

WPD

WISSENSCHAFTLICHER
PRESSEDIENST

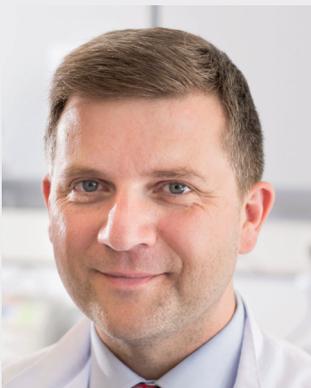
MODERNE ERNÄHRUNG HEUTE

Nr. 2 / April 2019

Herausgeber: Prof. Dr. Reinhard Matissek – Lebensmittelchemisches Institut (LCI)
des Bundesverbandes der Deutschen Süßwarenindustrie e.V., Köln

Die Bedeutung des Mikrobioms bei Übergewicht und Adipositas

*Neben der Nahrungsauswahl und -menge geht es auch
um die Interaktion der Nahrung mit den Darmbakterien*



Prof. Dr. med. Christian Sina und Dr. med. Torsten Schröder,
Institut für Ernährungsmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein,
Campus Lübeck

Die Bedeutung des Mikrobioms bei Übergewicht und Adipositas

Neben der Nahrungsauswahl und -menge geht es auch um die Interaktion der Nahrung mit den Darmbakterien

Prof. Dr. med. Christian Sina und Dr. med. Torsten Schröder, Institut für Ernährungsmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck

ZUSAMMENFASSUNG

Wir sind nicht allein. Auf den Oberflächen unserer Körper – auf der Haut, in der Nase, im Mund und im gesamten Magen-Darm-Trakt – tummeln sich Milliarden von kleinsten Organismen: Sie bilden das Mikrobiom. Das Mikrobiom ist ein aktiver Teil unseres Lebens. Bakterien, Viren und Pilze in unserem Darm entscheiden mit über unser Körpergewicht, wie wir unsere Nahrung verarbeiten, ob wir krank werden oder wie unsere Stimmung ist. Das Mikrobiom ist individuell einzigartig, jeder hat seinen eigenen „mikrobiellen Fingerabdruck“.

In diesem Beitrag werden die gängige Aufteilung des Mikrobioms sowie die aktuellen Daten zum Thema Mikrobiom und Adipositas vorgestellt und moderne Therapieansätze aufgezeigt, die dieses Wissen für eine personalisierte Medizin der Zukunft nutzen. Auch personalisierte Ernährungsempfehlungen können funktionieren, um aber valide Aussagen treffen zu können, bedarf es der weiteren Erforschung des Mikrobioms und seiner Stoffwechselprodukte. Gut belegt ist, dass Präbiotika das Wachstum von Darmbakterien fördern, die als gesund gelten, wobei eine pauschal gesundheitsförderliche Wirkung von Probiotika bisher nicht gesichert werden konnte.

EINLEITUNG

Unser Lebensstil und dabei insbesondere unsere Ernährungsweise sind wesentliche Faktoren bei der Entstehung von Fettleibigkeit (Adipositas) und ihren Folgeerkrankungen, insbesondere des metabolischen Syndroms. Dazu gehören eine Störung des Fettstoffwechsels, arterieller Bluthochdruck und Diabetes mellitus Typ 2. Es gibt jedoch eine große Schwankungsbreite des individuellen Risikos, diese metabolischen Erkrankungen zu entwickeln. Dieser

große interindividuelle Unterschied wurde bisher u. a. mit dem unterschiedlichen genetischen Repertoire versucht zu begründen. Neuere Forschungserkenntnisse der letzten Jahre konnten allerdings eindrucksvoll zeigen, dass das Darm-Mikrobiom eine wichtige Rolle für Zusammenhänge zwischen Ernährung, Stoffwechsel und Gesundheit spielt und vermutlich den Einfluss der Gene übertrifft. Das Darm-Mikrobiom ist somit eine wesentliche Determinante der metabolischen Gesundheit, und seine Erforschung erlaubt es zunehmend, die Indivi-

dualität bei Risiken für Erkrankungen zu verstehen und personalisierte Therapiestrategien als Teil einer Präzisionsmedizin zu entwickeln.

BEDEUTUNG UND ZUSAMMENSETZUNG DES MIKROBIOMS

Das Mikrobiom bezeichnet die Gesamtheit der mit unserem Körper assoziierten Mikroorganismen. Diese Mikroorganismen werden heute als integraler Bestandteil unseres Körpers verstanden und besiedeln alle unsere Körperoberflächen. Dabei unterscheidet sich beispielsweise die lokale Zusammensetzung des Mikrobioms zwischen Mund-/Rachenraum, Magen-/Darmtrakt, Haut und äußerem Urogenitaltrakt. Obgleich für lokale physiologische und pathophysiologische Prozesse auch eine Bedeutung des lokalen Mikrobioms erkannt wurde, wird gerade dem Darm-Mikrobiom eine herausragende Bedeutung für viele generalisierte Körperfunktionen zugeschrieben. Es ist essentiell für eine Vielzahl von Stoffwechsel- und Immunfunktionen und beeinflusst damit die gesamte Physiologie des Menschen [1].

