistenz (Cani PD; Diabetes 2007; 56:1761) wurden berichtet. Dabei sollte die spezielle Zusammensetzung der westlichen Diät jedenfalls differenziert Beachtung

finden (z. B. hoher Fettanteil und hoher Fruktosegehalt) (vgl. z. B. Pendyla S; Gastroenterology 2012; [Epub ahead of print]; Comment: Dogan S, Gastroenterology 2012; 143:e29).

Das Mikrobiom kann daher als „externes Organ“ in einem symbiotischen Zusammenwirken mit dem Wirt angesehen werden, dessen Beeinflussung – wie jedes anderen Organs – maßgebliche Auswirkungen auf den Organismus hat (z. B. Gordon J; Science 2012; 336:1251). Der bereits massive Komplexitätsgrad (Taxonomie + Enzymebene) wird aktuell um Viren, die Bakterien infizieren und damit weiteres (Phagen)-Genom in unseren Organismus einbringen (Reyes A; Nat Rev Microbiol 2012; 10:607), um eine weitere Komplexitätsstufe erweitert werden.

Darüber hinaus sollte neben dem Mikrobiom aus Stuhlproben auch das Mukosanahe/-adhärente Beachtung finden, da dieses beispielsweise für Antibiotika schwerer erreichbar ist, gleichzeitig aber jenes zu sein scheint, welches am ehesten in die Blutbahn transloziert (Benten D; J Hepatol 2012; 56:1221).

Gleichzeitig werden hochkomplexe statistische Analyseverfahren und neue billigere und schnellere Methoden entwickelt (z. B. Quin J; Nature 2010; 464:59; Palmer C; PLoS Biol 2007; e177). Derzeitige Forschungsvorhaben schließen dabei bereits das Speichel/subgingivale (etwa Prevotella intermedia Assoziationen mit kardiovaskulären Risikofaktoren [z. B. Ueno M; Int Heart J 2012; 53:209]), Dünndarm- und in speziellen Krankheiten wie der Zystischen Fibrose, das Lungen-Mikrobiom ein. Die zukünftige Forschung wird den Einfluss anderer Diätformen und Nahrungszusammensetzung/-ergänzungsmittel (Prä-, Probiotika, Ballaststoffanteile, Fette, Zucker und Zuckerersatzstoffe) in diesem Zusammenhang für zuverlässige Diätauskünfte, Präventions- und Therapieansätze in diesem Kontext noch zeigen.

Klinische Implikationen: „Pharmakonutrition“ – Manipulation/Shaping des Darm-Mikrobioms als Therapieansatz?

Das Darm-Mikrobiom stellt hinsichtlich der Ätiologie metabolischer Erkrankungen und als Therapie-Ziel (pre-, pro- und antibiotisch – um möglicherweise auch der Darmpermeabilität und damit „low-grade-inflammation“ entgegenzuwirken) ein viel versprechendes Forschungsfeld dar (z. B. Foxx-Orenstein A; Am J Gastroenterol Suppl 2012; 1:41; Cani PD; Pharmacol Thera 2011; 130:202; Preidis GA; Gastroenterology 2009; 136:2015). Für die klinische Praxis kann festgehalten werden, dass die westliche Diät, bestehend aus hohem Fettanteil, raffinierten/rasch absorbierbaren Kohlenhydraten und Transfettsäuren, rotem Fleisch und geringem Ballaststoffanteil einen deutlichen Einfluss auf das Mikrobiom, einem frühen Kontaktpunkt von Ernährung, und das Individuum hat (Marchesini G; Gut 2008; 57:568). Damit kann als vorläufige Empfehlung die Modifikation einer westlichen Diät (entsprechend z. B.: der Leitlinien der DGE und ÖGE) als Präventionsstrategie in der allgemeinen Bevölkerung und als Diät Empfehlung in Risikopatienten ausgesprochen werden. Ob eine „Fettsteuer“, wie in Dänemark als weltweit erstem Land im Oktober 2011 eingeführt (allerdings vom aktuellen Gesundheitsminister für Österreich abgelehnt), tatsächlich die Ernährungsgewohnheiten in der westlichen Welt zu verändern vermag, bleibt zu hinterfragen.

Interessenskonflikte: Beide Autoren keine

Diese Arbeit wurde durch Mittel des „Medizinisch-Wissenschaftlichen Fonds des Bürgermeisters der Bundeshauptstadt Wien“ (an Prof. Dr. Trauner) unterstützt.

Ing. Mag. Dr. Christian Kienbacher
Prof. Dr. Michael Trauner
Klinische Abteilung für
Gastroenterologie und Hepatologie
Medizinische Universität Wien
christian.a.kienbacher@meduniwien.ac.at
michael.trauner@meduniwien.ac.at

