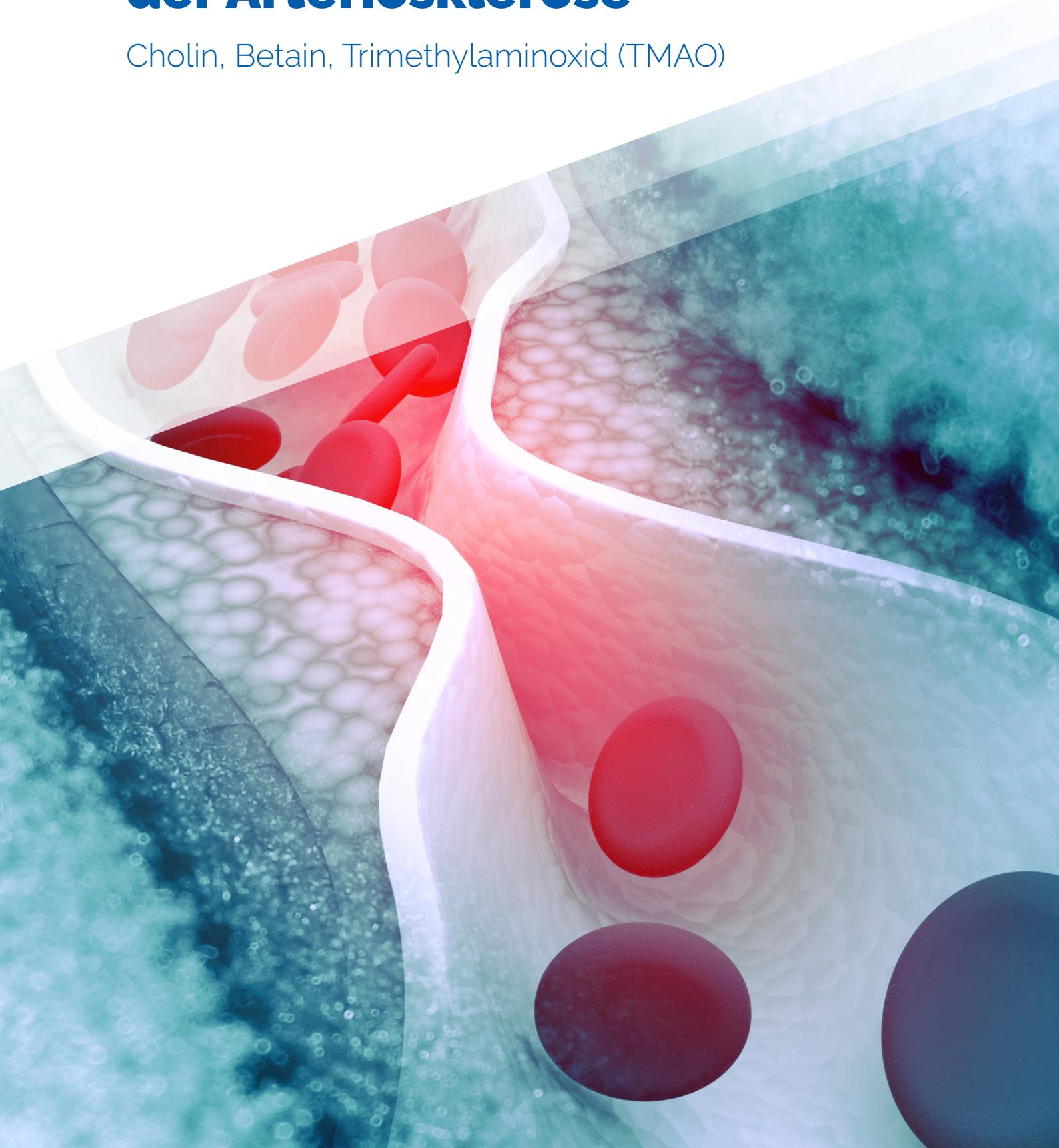


Fachinformation 0125

# Neue Biomarker der Arteriosklerose

Cholin, Betain, Trimethylaminoxid (TMAO)