Neben den prominent vertretenen Bakterien besteht das Darm-Mikrobiom auch aus diversen weiteren Mikroorganismen wie Archebakterien, Pilzen, Viren und Bakteriophagen. Diese Mikroorganismen spielen höchstwahrscheinlich mindestens eine ebenso bedeutsame Rolle wie die Bakterien. Dementsprechend sind die Gesamtheit der Archebakterien, das Virom, Phageom und Mykobiom zusätzliche Dimensionen der Interaktion zwischen Mikroorganismen und Wirt. Die Bakteriophagen sind beispielsweise zahlenmäßig etwa zehnmal häufiger im Darm vertreten als Bakterien, jedoch noch nicht so lange erforscht [1]. Neuere und reproduzierbare Laborprotokolle, z. B. für die Methode der Metagenomics, erlauben zunehmend die systematische Erforschung des gesamten Mikrobioms [2].

Das Darm-Mikrobiom gehört zu den ersten Instanzen des Körpers, die mit Nahrung in Kontakt kommen. Es ist für die Verdauung elementar, da wir erst

TERMINOLOGIE

Mikrobiota

Der Begriff Mikrobiota beschreibt die taxonomische Gesamtheit aller Mikroorganismen. Dazu gehören Bakterien, Archaeen (auch Archebakterien oder Urbakterien), Pilze, Algen, Protozoen und Viren. Der Begriff wird üblicherweise im Zusammenhang mit einer bestimmten Körperregion genannt, z. B. Darm-Mikrobiota, Haut-Mikrobiota u. s. w. [3]

Mikrobiom

Ürsprünglicherweise wurde der Begriff „Mikrobiom“ in Abgrenzung zum Begriff „Mikrobiota“ verwendet, um auf die genetische Information der Mikroorganismen Bezug zu nehmen. Mittlerweile ist diese Grenze zunehmend aufgebrochen und die Begriffe werden immer häufiger synonym verwendet. Der Begriff „Mikrobiom“ beschreibt somit ebenfalls die Gesamtheit der Mikroorganismen wie unter dem Absatz „Mikrobiota“ aufgezählt [3].

Virom, Phageom

Das menschliche Virom ist die Gesamtheit der Viren im und am menschlichen Körper. Das menschliche Phageom ist die Gesamtheit der Bakteriophagen im und am menschlichen Körper. Das Phageom ist Teil des Viroms, umfasst also den Teil der Viren, die man auch als Bakteriophagen bezeichnet und die sich ausschließlich in Bakterien vermehren.

Mykobiom

Das menschliche Mykobiom ist die Gesamtheit der Pilze im und am menschlichen Körper.

Probiotika

Probiotika sind lebende Mikroorganismen, denen bei Applikation ein gesundheitsfördernder Effekt zugesprochen wird. Probiotika

durch bakteriell kodierte Enzyme in der Lage sind, primär nicht verdauliche Nahrungsbestandteile wie z. B. Ballaststoffe zu prozessieren und damit dem Körper zugänglich zu machen. Zudem ist das Mikrobiom im Sinne eines „mikrobiellen Fingerabdrucks“ hoch individuell. Damit wird das Mikrobiom zu der wesentlichen dynamischen Größe zwischen Außenwelt und Innenwelt des Körpers.

BESTIMMUNG DES MIKROBIOMS

Über die letzten Jahre hat sich die Forschung um das Thema Mikrobiom vervielfältigt. Eine Kernmethode ist dabei die sogenannte 16S rRNA Gensequenzierung [2]. Diese Sequenzierung von Genen, die für 16S ribosomale RNA kodieren, erlaubt die Bestimmung der in einer Probe vorhandenen Bakterienarten und eine Aussage über die Quantität dieser Bakterienarten. Die 16S rRNA Gene sind innerhalb der Bakterien konserviert. Diese einheitlichen Bereiche der bakteriellen Gensequenzen werden jedoch von sich unterscheidenden Sequenzen unterbrochen. Diese variablen Abschnitte sind bakterienspezifisch und können daher für eine Charakterisierung der Bakterien herangezogen werden. Ein Vorteil der 16S rRNA Gensequenzierung ist, dass die bakterielle Zusammensetzung einer Probe mit relativ geringem methodischem Aufwand bestimmt werden kann. Die Analyse ist jedoch auf Bakterien beschränkt und andere in einer Probe enthaltene Mikroorganismen werden nicht analysiert.

Für die Mikrobiomanalyse mittels Bestimmung der 16S rRNA Gensequenzen wird zuerst die DNA aus einer Probe isoliert. Danach werden spezifisch diejenigen Genfragmente für die Analyse vervielfältigt, die für die Typisierung der Bakterien benötigt werden. Es werden überwiegend Next-Generation-Sequencing-Methoden verwendet, die einen hohen Durchsatz erlauben. Mittels universeller Primer werden die DNA-Fragmente amplifiziert und anschließend sequenziert. Die erhaltenen Sequenzen

zählen zu den Functional-Food-Präparaten und unterliegen demnach nicht den strengeren regulatorischen Bedingungen von Pharmaka [4].

