

## Polyphenole können präventiv auf Inzidenz von Diabetes mellitus Typ 2 wirken

Eine neue Studie zeigt: Eine Ernährungsweise, die reich an Polyphenolen ist, kann zur Prävention eines Diabetes mellitus Typ 2 beitragen. Insbesondere die Gruppe der Flavonoide scheint sich günstig auf den Glucosestoffwechsel auszuwirken.

Die Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 2 steigt weltweit stark an und hat sich seit 1980 fast verdoppelt. Aufgrund der verschiedenen mikro- und makrovaskulären Komplikationen, die durch einen gestörten Glucosestoffwechsel entstehen können, stellt die Krankheit eine große Herausforderung für das Gesundheitssystem dar.

Für eine frühzeitige Prävention spielen veränderbare Lebensstilfaktoren eine wichtige Rolle. Dazu zählen neben ausreichend körperlicher Bewegung das Einhalten von Normalgewicht, Nikotinverzicht, eine regelmäßige Überprüfung von Blutlipiden und Blutdruck sowie eine ausgewogene Ernährungsweise. Insbesondere eine pflanzenbetonte Ernährung mit einem hohen Anteil an bioaktiven Substanzen wie Polyphenolen scheint den Glucosestoffwechsel günstig zu beeinflussen.

Polyphenole zählen zu den sekundären Pflanzenstoffen und kommen in verschiedenen Formen vor – als Glycoside (Konjugat), Ester, Polymer oder freie Form (Aglycon). Sie stellen keine einheitliche Stoffklasse dar und basieren alle auf der Struktur des Phenols. Ihre chemische Form

**Tabelle 1** | Übersicht über Polyphenolklassen und deren Vorkommen in Lebensmitteln

Polyphenole	Untergruppe	Einzelsubstanzen (Beispiele)	Beispiele für das Vorkommen in Lebensmitteln
Flavonoide	Flavonole	Quercetin, Kämpferol, Myricetin	Zwiebeln, Grünkohl, Lauch, Brokkoli, Äpfel
	Flavonole inklusive Flavan-3-ole und Proanthocyanidine	Catechin, Epicatechin	Tee, Trauben, Kakao
	Flavanone	Naringenin, Hesperitin	Zitrusfrüchte
	Flavone	Luteolin, Apigenin	Petersilie, Sellerie
	Anthocyanidine	Anthocyanine	Beeren, blaue Trauben
	Isoflavone	Daidzein, Genistein, Glyceitin, Equol	Sojabohnen
	Dihydrochalcone		Äpfel
Phenolsäuren	Hydroxybenzoesäuren	Kaffeensäure, Ferulasäure	Kaffee, Tee, Obstschalen
Stilben			Wein, Erdnüsse
Lignane		Secoisolariciresinol	Leinsamen, Getreide

bestimmt über das Molekulargewicht sowohl die Bioverfügbarkeit als auch die Bioaktivität.

Ergebnisse aus früheren epidemiologischen Studien hatten bereits auf eine inverse Beziehung zwischen dem Auftreten eines Diabetes mellitus Typ 2 und der Gesamtzufuhr von Flavonoiden und Anthocyanidinen hingewiesen. Auch zwischen Diabetes mellitus Typ 2 und Isoflavon-Biomarkern wurden inverse Assoziationen festgestellt.

Da Dosis-Wirkungs-Beziehungen ein wichtiges Kriterium für eine Kausalität darstellen, ist deren Bestimmung von besonderer Bedeutung, um Assoziationen zwischen Polyphenolen und Diabetes mellitus Typ 2

zu bestätigen. Daten einer früher publizierten Studie kamen zu dem Ergebnis, dass die tägliche Zufuhr von 7,5 mg Anthocyanen mit einem um 5 % geringeren Risiko für Diabetes mellitus Typ 2 verbunden war. Eine aussagekräftige Übersichtsarbeit und Dosis-Wirkungs-Analyse einzelner Komponenten und Gruppen von Polyphenolen im Zusammenhang mit Diabetes mellitus Typ 2 lag bisher jedoch nicht vor. In der vorliegenden Übersichtsarbeit wurden daher diese Assoziationen untersucht.

### Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Übersichtsarbeit lag darin, anhand einer systematischen Auswertung wissenschaftlicher Literatur und Durchführung von Dosis-Wirkungs-Meta-Analysen eine Evidenz für einen Zusammen-

**Sekundäre Pflanzenstoffe** werden von speziellen Zelltypen in Pflanzen synthetisiert. Sie kommen in vielen verschiedenen pflanzlichen Lebensmitteln wie Gemüse, Obst, Getreide, Gewürzen, Kräutern sowie Nüssen und Samen vor. Aber auch Tee, Kaffee und Wein enthalten sekundäre Pflanzenstoffe. Für die Pflanze selbst kann die Bedeutung der sekundären Pflanzenstoffe sehr vielfältig sein. Sie können als Farb- und Duftstoffe, Bitterstoffe, aber auch als Abwehrstoffe gegen Fraßfeinde oder Pathogene wirken. Manche sekundären Pflanzenstoffe entfalten auch eine hormonähnliche Wirkung wie etwa die Phytoöstrogene, zu denen die Isoflavone zählen.

**Polyphenole** üben viele verschiedene Effekte auf den Stoffwechsel aus. Sie beeinflussen auch den Glucosestoffwechsel und tragen damit zum Auftreten, der Prävention und dem Management von Diabetes mellitus Typ 2 bei. Im Einzelnen sind folgende Funktionen bekannt:

- Hemmung der Glucoseabsorption aus dem Darm.
- Erhöhung der Insulinabgabe aus der Bauchspeicheldrüse.
- Verbesserung der Glucoseaufnahme in Muskelzellen und Adipozyten.
- Unterdrückung der Freisetzung von Glucose aus der Leber.

Polyphenole fördern in Zellkulturen die Aufnahme von Glucose, indem sie insulinvermittelte Stoffwechselwege wie die cAMP/Proteinkinase A und PI3K-Wege aktivieren. In der Leber wurde nachgewiesen, dass polyphenolreiche Lebensmittel vor Gluconeogenese schützen und die Glycogenese stimulieren können.

Ergebnisse aus in vitro-Studien zeigten, dass **Flavonoide und Phenolsäuren** die Aktivitäten der Alpha-Amylase und der Alpha-Glucosidase sowie die intestinale Glucoseabsorption durch die Glucosetransporter SGLT1 und GLUT2 hemmen. Flavonoide schützen sowohl in in vivo- als auch in Zellkulturstudien die Beta-Zellen der Bauchspeicheldrüse vor Hyperglykämie.

hang zwischen der Zufuhr von Polyphenolen und der Inzidenz des Diabetes mellitus Typ 2 herzustellen.

### Methodik

Zwei Wissenschaftler recherchierten unabhängig voneinander im Zeitraum vor Januar 2018 in zwei verschiedenen Datenbanken (Pubmed und Web of Science) nach verschiedenen Begriffen, die im Zusammenhang mit Polyphenolen und Diabetes standen.

Die Studien, die zur weiteren Auswertung genutzt wurden, mussten folgende Einschlusskriterien erfüllen:

- 1) Untersuchung von multivariabel adjustierten Assoziationen zwischen der Zufuhr von Polyphenolen und dem Risiko für Diabetes mellitus Typ 2;
- 2) ein prospektives Studiendesign;
- 3) Humanstudie;
- 4) Publikation dieser Studie in einer wissenschaftlichen Fachzeitschrift.

Die Autoren screenen zudem die Literaturlisten aller eingeschlossenen Studien auf weitere relevante Studien.

Keine Studie wurde aufgrund ihrer Publikationssprache ausgeschlossen. Ausgeschlossen wurden jedoch Studien, in denen andere Diabetesformen wie Diabetes mellitus Typ 1 oder Gestationsdiabetes Forschungsgegenstand waren.

Für die Meta-Analysen sind Risikoabschätzungen und 95 % Konfidenzintervalle (CI) log transformiert worden. In einem Zufalls-Effekt-Modell kombinierten die Wissenschaftler Hazard Ratio (HR) und Odds Ratio.