# Inhalte

Cholin	4
Betain	5
Intestinales Mikrobiom und TMAO	6
Kardiovaskuläre Erkrankungen und TMAO	7
Chronische Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus und TMAO	8
TMAO und die Ernährungsweise	8
Labordiagnostik	10
Literatur	11

# Neue Biomarker der Arteriosklerose

Cholin, Betain, Trimethylaminoxid (TMAO)

Trimethylaminoxid (TMAO) gehört zu den bakteriellen Schlüssel-Metaboliten, die bei der Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen eine herausragende Rolle spielen. TMAO entsteht in der Leber oxidativ aus Trimethylamin (TMA). Zahlreiche Studien belegen, dass TMAO nicht nur einen kardiovaskulären Risikofaktor darstellt, sondern auch mit einer generalisierten Arteriosklerose, einer erhöhten Thromboseneigung, Fettleber, Insulinresistenz sowie einer viszeralen Adipositas in Verbindung gebracht wird. TMAO begünstigt die Entwicklung einer vaskulären Entzündung sowie die Bildung von Schaumzellen in den Gefäßwänden (siehe Abb. 2). Darüber hinaus hemmt TMAO den Cholesterin-Rücktransport, beeinflusst den Gallensäuren-Stoffwechsel ungünstig und erhöht die Thrombozytenaktivität.<sup>1</sup>

Den Methylaminen Cholin und Betain, die hauptsächlich durch die Nahrung aufgenommen werden, kommt einerseits eine hohe physiologische Bedeutung zu; andererseits können sie die intestinale Bildung von TMA fördern. Daher können Cholin und Betain unter ungünstigen Umständen als Vorläufer von TMAO eine negative Rolle bei der Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen spielen.

## Cholin

Cholin ist in lebenden Organismen sehr verbreitet und liegt in freier wasserlöslicher wie auch in gebundener Form (Lecithine) vor. Den höchsten Gehalt weisen Eigelb, Rinder- und Schweineleber auf.

Als Vorläufer des Neurotransmitters Acetylcholin ist Cholin aber auch ein Teil des TMAO-Metabolismus. TMA-produzierende Bakterien können im Darm aus Cholin TMA bilden, welches dann nach enteraler Aufnahme zu TMAO umgewandelt wird. Indirekt kann daher eine erhöhte Nahrungsaufnahme von Cholin die Bildung von TMAO fördern.

Für den Menschen ist Cholin als wichtige Quelle von Methylgruppen essentiell für die Homöostase der normalen Zellfunktion. Darüber hinaus ist es für die Signalfunktion von Zellmembranen verantwortlich. Eine Mangelversorgung führt zu Leber- und Muskelschäden bei Erwachsenen. In der fetalen Entwicklung kann eine Cholin-Mangeldiät der Schwangeren Entwicklungsstörungen, Gehirnschäden oder Neuralrohrdefekte verursachen.

Als Lieferant von Methylgruppen ist ein Mangel an Cholin, ähnlich wie bei Betain, häufig die Ursache für erhöhte Homocystein-Spiegel im Blut und damit verbunden für kardiovaskuläre Erkrankungen.<sup>2</sup>

## Betain und Cholin

- = essentielle Mikronährstoffe, welche auch Vorläufer von TMA und TMAO sind
- spielen als Methylgruppen-Lieferanten eine wichtige Rolle für die Leberfunktion
- **Zu hohe** Level im Urin können durch erhöhte Nahrungsaufnahme erklärt werden und fördern über TMAO indirekt das Risiko für Arteriosklerose, Diabetes und metabolisches Syndrom.
- **Niedrige** Level können mit Stoffwechselstörungen sowie Muskel- und Nervenschäden in Verbindung stehen.