Präbiotika

Präbiotika sind Substrate für die Mikroorganismen des Mikrobioms. Hierzu zählen vorwiegend Ballaststoffe, aber auch andere nicht-verdauliche Nahrungsbestandteile, die selektiv vom Mikrobiom verwertet werden [5].

Synbiotika

Synbiotika sind Nahrungsergänzungsmittel die Probiotika und Präbiotika kombinieren und dabei synergistisch wirken sollen [6].

Postbiotika

Dieser noch sehr neue Begriff beschreibt Stoffwechselabbauprodukte des Mikrobioms (Metabolite), die wirtsspezifische Prozesse direkt beeinflussen sollen [7].

Metagenom

Das Metagenom ist das gesamte genetische Material einer untersuchten Probe. Das Metagenom wird also von verschiedenen individuellen Organismen zusammengesetzt und besteht letztlich aus körpereigenen Wirtszellen und Bestandteilen des Mikrobioms [8].

Metabolom

Dieser Begriff beschreibt die Menge der niedrig-molekularen Moleküle, die als Stoffwechselabbauprodukte des Mikrobioms (Metabolite) entstehen und in einer biologischen Probe vorhanden sind [9].

werden durch Abgleich mit bekannten Sequenzen aus verschiedenen Datenbanken einer bestimmten Gattung oder Spezies von Bakterien zugeordnet.

Die 16S rRNA Gensequenzierung ist eine Standardmethode und sehr gut geeignet, eine Übersicht über das Mikrobiom zu erhalten. Dieser klare Vorteil geht zu Lasten der Genauigkeit, da unterschiedliche Bakterienspezies durchaus auch variable Gensequenzen teilen können und damit mit dieser Methode nicht voneinander unterscheidbar sind. Zudem sind die Probenvorbereitung sowie -prozessierung und auch die verwendeten Datenbanken Einflussfaktoren. Trotz dieser methodischen Limitierungen gilt die Sequenzierung der ribosomalen rRNA-Gene als effektive und leistungsfähige Methode zur Identifizierung von Mikroorganismen.

Neben der Beeinflussung der Ergebnisse durch die Methode an sich, müssen weitere Einflussfaktoren bei der Interpretation in Betracht gezogen werden. Hierzu zählt z. B., dass üblicherweise das Mikrobiom aus einer Stuhlprobe bestimmt wird, dabei jedoch andere Mikroorganismen, die an der Schleimhaut anheftend leben, nicht mit erfasst werden. Auch die Art der verwendeten Puffer, die Frage, ob und wie lange eine Probe gekühlt wurde, die Wahl des Labors und damit die Methoden der Probenverarbeitung beeinflussen das Endergebnis.

EINTEILUNG DES MIKROBIOMS

Die taxonomische Einteilung der Bakterien erfolgt in Phylum (Stamm), Klasse, Ordnung, Familie, Genera (Gattung) und Spezies (Art). Die 16S rRNA Gensequenzierung ist geeignet, Bakterien bis auf die Ebene der Gattung einzuteilen. Dementsprechend ist eine überwiegende Anzahl von Daten zu Mikrobiom und Patho-/Physiologie bis zu dieser Ebene aufgeschlüsselt. Zudem zeigen sich wiederholt festgestellte Assoziationen zwischen der Verteilung der Bakterien und Phänotypen bereits auf Phyla-Ebene. Neben der Angabe der Komposition des Mikrobioms auf Phyla-Ebene erlaubt die Methodik u. a. Aussagen zum relativen Verhältnis verschiedener Phyla zueinander, und sie hilft bei der Einschätzung des bakteriellen Diversitätsgrades in einem Habitat.

Phyla

Die Mehrzahl der Bakterien wird den Phyla *Bacteroidetes* und *Firmicutes* zugeordnet. Die anderen Phyla sind seltener: Das sind im Wesentlichen *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Verrucomicrobia* und *Fusobacteria*.

Firmicutes sind im Allgemeinen wichtig für die Verdauung von pflanzlichen Kohlenhydraten und fermentierbaren Ballaststoffen und können diese in kurzkettige Fettsäuren umwandeln [10]. Eine klare Dominanz von *Firmicutes* gegenüber *Bacteroidetes* ist in der Regel mit einem erhöhten Körpergewicht assoziiert [11]. *Firmicutes* lassen sich u. a. weiter einteilen in *Ruminococcus (Blautia)*, *Lactobacillus*, *Faecalibacterium* und *Roseburia*.

Die Gattung *Ruminococcus* gilt als Indikator für einen sehr gesunden Darm. Wissenschaftliche Studien zeigen, dass die Anzahl von *Ruminococcus* bei Menschen mit einem gesunden Darm deutlich erhöht ist gegenüber Personen mit Lebererkrankungen, Darmkrebs und Kindern mit Diabetes [12].