Dosis-Wirkungs-Analysen haben die Autoren dann durchgeführt, wenn die Daten aus mindestens zwei Publikationen mit mindestens drei Zufuhrmenüen für folgende Parameter verfügbar waren: die Anzahl der Fälle und Kontrollen, die Zufuhr oder Ausscheidung (Dosis) sowie eine Risikoabschätzung und das 95 % Konfidenzintervall. Gepoolt wurden nur Daten aus Studien, in denen dieselbe chemische Form (Aglycone oder Glycoside) der Polyphenole verwendet wurde. In denjenigen Studien, die keine genaueren Angaben über die Zahl der Fälle und Kontrollen für jede Quantile machten, wurden diese gleichmäßig über alle Quantile verteilt.

In den Studien, in denen Ergebnisse einzelner Komponenten publiziert wurden, bildeten die Wissenschaftler aus diesen Einzelsubstanzen die Summe der jeweiligen Flavonoid-Subklasse.

Die Meta-Analysen, in denen ein Vergleich extremer Quantile (niedrigste vs. höchste Quantile) des Polyphenolverzehrs stattfand, wurden mit linearen und nicht-linearen Dosis-Wirkungs-Meta-Analysen weiter analysiert.

## Ergebnisse

Insgesamt wurden 18 prospektive Studien identifiziert, in denen Assoziationen zwischen Polyphenolen (insgesamt 51 verschiedene Einzelsubstanzen) und Diabetes mellitus Typ 2 gefunden worden waren und die den Einschlusskriterien entsprachen.

In 11 Studien lag eine prospektive Kohorte vor, in 2 eine Fall-Kohorte und 5 Studien waren eingebettete Fall-Kontroll-Studien. Insgesamt wurden 14 verschiedene Kohorten aus 3 verschiedenen Kontinenten (Europa, USA, Asien) eingeschlossen.

Die Gesamtmenge an Polyphenolen wurde in zwei Studien untersucht. In 16 weiteren Publikationen wurden 41 verschiedene Klassen und Substanzen von Flavonoiden analysiert. 3 Studien beschäftigten sich mit Phenolsäuren, 2 mit Stilbenen und 5 mit Lignanen.

Für die Erfassung der Polyphenolzufuhr wurden in 14 Studien Ernährungserhebungsmethoden wie Verzehrhäufigkeitsfragebögen (food-frequency questionnaire, FFQ) durchgeführt oder die Ernährungshistorie erhoben. Die Studien nutzten unterschiedliche Lebensmitteldatenbanken zur Erfassung der Polyphenolzufuhr. Teilweise wurden auch Konzentrationen von Polyphenolen in Urin oder Plasma bestimmt.

Die Fälle von Diabetes mellitus Typ 2 wurden mittels unterschiedlicher Kriterien und Methoden festgestellt. Dazu zählten Selbstangaben, Telefon-Interviews, Krankheitsregister sowie das Messen der Nüchtern-glucose.

Der Vergleich der extremen Quantilen (niedrigste vs. höchste Quantile) fand **inverse Assoziationen zu Diabetes mellitus Typ 2** für die Zufuhr von:

- Polyphenolen (HR: 0,56; 95 % CI: 0,34, 0,93),
- Flavonoiden (HR: 0,88; 95 % CI: 0,81, 0,96),
- Flavonolen (HR: 0,92; 95 % CI: 0,85, 0,98),
- Flavan-3-olen (HR: 0,89; 95 % CI: 0,81, 0,99),
- Katechinen (HR: 0,86; 95 % CI: 0,75, 0,97),
- Anthocyanidinen (HR: 0,86; 95 % CI: 0,81, 0,91),
- Isoflavonen (HR: 0,92; 95 % CI: 0,86, 0,97),
- Daidzein (HR: 0,89; 95 % CI: 0,83, 0,95),
- Genistein (HR: 0,92; 95 % CI: 0,86, 0,99),
- Stilbenen (HR: 0,44; 95 % CI: 0,26, 0,72), sowie
- Biomarker für Daidzein (HR: 0,81; 95 % CI: 0,66, 0,99) und Genistein (HR: 0,79; 95 % CI: 0,62, 0,99).

Für einzelne Substanzen stellten die Wissenschaftler signifikant inverse Assoziationen für die diätetische Zufuhr von Katechinen, Daidzein, Genistein sowie die Biomarker der beiden letzten Substanzen fest.