## Betain

Betain ist reichlich in Getreide, Spinat und Roter Beete vorhanden. Es kann aber auch von Bakterien im Darm aus Cholin oder L-Carnitin gebildet werden. Das intestinale Mikrobiom kann aus Betain zudem TMA bilden, welches dann in der Leber zu TMAO umgewandelt wird. Daher kann Betain indirekt das Risiko für eine kardiovaskuläre Erkrankung erhöhen.<sup>2</sup>

Im menschlichen Organismus spielt Betain als Methylgruppen-Lieferant eine wichtige Rolle, vor allem im Homocystein-Metabolismus. Methylierungsreaktionen sind wichtig für Leberfunktionen, zelluläres Wachstum und Entgiftungsprozesse. Erniedrigte Spiegel von Betain werden bei über 20% der Patienten mit Diabetes mellitus festgestellt.

Durch eine Wechselbeziehung zum Lipidmetabolismus sind niedrige Betain-Spiegel oft Ursache für Dyslipidämien und können zur Entwicklung einer Adipositas führen. Im Zusammenhang mit TMAO wird Betain auch als Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen beschrieben.<sup>3</sup>

Im Gegensatz dazu mildert Betain die toxischen Wirkungen des Alkohols ab und verbessert die Leberfunktion bei nicht-alkoholischer Fettleber sowie bei durch Xenobiotika oder Gallensäuren verursachten Lebererkrankungen.

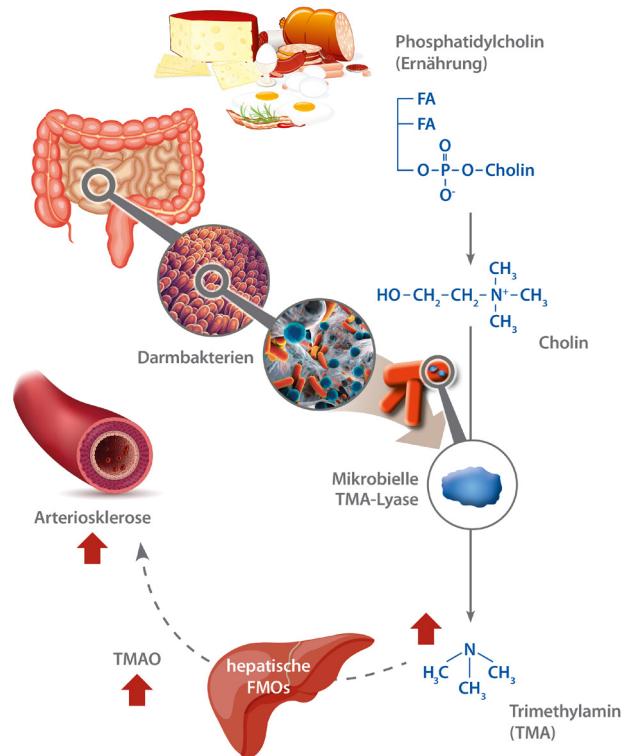


Abb. 1: Als gute Betainquellen zählen vor allem Getreide, Spinat und Rote Beete .

## Intestinales Mikrobiom und TMAO

Die den Darm besiedelnden Bakterien produzieren aus den unverdaulichen Nährstoffen viele stoffwechselaktive Metaboliten wie kurzkettige Fettsäuren<sup>4</sup> oder Vitamine<sup>5</sup>, die als gesundheitsfördernd bekannt sind. Andererseits gibt es Bakterien, die aus TMA-haltigen Verbindungen wie Cholin, Betain, Phosphatidylcholin und Carnitin das TMA im Darm freisetzen. Diese Stoffe sind vor allem in rotem Fleisch und Eigelb in größeren Mengen enthalten. TMA wird nach der Aufnahme im Darm in der Leber durch die flavinabhängige Monooxygenase (FMO) zu TMAO oxidiert. Häufiger Konsum von rotem Fleisch und Eiern sowie eine ungünstige Zusammensetzung der intestinalen Bakterien begünstigt daher die Entwicklung hoher TMAO-Konzentrationen im Blut.<sup>6</sup>

