TMAO

Der Zusammenhang zwischen Ernährung, Mikrobiom und Arteriosklerose

Seit kurzem erfährt das Mikrobiom immer mehr Aufmerksamkeit, wenn es um die Entstehung und Unterhaltung von chronischen und neurologischen Erkrankungen sowie Krebs geht. Inzwischen ist bekannt, dass das intestinale Mikrobiom je nach Ernährungsweise und Bakterienzusammensetzung verschiedene Metabolite bildet, von denen die Effekte auf den Körper jedoch häufig noch unbekannt sind. Kürzlich konnte nun das bakterielle Stoffwechselprodukt TMA bzw. das daraus gebildete TMAO mit Entzündungen, Übergewicht, Arteriosklerose und im weiteren Sinne mit kardiovaskulären Erkrankungen in Verbindung gebracht werden [1, 2]. Auch ein Zusammenhang mit neurodegenerativen Erkrankungen wird diskutiert [3]. Hohe TMAO-Spiegel stellen daher einen relevanten Risikofaktor für die Entstehung diverser Erkrankungen dar.

Der Weg vom Vorläufer zum TMAO

Ein Zwischenprodukt welches bei der Verdauung diverser Nahrungsmittel im Darm entsteht, ist das Trimethylamin (TMA). Insbesondere **Betain, L-Carnitin, Ergothionein, Cholin und cholinhaltige Verbindungen** tragen zu einer erhöhten TMA-Produktion bei und stellen damit die Vorläufer des TMAs dar [4, 5]. Die Umwandlung der Vorläufer zu TMA findet über verschiedene Enzyme statt, welche einige Darmbakterien in sich tragen. Zu diesen gehören Vertreter der Gattung *Desulfovibrio, Gammaproteobakterien* (*E. coli, Citrobacter, Klebsiella pneumoniae* und Providencia), *Firmicutes* und *Actinobakterien* [6]. Das im Darm entstandene TMA wird anschließend in der Leber zu TMAO (Trimethylamin N-Oxid) über flavinhaltige Monooxidasen (FMO, v.a. FMO3) oxidiert. Die Erhöhung der TMAO-Konzentration im Blut wird demnach durch drei Faktoren wesentlich beeinflusst: Die Ernährung, das Mikrobiom und die Aktivität der hepatischen FMO3 [2]. Arteriosklerose und im weiteren Verlauf die Entstehung von kardiovaskulären Erkrankungen können die Folge sein (s. Abb.).