In der Dosis-Wirkungs-Meta-Analyse wurden **nicht-lineare Assoziationen** für die Zufuhr von Polyphenolen ( $p = 0,017$ ), Flavonoiden (Glykoside,  $p = 0,0003$ ), Myricetin ( $p = 0,0003$ ), Flavanonen ( $p = 0,006$ ), Anthocyanidinen ( $p = 0,0001$ ), Anthocyaninen ( $p = 0,029$ ) und Biomarker für Genistein ( $p = 0,002$ ) beobachtet. Dies

deutet darauf hin, dass eine empfehlenswerte Zufuhr dieser Substanzen mit einem niedrigeren Risiko für Diabetes mellitus Typ 2 verbunden ist. Eine optimale Zufuhr von 1 000 mg Gesamt-Polyphenolen pro Tag geht mit dem geringsten Risiko für Diabetes mellitus Typ 2 einher.

Bei Abwesenheit von Nicht-Linearität wurden **lineare Dosis-Wirkungs-Meta-Analysen** durchgeführt. Dabei zeigte sich, dass die Zufuhr von 600 mg Phenolsäuren mit einem um 34 % reduzierten Risiko für Diabetes mellitus Typ 2 verbunden war (HR: 0,76; 95 % CI: 0,64, 0,89).

Separate Dosis-Wirkungs-Meta-Analysen wurden für die Untergruppe der Isoflavone durchgeführt, da deren Zufuhrmenge in asiatischen Ländern etwa zehnmal so hoch ist wie in westlichen Industrienationen.

In Übereinstimmung mit der inversen Assoziation für Flavonole in der Meta-Analyse ergab sich ein um 26 % reduziertes Risiko bei 2,5facher Erhöhung der Flavonolzufuhr. **Die inverse Beziehung, die für die Gesamtmenge der Flavonoide beobachtet wurde, betont die Bedeutung einer pflanzenbetonten Ernährungsweise für die Prävention von Diabetes mellitus Typ 2.**

Die größte Stärke der vorliegenden Studie liegt darin, dass für die Zufuhr von 24 verschiedenen Polyphenolen (inklusive neun Einzelsubstanzen) Meta-Analysen durchgeführt wurden. Deren Analyse ist von besonderer Bedeutung, da die verschiedenen Molekularstrukturen der Flavonoid-Unterklassen durch ihre Variabilität in Bioverfügbarkeit und Bioaktivität sich jeweils unterschiedlich auf den Glucosestoffwechsel auswirken können.

Allerdings konnten aufgrund der Menge der verfügbaren Studien und begrenzten Anzahl von Datenpunkten Dosis-Wirkungs-Kurven nicht vollständig ermittelt werden.

Die Autoren merken an, dass die Verwendung von Verzehrhäufigkeitsfragebögen zu einem Underreporting führen kann und somit auch die Polyphenolzufuhr unterschätzt sein könnte. Auch die verschiedenen zugrunde liegenden Datenbanken können die Ergebnisse leicht verfälschen. Ältere Datenbanken enthalten in der Regel weniger Subklassen an Polyphenolen, sodass sich dies auf deren Zufuhrmenge in den älteren Publikationen auswirken kann.

## Fazit

Die Ergebnisse dieser Studie stärken die Evidenz, dass sich eine polyphenolreiche Ernährungsweise (und dabei insbesondere ein hoher Anteil an Flavonoiden) günstig auf die Prävention eines Diabetes mellitus Typ 2 auswirken kann. Dies bestätigt die Empfehlung einer pflanzenbetonten Ernährungsweise, die den Glucosestoffwechsel positiv beeinflussen kann.

Für die meisten Assoziationen zwischen Polyphenolen und Krankheitsentstehung wurde eine Nicht-Linearität herausgefunden. Dies lässt darauf schließen, dass eine empfehlenswerte Zufuhrmenge mit dem niedrigsten Risiko für Diabetes mellitus Typ 2 verbunden ist.

In zukünftigen Studien müssen vor allem die nicht-linearen Beziehungen zwischen einzelnen Polyphenolen und dem Auftreten von Diabetes mellitus Typ 2 weiter erforscht werden.

**Dr. rer. nat. Gunda Backes**

Dipl. oec. troph.

Quelle:

Rienks J, Barbaresko J, Oluwagbemigun K et al.: Polyphenol exposure and risk of type 2 diabetes: dose-response meta-analyses and systematic review of prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr* 108 (2018) 49–61