

Die Rolle des Darms und seiner Besiedlung für das Entstehen von Diabetes



M.-C. Simon

Im Rahmen des Symposiums „Darm und Diabetes“ bei der 48. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft in Leipzig, organisiert mit Unterstützung der Föderation Internationaler Donau-Symposia über Diabetes mellitus (FID), wurde die Rolle des Darms und seiner Besiedlung für die Pathogenese des Diabetes mellitus näher diskutiert. Das aufkommende Interesse am mikrobiellen Organ im menschlichen Darm in den letzten Jahren sorgte dafür, dass verschiedene Forschergruppen sich mit der Frage nach dem Nutzen der kommensalen Darmbakterien auseinandersetzten. Dass die Darm-Mikrobiota als ein komplexes (körper-)eigenes Ökosystem betrachtet werden kann und nicht nur im Bereich der Adipositas und des Metabolischen Syndroms, sondern auch bei der Entwicklung des Diabetes eine wichtige Rolle einnimmt, stellte PD Dr. Nanette Schloot aus Düsseldorf in ihrem Einführungsvortrag übersichtlich dar.

Untersuchung der Darm-Mikrobiota bei Typ-2-Diabetes

Die Regulation oder Stabilisierung dieser Vielfalt der Darm-Mikrobiota ist von entscheidender Bedeutung für die Entwicklung zukünftiger präventiver oder therapeutischer Maßnahmen in der Diabetologie. Dies setzt jedoch ein tieferes Verständnis der Wechselwirkungen zwischen Darm-Mikrobiota und Wirt voraus. So referierte Pro-

fessor Dr. Nebojša Lalić aus Belgrad (Serbien) über die „Dysfunktionen des Darms bei Diabetes“ und arbeitete heraus, dass eine Untersuchung der Darm-Mikrobiota, deren Gesamtgewicht je nach Veranlagung etwa 1,5 kg beträgt, bei der Früherkennung und Behandlung des Typ-2-Diabetes von Nutzen sein könnte.

Mehr Gene der Darmbakterien als Gene im menschlichen Organismus

Der menschliche Darmtrakt wurde während der Evolution von einigen tausend Bakterienarten besiedelt. Die Gene der heutzutage im Darmtrakt gesunder Menschen lebenden Bakterien sind in der Summe zahlreicher als die Gene des menschlichen Organismus, berichtete Professor Dr. Herbert Tilg aus Innsbruck (Österreich) bei seinem Vortrag mit dem Thema „Diabetes und Mikrobiom: eine unheilige Allianz?“. Aktuelle Metagenomanalysen der menschlichen Darm-Mikrobiota zeigen die Anwesenheit von rund 3,3 Millionen Genen, im Vergleich zu nur 23 000 Genen des menschlichen Organismus (1). Hierdurch kommen Gemeinsamkeiten der Mikrobiota zwischen einzelnen Personen zustande, aber auch eine gewisse Individualität. Die Gemeinsamkeit wird durch die Übereinstimmung der „core metagenome genes“ widerspiegelt, indem ca. 50 % der individuellen Gene mit mindestens 50 % der Personen einer Kohorte übereinstimmen. Andererseits wird die Individualität durch selten vorkommende bakterielle Gene bestimmt, die von weniger als 20 % der Individuen getragen werden. Somit ist die Darm-Mikrobiota verschiedener Personen in hohem Maß übereinstimmend, aber eben nicht identisch.

Drei Enterotypen – je nach Bakterium

Auf der Grundlage des sequenzierten Metagenoms können Einzelpersonen in drei Gruppen, Enterotypen, eingeteilt werden. Jeder Enterotyp zeichnet sich durch ein anderes bakterielles Ökosystem aus, mit vorwiegendem Anteil von Bacteroides, Prevotella oder Rumino-coccus (2, 3).

Gestörte Darm-Mikrobiota kann zu Krankheiten führen

Ungleichgewicht oder Störungen der Darm-Mikrobiota können zu chronischen Erkrankungen wie Autoimmunerkrankungen, Kolonkarzinomen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Adipositas und Insulinresistenz führen. So zeigen nicht nur Personen mit Adipositas, sondern auch Patienten mit Typ-2-Diabetes (T2D) Veränderungen in ihrer Darm-Mikrobiota (4). Diese Art mikrobiellen Ungleichgewichts bei Patienten mit Typ-2-Diabetes ist durch ein geringeres Vorkommen an butyratproduzierenden Bakterien charakterisiert und geht mit einem vermehrten Auftreten vieler opportunistisch pathogener Keime einher.