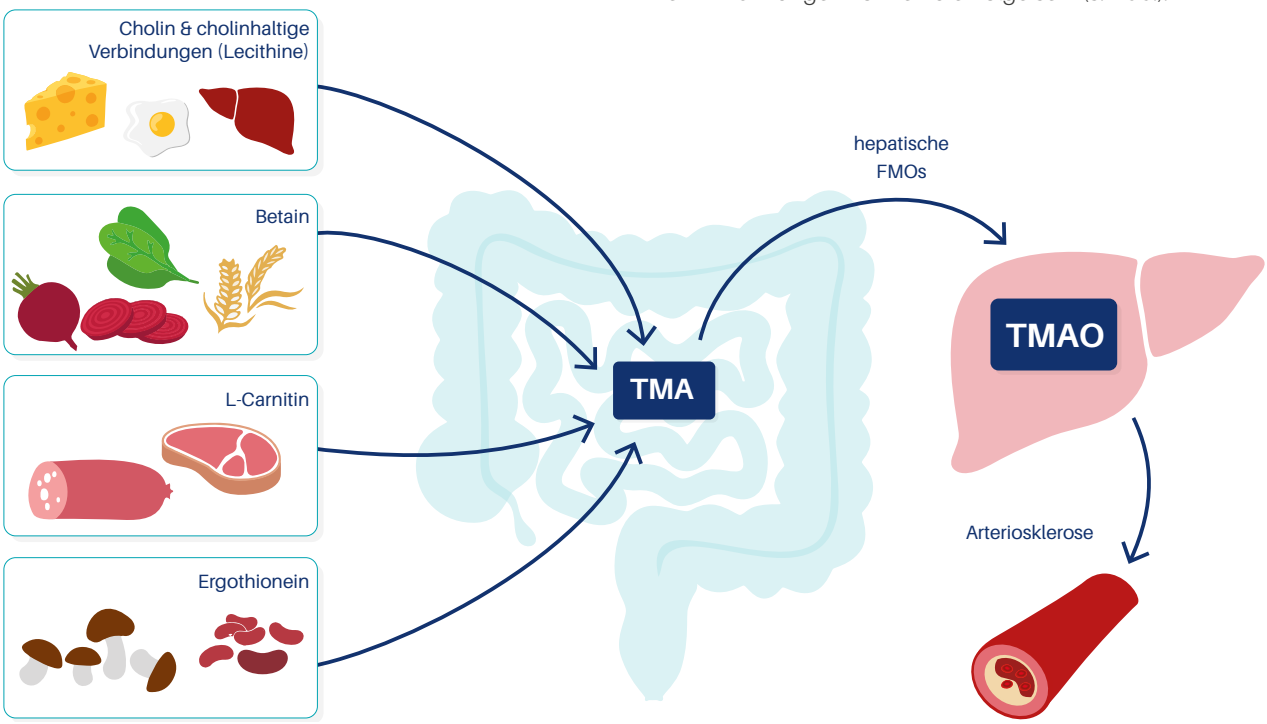

Abb. *Die Bildung von TMAO. Über bestimmte Nahrungsmittel, wozu u. a. Käse, Eier, Leber, Rote Beete, Spinat, Weizen, Wurst- und Fleischprodukte sowie Pilze und Bohnen gehören, werden Cholin und cholinhaltige Verbindungen (z. B. Lecithin), Betain, L-Carnitin sowie Ergothionein aufgenommen. Diese sogenannten Vorläufer werden im Darm enzymatisch durch einige ansässige Darmbakterien zu TMA umgewandelt. In der Leber wird TMA wiederum von flavinhaltigen Monooxidasen (v. a. FMO3) oxidiert, wodurch TMAO entsteht, welches im Zusammenhang mit Arteriosklerose / kardiovaskulären Erkrankungen steht. (mod. nach M. H. Janeiro et al., 2018)*

Die Menge macht's

Betain, L-Carnitin, Cholin und cholinhaltige Verbindungen, wie z. B. Phosphatidylcholin (Lecithin), werden über die alltägliche Ernährung aufgenommen, gelten als **(semi-)essentiell** und zeichnen sich durch ihre **protektiven Eigenschaften** auf den Organismus aus. Bspw. senkt Betain den Homocysteinwert, L-Carnitin spielt beim Fettstoffwechsel eine bedeutende Rolle, Cholin ist essentiell für die Synthese von cholinhaltigen Verbindungen, welche die Zellmembranen stabilisieren und den Acetylcholin-Spiegel (Neurotransmitter) aufrecht halten [5]. Da die Vorläufer jedoch auch eine bedeutende Rolle bei der TMAO-Bildung spielen, kann ihnen nicht mehr eine ausschließlich protektive Wirkung zugesprochen werden.

ACHTUNG!

Da es sich bei den **Vorläufern** um **essentielle** Nährstoffe handelt, ist eine Konzentrationsmessung dieser für die Unterscheidung zwischen deren **protektiven** und potentiell **schädlichen** Wirkungen unabdingbar.

Interpretation und Therapie hoher TMAO-Konzentrationen

Lange Zeit wurde TMAO als Abfallprodukt aus dem Cholin-Stoffwechsel ohne jegliche Wirkung gehalten. Aktuelle Studien beweisen jedoch, dass dies nicht der Wahrheit entspricht. Dabei scheinen vor allem chronische Belastungen mit TMA bzw. TMAO negative Auswirkungen zu haben, die aus einer kontinuierlichen Umwandlung von den genannten Vorläufern aus der Nahrung durch die spezifischen Darmbakterien bzw. FMOs resultieren. Bei der Interpretation gilt allerdings auch zu beachten, dass inter- und intraindividuelle Variationen der TMAO-Werte bestehen. So haben das **Alter** des Patienten sowie seine **FMO3-Aktivität** (abhängig von u. a. dem Gallensäure- und Hormonstoffwechsel) einen signifikanten Einfluss auf den TMAO-Wert.