Vertreter der Gattung *Lactobacillus* sind in der Lage, über das Interleukin IL-10 durch Krankheitserreger ausgelöste Entzündungsreaktionen zu supprimieren. Außerdem sind verschiedene Arten von Lactobacillen wichtige Lieferanten von Vitamin B12 (Cobalamin) [13, 14]. Lactobacillen sind häufig Bestandteil von Probiotika. Ihre Anwesenheit im Darm wirkt der Vermehrung und Ansiedlung von pathogenen Bakterienarten entgegen.

Für Vertreter der Gattung *Faecalibacterium*, wie z. B. *Faecalibacterium prausnitzii*, wurden ebenfalls entzündungshemmende Eigenschaften beobachtet. In tierexperimentellen Untersuchungen konnte nach Applikation eine geringere Anfälligkeit für chronisch-entzündliche Darmerkrankungen wie Morbus Crohn erreicht werden [15].

Roseburia sind an der Verdauung von komplexen Kohlenhydraten und der Produktion von kurzkettigen Fettsäuren, wie z. B. Butyrat, beteiligt [16]. Diese Fettsäure stimuliert entzündungshemmende Reaktionen unseres Immunsystems und wirkt sich günstig auf den Immunstatus des Darms aus. Veränderungen in der Zusammensetzung an *Roseburia*-Arten im Darm können unseren Stoffwechsel beeinflussen und werden mit zahlreichen Erkrankungen, wie dem metabolischen Syndrom, Diabetes mellitus Typ 2 und Erkrankungen des Nervensystems und Allergien in Verbindung gebracht.

Bacteroidetes repräsentieren neben *Firmicutes* das Hauptphylum der Darmflora und sind Ausdruck einer Mischkost [17]. Zu dieser Gattung gehören als prominente Vertreter *Bacteroides*, *Prevotella* und *Alistipes*. *Bacteroides* sind bei der Verarbeitung von stärkehaltigen Lebensmitteln beteiligt, und *Prevotella* spielen eine wichtige Rolle in der Synthese von Vitamin B₁ (Thiamin) und Folsäure. Außerdem konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass *Prevotella* bei der Gewichtsreduktion nach Umstellung auf eine mediterrane Kost beteiligt sind und sogar den zu erwartenden Diäterfolg determinieren. Auch ein Zusammenhang zwischen *Prevotella* und sportlicher Leistungsfähigkeit ist beschrieben [18].

Bakterien der Gattung *Alistipes* sind derweil im Zusammenhang mit einer fleischreichen und kalorienreichen Ernährung beobachtet worden [17].

Firmicutes/Bacteroidetes-Ratio

Ein erhöhtes Verhältnis von *Firmicutes* zu *Bacteroidetes* ist ein Indikator für Übergewicht [19, 20]. *Firmicutes* ermöglichen durch den Abbau von pflanzlichen Kohlenhydraten (Ballaststoffen) eine zusätzliche Bereitstellung von Energie für den menschlichen Körper. Das heißt, dass eine stärkere Besiedelung des Darms mit *Firmicutes* über eine effektivere Nahrungsausbeutung zu einer erhöhten Kalorienaufnahme und damit zu Übergewicht führen kann.

Prevotella/Bacteroides-Ratio

Das Verhältnis von *Prevotella* zu *Bacteroides* korreliert mit der Stoffwechselleistung und ist daher ein Indikator dafür, wie schwer oder leicht es fällt, das Körpergewicht zu reduzieren. Das bedeutet, je mehr Bakterien der Gattung *Prevotella* im Darm vorkommen, desto leichter fällt eine Gewichtsabnahme. Eine Studie mit gesunden Personen, die sich drei Tage lang von einer „Gerste-Getreidekorn-reichen Kost“ ernährten, zeigte, dass es zu einer Verbesserung des Blutzuckerspiegels und der Insulinantwort kam, wenn sich gleichzeitig die Anzahl an *Prevotella* spp. im Vergleich zu den *Bacteroides* spp. erhöht hatte [21]. Es wird daher angenommen, dass sich ein erhöhtes Verhältnis von *Prevotella* zu *Bacteroides* positiv auf den Zuckerstoffwechsel auswirkt.

Die ebenfalls häufig, aber in deutlich geringerer Anzahl vorkommenden Gattungen sind *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Verrucomicrobia* und *Fusobacteria*.

Proteobacteria machen prozentual 2–5 % des Darm-Mikrobioms aus. Ein signifikant höherer Anteil von *Proteobacteria* im Darm, insbesondere von *E. coli* und *Enterobacter*, wird mit der Entstehung von Darmerkrankungen in Verbindung gebracht. Außerdem wurde für *E. coli* das Potenzial beschrieben, Vitamin K zu produzieren [22].

Zu **Actinobacteria** gehören z. B. *Bifidobacteria*. Sie sind zwar zahlenmäßig gering, aber nach derzeitigem Wissensstand Teil einer ausgewogenen und gesunden Darmflora [23]. *Bifidobacteria* sind Bestandteile vieler Probiotika. Es wird ihnen eine positive Wirkung bei der Verhinderung der Ansiedlung krankheitserregender Bakterien zugesprochen, obgleich ein genügendes pathophysiologisches Verständnis dazu noch fehlt [24].