Welche Rolle die Zusammensetzung der intestinalen Bakterien im Rahmen der TMA-Freisetzung spielt, ist bereits durch zahlreiche Studien belegt. Koeth und sein Team stellten fest, dass eine hohe Besiedlung durch die Gattungen Prevotella und Mucispirillum sowie durch den Bakterienstamm Tennericutes mit erhöhten Konzentrationen an TMA bzw. TMAO assoziiert sind.<sup>6</sup> Andere Forscher kamen zu dem Ergebnis, dass mehrere Bakterienarten der Stämme Firmicutes und Proteobacteria in der Lage sind, sehr hohe Mengen an TMA aus Cholin zu produzieren. Bei einer Besiedlung des Darms mit diesen Bakterien besteht das Risiko, dauerhaft einem erhöhten TMAO-Spiegel ausgesetzt zu sein.<sup>7,8</sup>



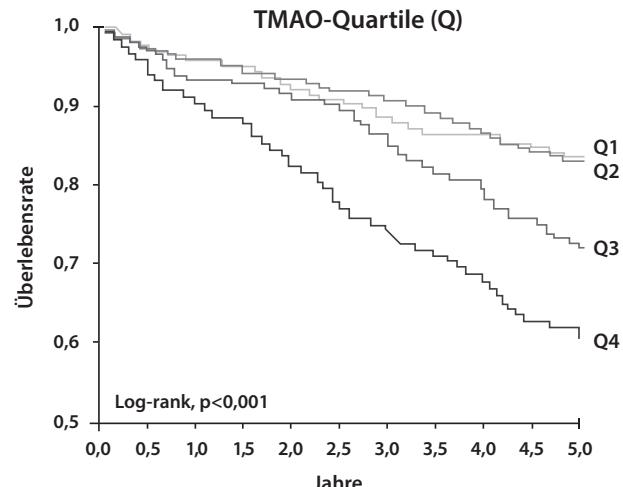
**Abb. 2:** Metabolismus von TMAO mit Cholin als Ausgangsstoff. Erhöhte TMAO-Level steigern das Atherosklerose-Risiko.<sup>6</sup>

## Kardiovaskuläre Erkrankungen und TMAO

Die Arteriosklerose und die daraus resultierende kardiovaskuläre Erkrankung (CVD) sind zurzeit die Haupttodesursachen in den industrialisierten Ländern. In vielen Studien wurden Cholesterin und Lipoproteine (LDL) als Risikofaktoren identifiziert. Deren Absenkung führt bei einer großen Anzahl an Patienten zu einem verminderter Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse. Trotzdem blieb die Arteriosklerose bei mehr als 50% der Patienten bestehen, so dass weitere, vom Fettstoffwechsel unabhängige Faktoren eine Rolle spielen müssen. Neben der chronischen Entzündung, die häufig durch direkte regulatorische Effekte der Darmbakterien auf das intestinale Immunsystem entsteht, konnte der mikrobielle Metabolit TMAO als eine der Ursachen identifiziert werden.<sup>8</sup>

Eine wissenschaftliche Langzeitstudie an dem Heart and Vascular Institute, Cleveland Clinic, untersuchte den Einfluss von TMAO auf die periphere Arteriosklerose (pAVK) sowie auf die 5-Jahres-Mortalität. Unter Berücksichtigung von Faktoren wie Entzündungsmarker und Anamnese deuteten die Ergebnisse dieser Studie auf das Potential von TMAO als langfristigen prognostischen Risikoparameter für Patienten mit pAVK hin. Patienten mit TMAO-Spiegel im oberen Quartil (Q4) zeigten eine besonders hohe Sterblichkeit (siehe Abb. 3) und bedürfen einer diätetischen und pharmakologischen Therapie.<sup>10</sup>