Fäkaltransfer als Therapie?

Therapeutisch wird bereits einem Fäkaltransfer neue Aufmerksamkeit geschenkt. Der Fäkaltransfer, im eigentlichen Sinn eine Transplantation der Darm-Mikrobiota, scheint eine hohe Wirksamkeit im Bereich der Clostridium-difficile-Infektion zu haben. So konnte gezeigt werden, dass es durch einen Fäkaltransfer von gesunden Spendern auf Empfänger, die an durch Clostridium difficile verursachter Diarrhoe litten, zu einer Ausheilung kam (5).

Eine weitere Studie ergab, dass ein Fäkaltransfer von schlanken Personen in den Darm von Probanden mit Metabolischem Syndrom bei Letzteren nach sechs Wochen eine Verbesserung der Insulinsensitivität mit sich brachte (6). Dies veranschaulichte Peter de Groot aus Amsterdam (Niederlande). Im Rahmen einer Folgestudie soll nun untersucht werden, ob diese positiven Effekte des Fäkaltransfers auch bei frisch manifesten Typ-1-Diabetikern erfolgversprechende Ergebnisse liefern, wie im gleichnamigen Vortrag „Fäkaltransplantation bei Typ-1-Diabetikern“ näher erläutert wurde.

Pre- und Probiotika ausreichend?

Ob jedoch stets ein Fäkaltransfer nötig oder eine Modulation der Mikrobiota mittels Pre- oder Probiotika ausreichend ist, ist momentan ebenfalls Gegenstand der Forschung. Neuere Ergebnisse aus mehreren Studien zeigen, dass die Darm-Mikrobiota auch durch diätetische Maßnahmen wie durch den Konsum von Pre- und Probiotika gezielt beeinflusst werden kann. Des Weiteren konnte die Wirksamkeit von Probiotika wie der Einfluss von Lactobazillen und Bifidobakterien bei der Prävention und Behandlung von Metabolischem Syndrom und Diabetes mellitus in verschiedenen In-vitro- und In-vivo-Tiermodellen nachgewiesen werden. Auch bei bislang kleineren klinischen Studien führte die Einnahme von Probiotika zu multifaktoriellen Effekten. So verbesserten sich z. B. Blutglukose, HbA_{1c}, Insulinsensitivität und Inflammation bei heterogenen Probandenkollektiven. Bei Nagetieren kann auch die Inkretinausschüttung durch eine prebiotische Modulation der Darm-Mikrobiota beeinflusst werden (7, 8). Ob Probiotika ähnliche Effekte auf die Darmhormone haben, ist noch weitgehend unbekannt. Erste Ergebnisse liefert eine noch nicht publizierte Studie an gesunden Personen, in der die tägliche Einnahme eines probiotischen Bakterienstamms über vier Wochen auf die glukosestimulierte Inkretin-, Insulin- und C-Peptidsekretion untersucht wurde, über die Marie-Christine Simon aus Düsseldorf berichtete.

Modulation der Darm-Mikrobiota könnte Diabetes beeinflussen

All diese Ergebnisse lassen vermuten, dass die Modulation der Darm-Mikrobiota die diabetische Stoffwechsellage beeinflussen kann. Das Forschungsgebiet der Darm-Mikrobiota und deren assoziierten Erkrankungen steht jedoch noch am Anfang und die meisten Daten stammen aus Tiermodellen. Daher bedarf es weiterer gut designter klinischer Studien zu diesem Thema, vor allem in Anbetracht der Vielfalt der Darm-Mikrobiota und deren Wechselwirkungen mit dem Wirtsorganismus, dem Menschen.