Verrucomicrobia kommen ebenfalls selten vor. Dazu gehören *Akkermansia*, denen positive Effekte für die Darmgesundheit zugeschrieben werden, da sie wesentlich am Aufbau der den Darm bedeckenden

Schutzschicht beteiligt sind. Durch die Fähigkeit, Teile dieser Schutzschicht (Muzine) zu spalten, trägt *Akkermansia muciniphila* zudem durch die entsprechenden Abbauprodukte zur Erhaltung von *Faecalibacterium prausnitzii* bei. Diesem Bakterium wird eine entzündungshemmende Wirkung zugesprochen. Das Vorkommen von *A. muciniphila* korreliert mit einem geringen Auftreten an Übergewicht und Unterernährung und ist deshalb ein Indikator für einen gut funktionierenden Darm. Auf der anderen Seite wurde jedoch beschrieben, dass *Akkermansia* mit dem Vorkommen von Darmkrebs assoziiert ist [1].

Fusobacteria werden zahlenmäßig selten bestimmt, ein gutes Verständnis über die Funktion und Bedeutung existiert bisher nicht.

DIVERSITÄT DES MIKROBIOMS

Als Diversität eines Mikrobioms wird die Vielfalt an Mikroorganismen bezeichnet, die in einem gesunden Mikrobiom vorkommen. Eine hohe Diversität der intestinalen Mikrobiota zeigt im Allgemeinen eine gesunde Darmbesiedlung an. Eine Abnahme des Artenreichtums an Mikroorganismen ist ein Ausdruck einer Fehlbesiedlung. Während die Funktion auf der Ebene der Einzelbakterien bisher nur limitierte Aussagen über die spezifische Funktionalität des Mikrobioms zulässt, stellt die Gesamtdiversität des Mikrobioms vermutlich ein Surrogat für ein insgesamt gesundheitsförderliches Mikrobiom dar.

Es konnte gezeigt werden, dass zahlreiche chronische Erkrankungen mit einer Reduktion der bakteriellen Diversität vergesellschaftet sind [25–27]. Eine mögliche Erklärung für den Zusammenhang von Diversität und Erkrankungen ist die Erkenntnis, dass ein diverses Mikrobiom schneller und vermutlich auch adäquater auf sich ändernde Umweltbedingungen reagieren und so unseren Körper mit wichtigen Stoffwechselprodukten (Metaboliten) wie kurzkettigen Fettsäuren versorgen kann.

EINTEILUNG DES DARM-MIKROBIOMS IN ENTEROTYPEN

In mehreren Studien wurde das menschliche Darm-Mikrobiom in Bezug auf die darin dominierenden Bakterien in drei Enterotypen eingeteilt. Enterotyp 1 wurde durch eine starke Besiedelung des Darms mit Vertretern der Gattung der *Bacteroides* definiert. Enterotyp 2 durch das Vorkommen von *Prevotella* und Enterotyp 3 durch das Dominieren von Bakterien aus der Gattung *Ruminococcus* in Kombination mit dem gehäuften Auftreten von *Akkermansia*. Andere Autoren sehen in ihren Daten jedoch keinen Beleg für die Einteilung, sodass sich die Verwendung von Enterotypen nicht in allen Studien durchgesetzt hat [28, 29].

Tabelle 1: Mengenverhältnisse Mensch zu Mikroben sowie Größenverhältnisse menschlicher Zellen zu Mikroben sowie Zellbestandteilen [nach 1]

Mengenverhältnisse Mensch zu Mikroben	
10 ¹⁴	mikrobielle Zellen im/am menschlichen Körper
10 ¹³	humane Zellen im Körper
10 ¹²	Bakteriophagen pro g Fäzes
10 ¹¹	Bakterien pro g Fäzes

Größenverhältnisse menschlicher Zellen zu Mikroben sowie Zellbestandteilen	
Humane Zellen	10-100 µm
Erythrozyten	8 µm
Bakterien	0,5-5 µm
Mitochondrien	0,6-0,8 µm
Bakteriophagen	20-200 nm
Viren	100-800 nm
DNA	1 nm
Atome	0,1-0,5 nm

DER EINFLUSS DES MIKROBIOMS AUF ÜBERGEWICHT UND ADIPOSITAS

Die Prävalenzen von Übergewicht und Adipositas steigen innerhalb der letzten Dekaden deutlich an [30]. Obgleich Übergewicht und Adipositas bisher vornehmlich als Ausdruck eines selbst gewählten Lebensstils und/oder genetischer Disposition angesehen wurden, zeigen wissenschaftliche Untersuchungen zunehmend, dass die Komposition des Darm-Mikrobioms wesentliche Unterschiede zwischen Normal- und Übergewichtigen/Adipösen aufweist und dass es neben der Nahrungsauswahl und -menge auch um die Interaktion der Nahrung mit den Darmbakterien geht.