In einer kürzlich durchgeführten Studie an der Universität Tübingen wurde der Einfluss von TMAO-Blutspiegeln auf die Entwicklung der Stammfettsucht, Leberverfettung, Dicke der Halsarterien und Insulinresistenz untersucht. Die Ergebnisse belegten, dass TMAO ein wesentlicher Risikofaktor für die Entwicklung von Zivilisationskrankheiten wie Arteriosklerose, kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes mellitus und Adipositas darstellt.<sup>11</sup>



**Abb. 3:** Wahrscheinlichkeit der 5-Jahres-Überlebensrate gemäß der Quartile der TMAO-Konzentration im Blut<sup>10</sup>

### TMAO und TMA / Arteriosklerose

- TMAO steht für das Molekül Trimethylamin-N-oxid.
- Das Molekül wird in der Leber aus dem Vorläufermolekül Trimethylamin (TMA) gebildet, das wiederum beim Abbau von Nahrungsstoffen wie zum Beispiel Phosphatidylcholin und L-Carnitin durch Darmbakterien entsteht.
- TMAO begünstigt die Entwicklung von Arteriosklerose.



## Chronische Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus und TMAO

Neben der beobachteten starken Auswirkungen auf die Entwicklung der kardio- und neurovaskulären Erkrankungen wurde eine Analogie bei chronischer Niereninsuffizienz (CKD) festgestellt. Darüber hinaus zeigte sich bei Patienten ohne CKD eine positive Korrelation zwischen der TMAO und Cystatin C. Ob es sich um ein Resultat der verminderten Clearance durch glomeruläre Filtration, passive Exkretion, reduzierte N-Oxidation des TMA im proximalen Tubulus oder durch alle beteiligten Mechanismen handelt, ist noch nicht endgültig geklärt.<sup>12</sup>

In einer weiteren Studie mit 2.694 Probanden, darunter 1.346 neu diagnostizierte Diabetes-Patienten, wurde der Zusammenhang zwischen TMAO-Spiegeln im Plasma und dem Auftreten von Diabetes mellitus untersucht. Bei Diabetikern wurden deutlich höhere TMAO-Spiegel gemessen als bei gesunden Kontrollpersonen. Dadurch können Pathomechanismen wie inflammatorische Veränderungen im Fettgewebe sowie die Begünstigung einer Insulinresistenz in Gang gesetzt werden, die als Auslöser für Diabetes mellitus gelten. Damit stellen hohe TMAO-Spiegel ein Risiko dar, an Diabetes mellitus Typ 2 zu erkranken (Shan Z et al. 2017).

## TMAO und die Ernährungsweise

Im Zusammenhang mit einer gesunden Ernährung (z.B. mediterrane Diät) wird sehr oft Seefisch empfohlen. Es mag kontrovers erscheinen, dass Seefische, die reich an Vitamin D und Omega-3-Fettsäuren sind, ebenfalls hohe Mengen an TMAO beinhalten. Das TMAO dient der Stabilisierung der Proteine und der Regulation des osmotischen Drucks im Gewebe der Fische. So kommt es zum typischen Fischgeruch durch das gasförmige TMA, wenn das Fischgewebe bei nicht korrekter Lagerung enzymatisch zersetzt wird.

Für die Seafood-Liebhaber hat das zugeführte TMAO möglicherweise positive Effekte im Darm. Es wirkt als Elektronenrezeptor für Atmungsprozesse der fakultativ anaeroben Bakterien und hemmt indirekt die Freisetzung von TMA aus Cholin und Carnitin, was dem TMA-Lyase-Hemmereffekt ähnelt.<sup>13</sup>

Hohe TMAO-Aufnahmen, ausgelöst zum Beispiel durch Fischkonsum, führen zu einem erhöhten Level im Körper für ca. 6 Stunden. Es werden jedoch 96% der aufgenommenen TMAO-Menge innerhalb von 24 Stunden wieder durch den Urin ausgeschieden.<sup>14</sup> Entscheidend für die Risikoentstehung ist somit die chronische Belastung durch TMA und TMAO im Körper, die vor allem durch die im Darm befindlichen Bakterien verursacht wird.