Marie-Christine Simon
 Klinisches Studienzentrum
 Deutsches Diabetes-Zentrum
 Leibniz-Zentrum für Diabetes-Forschung an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
 Auf'm Hennekamp 65
 40225 Düsseldorf
 Tel.: 02 11/33 82-2 09
 Fax: 02 11/33 82-5 92
 E-Mail: marie-christine.simon@ddz.uni-duesseldorf.de

- 1) Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, Nielsen T, Pons N, Levenez F, Yamada T, Mende DR, Li J, Xu J, Li S, Li D, Cao J, Wang B, Liang H, Zheng H, Xie Y, Tap J, Lepage P, Bertalan M, Batto JM, Hansen T, Le Paslier D, Linneberg A, Nielsen HB, Pelletier E, Renault P, Sicheritz-Ponten T, Turner K, Zhu H, Yu C, Li S, Jian M, Zhou Y, Li Y, Zhang X, Li S, Qin N, Yang H, Wang J, Brunak S, Doré J, Guarner F, Kristiansen K, Pedersen O, Parkhill J, Weissenbach J; MetaHIT Consortium, Bork P, Ehrlich SD, Wang J: A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010; 464: 59-65
- 2) Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen YY, Keilbaugh SA, Bewtra M, Knights D, Walters WA, Knight R, Sinha R, Gilroy E, Gupta K, Baldassano R, Nessel L, Li H, Bushman FD, Lewis JD: Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science* 2011; 334: 105-108
- 3) Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, Fernandes GR, Tap J, Bruls T, Batto JM, Bertalan M, Borruel N, Casellas F, Fernandez L, Gautier L, Hansen T, Hattori M, Hayashi T, Kleerebezem M, Kurokawa K, Leclerc M, Levenez F, Manichanh C, Nielsen HB, Nielsen T, Pons N, Poulain J, Qin J, Sicheritz-Ponten T, Tims S, Torrents D, Ugarte E, Zoetendal EG, Wang J, Guarner F, Pedersen O, de Vos WM, Brunak S, Doré J; MetaHIT Consortium, Antolin M, Artiguenave F, Blottiere HM, Almeida M, Brechot C, Cara C, Chervaux C, Cultrone A, Delorme C, Denariac G, Dervyn R, Foerstner KU, Friss C, van de Guchte M, Guedon E, Haimet F, Huber W, van Hylckama-Vlieg J, Jamet A, Juste C, Kaci G, Knol J, Lakhdari O, ayec S, Le Roux K, Maguin E, Mérieux A, Melo Minardi R, Mrini C, Muller J, Oozeer R, Parkhill J, Renault P, Rescigno M, Sanchez N, Sunagawa S, Torrejon A, Turner K, Vandemeulebrouck G, Varela E, Winogradsky Y, Zeller G, Weissenbach J, Ehrlich SD, Bork P: Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011; 473: 174-180
- 4) Qin J, Li Y, Cai Z, Li S, Zhu J, Zhang F, Liang S, Zhang W, Guan Y, Shen D, Peng Y, Zhang D, Jie Z, Wu W, Qin Y, Xue W, Li J, Han L, Lu D, Wu P, Dai Y, Sun X, Li Z,

- Tang A, Zhong S, Li X, Chen W, Xu R, Wang M, Feng Q, Gong M, Yu J, Zhang Y, Zhang M, Hansen T, Sanchez G, Raes J, Falony G, Okuda S, Almeida M, LeChatelier E, Renault P, Pons N, Batto JM, Zhang Z, Chen H, Yang R, Zheng W, Li S, Yang H, Wang J, Ehrlich SD, Nielsen R, Pedersen O, Kristiansen K, Wang J: A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature* 2012; 490: 55-60
- 5) van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, Visser CE, Kuisper EJ, Bartelsman JF, Tijssen JG, Speelman P, Dijkgraaf MG, Keller JJ: Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2013; 368: 407-415
- 6) Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, Salojärvi J, Kootte RS, Bartelsman JF, Dallinga-Thie GM, Ackermans MT, Serlie MJ, Oozeer R, Derrien M, Druessne A, Van Hylckama Vlieg JE, Bloks VW, Groen AK, Heilig HG, Zoetendal EG, Stroes ES, de Vos WM, Hoekstra JB, Nieuwdorp M: Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology* 2012; 143: 913-916
- 7) Cani PD, Possemiers S, Van de Wiele T, Guiot Y, Everard A, Rottier O, Geurts L, Naslain D, Neyrinck A, Lambert DM, Muccioli GG, Delzenne NM: Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. *Gut* 2009; 58: 1091-1103
- 8) Reimer RA, Maurer AD, Eller LK, Hallam MC, Shaykhtudinov R, Vogel HJ, Weljue AM: Satiety hormone and metabolic response to an intermittent high energy diet differs in rats consuming long-term diets high in protein or prebiotic fiber. *J Proteome Res* 2012; 11: 4065-4074