Untersuchungen des Mikrobioms von Normal- und Übergewichtigen/Adipösen zeigen, dass die beiden dominanten Phyla *Bacteroidetes* und *Firmicutes* unterschiedlich häufig vorkommen. Übertragungen des Mikrobioms in Mäuse, die zuvor keimfrei (also ohne Mikrobiom) aufgezogen wurden und dann das übertragene Mikrobiom annehmen, ergaben, dass Mäuse, die das Mikrobiom von Adipösen erhalten hatten, mehr an Körpergewicht zunahmten als die Mäuse, die das Mikrobiom von Schlanken erhalten hatten. Zudem zeigte sich, dass das Mikrobiom der adipösen Mäuse besser dazu in der Lage war, dem Wirt Energie aus der Nahrung zur Verfügung zu stellen [19, 20]. Diese Studien deuten an, dass das Mikrobiom nicht nur Ausdruck eines metabolischen Phänotyps ist, sondern auch Modulator dieses Phänotyps. Veränderungen des Mikrobioms haben das Potenzial, Veränderungen des Stoffwechsels zu induzieren. Weitere Studien haben zudem einen Einfluss auf Insulinresistenz, metabolische Entzündung und viszerale Fettspeicherung gezeigt, also wesentliche Folgen von Adipositas und Treiber metabolischer Komplikationen [31]. Körpergewichtsreduktionen wiederum führen ebenfalls zu Veränderungen des Mikrobioms, was zeigt, dass das Mikrobiom eine dynamische Stellgröße ist [32].

Neben Veränderungen auf Phyla-Ebene sind Veränderungen der Mikrobiomdiversität ebenfalls eng mit Adipositas assoziiert. Eine abnehmende Mikrobiomdiversität korreliert in mehreren Studien mit Adipositas [33, 34]. Es ist zudem eine konsistente Beobachtung, dass die Mikrobiomdiversität als Ausdruck eines modernen Lebensumfeldes im Zusammenhang mit der Industrialisierung abnimmt. Das wird als ein wesentlicher Grund angesehen, warum in industrialisierten Ländern mit „westlichem Lebensstil“ Adipositas prävalenter ist [35]. Sehr spannend sind in diesem Zusammenhang kürzlich publizierte Daten, die zeigen, dass Immigranten aus Süd-Ost-Asien in den USA einen sofortigen Verlust ihrer mikrobiellen Diversität aufweisen und dass dieser Effekt mit der Zeit verstärkt und ebenso auf die Nachkommen übertragen wird. Unlängst ist die Diversität in den Fokus der Forschung gerückt, und große Biobanking-Projekte zielen auf ein größeres Verständnis ab, um diversitätsverbessernde Therapien wie beispielsweise die Anwendung von therapeutischen Mikrobiomtransfers zu erforschen [36].

Kürzlich publizierte Arbeiten beschäftigen sich indes mit der Bedeutung der Bakteriengattungen *Prevotella* und *Bacteroides* für die Pathogenese der Adipositas und für den Erfolg von Ernährungsinterventionen bei Adipositas. Gemäß dem Vorkommen von *Prevotella* und *Bacteroides* teilten die Wissenschaftler Probanden in verschiedene Enterotypen ein, die entweder durch *Prevotella* oder *Bacteroides* dominiert wurden. Sie konnten zeigen, dass diese Einteilung einen prädiktiven Wert für den Diäterfolg aufwies. Dominierte *Prevotella* das Darm-Mikrobiom, reagierten die Probanden erfolgreich auf Ernährungsformen, die reich an Ballaststoffen, insbesondere aus Vollkornprodukten, waren. Dominierten *Bacteroides*, war diese Ernährungsform weniger erfolgreich. Stattdessen waren Ernährungsinterventionen, die Bifidobakterien fördern (im Wesentlichen Inulin-reiche Lebensmittel), besser in der Lage, den Stoffwechsel positiv zu beeinflussen und eine Gewichtsabnahme zu unterstützen [37, 38].

Neben dem Ballaststoffgehalt, der Zusammensetzung der Nahrung sowie dem Energiegehalt spielen aber auch andere, zum Teil iatrogene (durch medizinische Maßnahmen verursachte), Einflüsse eine Rolle [17]. Der Geburtsmodus beeinflusst beispielsweise die Zusammensetzung des Mikrobioms und hat einen Einfluss bis ins Erwachsenenalter. Dies ist unter anderem auch ein Grund, warum wieder vermehrt der natürliche Geburtsmodus gegenüber eines Wahl-Kaiserschnitts empfohlen wird [39, 40]. Zudem beeinflussen Antibiotikatherapien ganz wesentlich das Mikrobiom [41]. Ähnliche Effekte wurden aber auch kürzlich für andere Pharmaka wie Antidiabetika gezeigt [42, 43].