### Gezielte Nahrungsauswahl hemmt die TMA-Bildung.

Die positive Wirkung einer mediterran ausgerichteten Kost zum Schutz vor Herz-Kreislauf-Erkrankungen wurde mehrfach beschrieben und dokumentiert. So konnte gezeigt werden, dass Dimethyl-1-butanol (DMB), das in kaltgepresstem Oliven- und Traubenkernöl sowie in Rotwein und Balsamico-

Essig enthalten ist, die intestinalen TMA-Spiegel senkt. DMB ist ein strukturelles Analogon von Cholin und ein Inhibitor der mikrobiellen TMA-Produktion (Cholin-TMA-Lyase-Inhibitor). Somit existiert eine diätetische und gleichsam schmackhafte Möglichkeit, einer übermäßigen TMAO-Bildung entgegenzuwirken.<sup>15</sup>

### TMAO und Mikrobiom / Ernährung / Nahrungsergänzung

- Erhöhte TMAO-Spiegel sind nachweisbar bei Menschen, die durch ihr Ernährungsverhalten charakteristische Veränderungen des intestinalen Mikrobioms aufweisen.
- Der regelmäßige Verzehr von tierischen Produkten bewirkt durch die erhöhte Zufuhr von Carnitin, Cholin und Lecithin eine Anpassung des Mikrobioms. Diese zeichnet sich durch eine erhöhte Zellzahl von Keimen aus, die zur TMA-Synthese befähigt sind.
- In diesen Fällen kann auch der Verzehr von carnithaltigen Nahrungsmitteln oder Nahrungsergänzungsmitteln zu erhöhten TMAO-Spiegeln führen.
- Vegetarier und Veganer zeigen aufgrund der anderen Zusammensetzung ihres intestinalen Mikrobioms keinen Anstieg der TMAO-Spiegel – auch nicht durch konzentrierte Carnitin-Zufuhr z.B. in Nahrungsergänzungsmitteln.
- Dimethyl-1-butanol, das in kaltgepresstem Oliven- und Traubenkernöl sowie in Rotwein und Balsamico-Essig enthalten ist, hemmt die mikrobielle TMA-Synthese.





Abb. 4: Seafood beinhaltet hohe Mengen an TMAO.