Die Therapie hoher TMAO-Konzentrationen basiert grundlegend auf die Umstellung der **Ernährung** sowie die Einnahme von **Präbiotika** und **Probiotika**. Hierbei sollte einerseits das Maß an konsumierten Vorläufern auf ein angemessenes Level gebracht und andererseits die TMA-bildenden Darmbakterien durch geeignete Darmbakterien ersetzt werden. Ein weiterer Ansatz besteht in der Hemmung der mikrobiellen TMA-Synthese über die Gabe von z. B. **DMB** (3,3-Dimethly-1-butanol) welches sich in kaltgepresstem Oliven- und Traubenkernöl, Rotwein und Balsamico-Essig befindet. [7]

Material: stabilisierter Urin aus dem Testset 928
Präanalytik: Ab 48 Stunden vor der Untersuchung sollten **keine Fische und Meeresfrüchte** mehr verzehrt werden. Sie enthalten sehr viel TMAO, weshalb ihr Konsum zu falsch-positiven Ergebnissen führen würde.

Literaturverzeichnis

[1] Saravanan Subramaniam, Craig Fletcher. Trimethylamine N-oxide: breathe new life. British Journal of Pharmacology . 2018, 175 1344–1353.

[2] Manuel T. Velasquez, Ali Ramezani, Alotaibi Manal, Dominic S. Raj. Trimethylamine N-Oxide: The Good, the Bad and the Unknown. toxins. 2016, 8, 326; doi:10.3390/toxins8110326.

[3] Rong Xu, Quan Qiu Wang. Towards understanding brain-gut-microbiome connections in Alzheimer's disease . BMC Systems Biology. 2016, 10(Suppl3):63 .

[4] Robert A. Koeth, Zeneng Wang, Bruce S. Levison, Jennifer A. Buffa, Elin Org, Brendan T. Sheehy, Earl B. Britt, Xiaoming Fu, Yuping Wu, Lin Li, Jonathan D. Smith, Joseph A. Di Donato, Jun Chen, Hongzhe Li, Gary D. Wu, James D. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. Journal of Natural Medicines. 2013, 19(5): 576–585. doi:10.1038/nm.3145.

[5] Diede Fennema, Ian R. Phillips, Elizabeth A. Shephard. Trimethylamine and Trimethylamine N-Oxide, a Flavin-Containing Monooxygenase 3 (FMO3)-Mediated Host-Microbiome Metabolic Axis Implicated in Health and Disease. Drug Metabolism and Disposition. 2016, 44:1839–1850.

[6] Manuel H. Janeiro, María J. Ramírez, Fermin I. Milagro, J. Alfredo Martínez, Maite Solas. Implication of Trimethylamine N-Oxide (TMAO) in Disease: Potential Biomarker or New Therapeutic Target. nutrients. 2018, 10, 1398; doi:10.3390/nu10101398 .

[7] Z. Wang, A. B. Roberts,J. A. Buffa, B. S. Levison, W. Zhu, E. Org, X. Gu, Y. Huang, M. Zamanian-Daryoush, M. K. Culley, J. A. DiDonato,A. J. Lusis, S. L. Hazen. Non-lethal Inhibition of Gut Microbial Trimethylamine Production for the Treatment of Atherosclerosis. Cell. 2015, 163, 1585–1595.

Bildnachweise: © biovis´ Diagnostik MVZ GmbH

Haben Sie noch Fragen?
Bitte rufen Sie uns an, wir freuen uns auf Sie!

Tel.: +49 6431 21248 0
E-Mail: info@biovis.de

biovis Diagnostik MVZ GmbH
Brüsseler Str. 18
65552 Limburg-Eschhofen