PERSONALISIERUNGSSTRATEGIEN MITHILFE DES MIKROBIOMS

Die Erkenntnis, dass jeder Mensch unterschiedlich auf Nahrungsmittel reagiert, ist nicht neu. Neu ist hingegen der Versuch, mittels standardisierter Methoden eine Personalisierung von Ernährungsinterventionen zu erreichen. In den letzten Jahren lag der Fokus auf dem Einfluss der Gene auf den Stoffwechsel. Das durch die Europäische Union geförderte Food4me-Forschungskonsortium hat viele Erkenntnisse geliefert, die zusammengefasst jedoch nicht zeigen können, dass die Sequenzierung der Gene oder die Bestimmung von bekannten Mutationen im Kontext von Stoffwechsel und Adipositas einen Vorteil bei personalisierten Ernährungsinterventionen bringt [44]. Erst vor Kurzem hat die Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) in diesem Zusammenhang eine eindeutige Position eingenommen. Sie stuft den Forschungsbedarf im Feld „Nutrigenomics“ als noch zu groß und den aktuellen Nutzen für personalisierte Ernährung als noch zu klein ein, um Angebote von Unternehmen, die eine Gensequenzierung anbieten, empfehlen zu können [45].

Alternativ zu genetischen Analysen, für die die Evidenz noch zu gering ist, könnte die Bestimmung des Mikrobioms ein Teil erfolgreicher Personalisierungs-

strategien sein. Eine funktionelle Erklärung für die Bedeutung des Mikrobioms für unsere Stoffwechselfundgesundheit ist, dass das Mikrobiom Einfluss auf adipositasrelevante Stoffwechselprozesse nimmt. Am besten beschrieben ist das für die Blutzuckeränderungen nach dem Essen. So hat die postprandiale Veränderung des Blutzuckerspiegels einen relevanten Einfluss auf die Entwicklung von Übergewicht und Adipositas [46]. Aber auch das Risiko für Folgekomplikationen und Komorbiditäten wie Diabetes mellitus Typ 2, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Krebserkrankungen und Gesamtmortalität steigt bei erhöhten postprandialen Blutzuckerwerten an [47–51]. Zudem ist die Senkung der postprandialen Blutzuckerwerte eine etablierte Therapiestrategie bei Insulinresistenz [52, 53], was einen präventiven und therapeutischen Effekt einer Ernährungsintervention, die stabile Blutzuckerwerte sichert, wahrscheinlich macht.

Seit der Meilensteinpublikation von Wissenschaftlern aus dem Weizmann Institut in Israel gilt als gesichert, dass die postprandiale Veränderung des Blutzuckerspiegels interindividuell sehr unterschiedlich ist [54]. Dies konnte in verschiedenen Nachfolgearbeiten bestätigt werden [55–57]. Die hohe Varianz im postprandialen Blutzuckerspiegel ist zusammen mit verschiedenen klinischen Parametern im Wesentlichen von der Mikrobiomzusammensetzung abhängig. Zeevi et al. konnten mit verschiedenen Parametern einen Algorithmus entwickeln, der eine individuelle glykämische Antwort auf bisher nicht gegessene Lebensmittel vorhersagen konnte [54, 57]. Die Anwendung dieses Algorithmus war unter Studienbedingungen bei der automatisierten Vorhersage von Blutzuckerreaktionen einer Experteneinschätzung gleichwertig, wenn auch die Vorhersage bisher in nur 70 % der Fälle gelingt. Damit ist „Big data“, „künstliche Intelligenz“ und der Einsatz von selbstlernenden Algorithmen zwar in der modernen Ernährungsforschung im Kontext von Prävention und Therapie angekommen, es ist aber weiterhin viel Forschungsarbeit notwendig. Bisher gilt die tatsächliche Messung von stoffwechselre-

levanten Größen wie die Blutzuckeränderung nach Nahrungsaufnahme noch als Goldstandard im Feld der personalisierten Ernährung.

Es muss festgehalten werden, dass allein mit Kenntnissen über die Mikrobiomzusammensetzung derzeit keine valide Ernährungsempfehlung gegeben werden kann. Eine abnehmende Diversität des Mikrobioms gilt als zentraler Indikator vieler Erkrankungszustände. Die Diversität wiederum wird durch verschiedene Faktoren beeinflusst wie Medikamente, Stress oder Schlafrhythmus. Einen

sehr großen Einfluss hat jedoch die Ernährung. Um positiv auf das Mikrobiom und insbesondere die Diversität einzuwirken, sind Lebensmittel mit präbiotischer Wirkung geeignet. Präbiotika fördern insbesondere das Wachstum der Darmbakterien, die als gesund gelten. Präbiotika sind beispielsweise enthalten in Lebensmitteln wie Chicorée, Lauch, Spargel oder Knoblauch. Als günstig für den Darm gelten darüber hinaus fermentierte Produkte, die unter anderem Milchsäurebakterien enthalten. Dazu zählen beispielsweise Sauerkraut, Kefir oder Kimchi. Eine pauschal gesundheitsförderliche Wir-

ÜBERSICHT ÜBER METHODEN ZUR MIKROBIOMBESTIMMUNG

Kultur

Die Kultivierung von Bakterien gilt als die erste Mikrobiomuntersuchungsmethode. Eine begrenzte Anzahl an Bakterien kann vergleichsweise einfach kultiviert werden (aerobe Bakterien). Die meisten Mikroorganismen sind allerdings anaerob (ca. 80 %). Anaerobier, Eukaryonten und Viren werden daher in der Regel nicht detektiert.