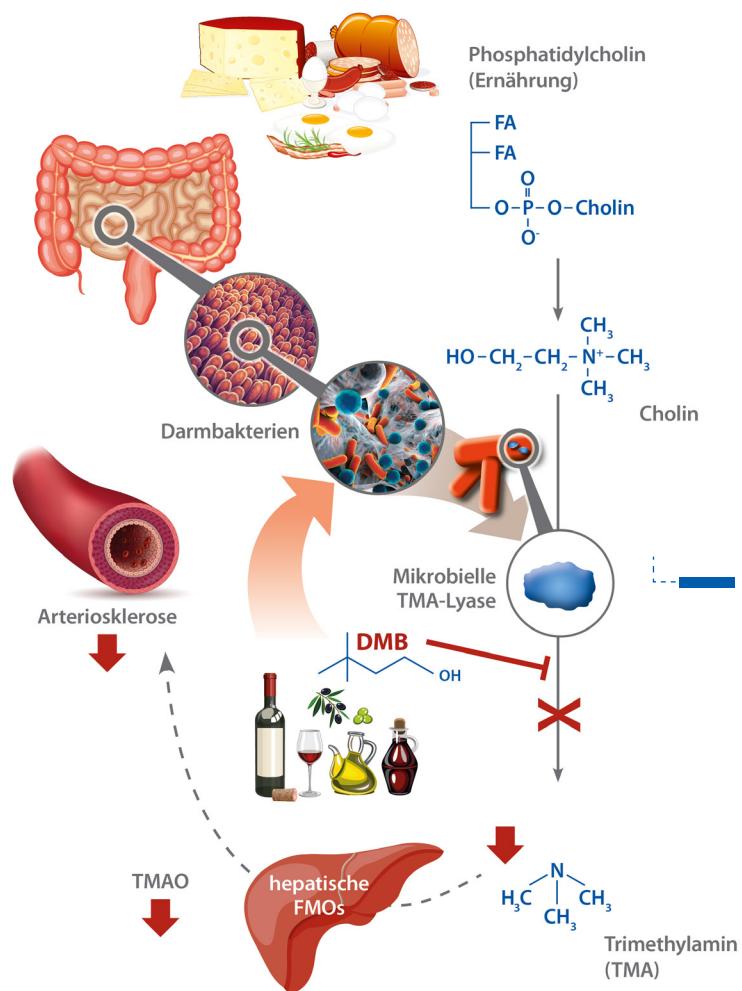


Abb. 5: Die Aufnahme von 3,3-Dimethyl-1-butanol (DMB), das in Nahrungsmitteln wie kaltgepresstem Olivenöl, Balsamico-Essig sowie auch in Rotwein enthalten ist, inhibiert die mikrobielle TMA-Synthese des intestinalen Mikrobioms, gezeigt am Beispiel mit Cholin als Ausgangsstoff.<sup>15</sup>

## Labordiagnostik

Mit der gut etablierten Messmethode LC-MS/MS kann der Biomarker TMAO im Serum sowie TMAO, TMA, Betain und Cholin im Urin bestimmt werden, so dass Gesundheitsrisiken frühzeitig erkannt und entsprechende Präventionsmaßnahmen eingeleitet werden können.

### Organix® TMAO (9898)

TMA, TMAO, Betain und Cholin im Urin

Präanalytik und Probenentnahme	
<b>Probenmaterial:</b>	1. Morgenurin, angesäuert (Testset)
<b>Besondere Hinweise:</b>	kein Meeresfrüchte-/ Fisch-Konsum mindestens 48 h vor Urinsammlung
<b>Probenversand:</b>	keine Besonderheiten
Abrechnung und Preise	
<b>GOÄ:</b>	3585.H1, 4078
<b>Preis Selbstzahler:</b>	35,55 €
<b>Preis Privatpatient:</b>	40,88 €

### TMAO (9995)

Präanalytik und Probenentnahme	
<b>Probenmaterial:</b>	Serum
<b>Probenversand:</b>	keine Besonderheiten
Abrechnung und Preise	
<b>GOÄ:</b>	4078
<b>Preis Selbstzahler:</b>	38,20 €
<b>Preis Privatpatient:</b>	38,20 €

## Literatur

- 1 Tang WH (2014) The contributory role of gut microbiota in cardiovascular disease. *J Clin Invest*, 124(10):4204–4211.
- 2 Wei D et al. (2018) Simple determination of betaine, L-carnitine and choline in human urine using self-packed column and column-switching ion chromatography with nonsuppressed conductivity detection. *Biomed Chromatogr*, 32(2).
- 3 Lever M et al. (2014) Betaine and Trimethylamine-N-Oxide as Predictors of Cardiovascular Outcomes Show Different Patterns in Diabetes Mellitus: An Observational Study. *PLoS ONE*, 9(12):e114969.
- 4 Duncan SH et al. (2007) Reduced dietary intake of carbohydrates by obese subjects results in decreased concentrations of butyrate and butyrate-producing bacteria in feces. *Appl Environ Microbiol*, 73(4):1073–1078.
- 5 Hahne D (2013) Intestinale Mikrobiota: Ein „Ökosystem“ mit Potenzial. *Dtsch Arztbl*, 110(8).
- 6 Koeth RA et al. (2013) Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med*, 19(5):576–585.
- 7 Romano KA et al. (2015) Intestinal microbiota composition modulates choline bioavailability from diet and accumulation of the proatherogenic metabolite trimethylamine-N-oxide. *mBio*, 6(2):e02481.
- 8 Yamashita T (2017) Intestinal Immunity and Gut Microbiota in Atherogenesis. *J Atheroscler Thromb*, 24(2):110–119.
- 9 Rath S et al. (2017) Uncovering the trimethylamine-producing bacteria of the human gut microbiota. *Microbiome*, 5:54.
- 10 Senthong V et al. (2016) Trimethylamine N-Oxide and Mortality Risk in Patients With Peripheral Artery Disease. *J Am Heart Assoc*, 5(10):e004237.
- 11 Randrianarisoa E et al. (2016) Relationship of Serum Trimethylamine N-Oxide (TMAO) Levels with early Atherosclerosis in Humans. *Sci Rep*, 6:26745.
- 12 Tang WW (2015) Trimethylamine N -Oxide as a Novel Therapeutic Target in CKD. *JASN*, 27(1):8–10.
- 13 Landfald B et al. (2017) Microbial trimethylamine-N-oxide as a disease marker: something fishy? *Microb Ecol Health Dis*, 28(1):1327309.
- 14 Taesuwan S et al. (2017) The metabolic fate of isotopically labeled trimethylamine-N-oxide (TMAO) in humans. *J Nutr Biochem*, 45:77–82.
- 15 Wang Z et al. (2015) Non-lethal Inhibition of Gut Microbial Trimethylamine Production for the Treatment of Atherosclerosis. *Cell*, 163(7):1585–1595.
- Akesson B et al. (1989) Pharmacokinetics of triethylamine and triethylamine-N-oxide in man. *Toxicol Appl Pharmacol*, 100(3):529–538.
- Estruch R et al. (2013) Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*, 368(14):1279–1290.
- Chen M-I et al. (2016) Resveratrol Attenuates Trimethylamine-N-Oxide (TMAO)-Induced Atherosclerosis by Regulating TMAO Synthesis and Bile Acid Metabolism via Remodeling of the Gut Microbiota. *mBio*, 7(2):e02210-15.
- Shan Z et al. (2017) Association between microbiota-dependent metabolite trimethylamine-N-oxide and type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr*, 106(3):888–894.



GANZIMMUN ist ein humanmedizinisches Labor in Mainz, das seit Unternehmensgründung im Jahre 1998 stetig expandiert.

Durch eine hochmoderne technische Ausstattung in den Bereichen LC/MS, Zellkulturlabor, Next-Generation-Sequenzierung u.v.m. profitieren unsere internationalen Kunden von einem innovativen Dienstleistungsspektrum – von der klinisch-chemischen Diagnostik, Mikrobiologie, Molekularbiologie, Endokrinologie, Orthomolekularen bis hin zur spezialisierten Immundiagnostik.

Auch modernste technische Optionen der Befundübermittlung und einzigartige Service-Tools wie das selbstentwickelte Labormanagementsystem 2D-connect® und die GANZIMMUN-Akademie stehen unseren Einsendern zur Verfügung.

## Impressum

**Herausgeber**  
GANZIMMUN

Erich-Dombrowski-Straße 3  
55127 Mainz

Tel. +49 6131 7205-0  
Fax +49 6131 7205-100

[www.ganzimmun.de](http://www.ganzimmun.de)  
[info@ganzimmun.de](mailto:info@ganzimmun.de)

**Ärztlicher Leiter**  
Dr. med. Patrik Zickgraf

**Bildnachweis**  
Shutterstock, Adobe Stock

**Autoren**  
HP Michael Martin  
PD Dr. Stephan Sudowe  
Dipl.-Biol. Agnes Fijalkowski

**Unsere Webauftritte**  
Besuchen Sie uns