16S rRNA Gensequenzierung

Das ist die typische und weiterhin am meisten verwendete Methode zur Bestimmung des Mikrobioms. Die Methode gilt als zeit- und kosteneffektiv. Bakterien können bis auf die phylogenetische Ebene der Gattung (Genus) charakterisiert werden. Die Zusammensetzung der Mikrobioms kann damit gut dargestellt werden („Wer ist da?“). Eukaryonten und Viren werden allerdings nicht detektiert.

Metagenomics (DNA-Sequenzierung)

Eine Shotgun-Sequenzierung der gesamten DNA ermöglicht die Erfassung des gesamten Genoms. Damit ist die Erfassung der Bakterien bis auf Spezies-Ebene möglich, und Viren und Eukaryonten

werden mit erfasst. Potenzielle Stoffwechselwege können identifiziert werden („Wer ist da und was könnten diese tun?“); die tatsächliche Aktivität dieser Stoffwechselwege kann jedoch nicht erfasst werden.

Metatranscriptomics (RNA-Sequenzierung)

Die komplette RNA-Sequenzierung ermöglicht die Erfassung aller mikrobiellen Organismen. Es werden die lebenden und tatsächlich stoffwechselaktiven Organismen analysiert. Es ist damit auch eine Quantifizierung der Stoffwechselaktivität möglich („Wer ist da und was tun diese?“). Diese Methode ist deutlich kostenaufwendiger als bspw. die 16S rRNA Gensequenzierung.

Metabolomics (Massenspektroskopie oder NMR)

Metabolomics beschreibt die Erfassung aller Metabolite mittels Massenspektroskopie und NMR. Die Stoffwechselprodukte des Mikrobioms (v. a. Zucker, Aminosäuren, Lipide, Nukleotide) werden analysiert. Metabolomics bietet einen Aufschluss über die Stoffwechselproduktionsleistung. Eine Aussage über die Menge der Mikroorganismen ist mit dieser Methode allein nicht möglich, und sie bietet sich daher für eine Kombination an.

kung von Probiotika konnte bisher nicht gesichert werden, weshalb für deren Einsatz keine grundsätzliche Empfehlung ausgesprochen werden kann.

AUSBLICK

Die Forschung der letzten Jahre hat gezeigt, wie sehr die Gesundheit und die Interaktion mit Nahrung von unserem individuellen Mikrobiom abhängt. Auch individuelle Ernährungstherapien unter Einbeziehung von Mikrobiomanalysen zeigen die Potenz dieses Forschungsbereiches auf. Ein Großteil der bisher erfolgten Studien bezieht sich auf Daten, die mit 16S rRNA Gensequenzierung – dem aktuellen „Goldstandard“ – erhoben wurden. Die große Stärke dieser Methode ist eine gute Zeit- und Kosteneffizienz. Dennoch misst diese Methode ausschließlich Bakterien, deren variable 16S rRNA-Genbereiche bekannt und in verschiedenen Datenbanken archiviert sind. Die Methode ist gut für die Analyse der Vielfalt und der groben Einteilung des bakteriellen Mikrobioms geeignet. Andere Mikroorganismen wie Archaeen, Pilze, Algen, Protozoen und Viren müssen Gegenstand zukünftiger Forschung sein. Dafür wird die Bedeutung anderer Messmethoden wie Metagenomics oder Metatranscriptomics steigen und zunehmend die Methode der Wahl für wissenschaftliche Untersuchungen sein, um die Komplexität des Mikrobioms zu erfassen. Mit Methoden wie Metagenomics und Metatranscriptomics können Aussagen über alle tatsächlich vorkommenden Mikroorganismen und die Transkription der Gene getroffen werden.

Die bisherige Forschung weist darauf hin, dass das Mikrobiom durch die Produktion von Metaboliten wie kurzkettige Fettsäuren und Aminosäuren Einfluss auf die Körperfunktionen des Wirts nimmt. Daher wird für zukünftige Forschung im Bereich Mikrobiom die Anwendung von Metabolomics zentral sein. Mit Methoden wie Massenspektroskopie und NMR-Metabolomics ist die Erfassung von individuellen Metabolitenprofilen im Intestinum und

verschiedenen Körperflüssigkeiten möglich, und sie werden das Verständnis über individuelle Stoffwechselprozesse und Erkrankungsprozesse erweitern. Diese Methoden und eine Fokussierung auf funktionelle Aspekte müssen die Mikrobiomforschung von Morgen bestimmen, um weitere Erkenntnisse über das Mikrobiom zu ermöglichen und auch um mikrobiombasierte Therapiestrategien zu entwickeln.

Es werden derzeit verschiedene moderne Analyseverfahren wissenschaftlich evaluiert, um auf Basis des Mikrobioms und seiner Stoffwechselprodukte für jeden einzelnen die jeweilige Ernährung zu personalisieren. Die bisherigen Ergebnisse sind sehr vielversprechend und zeigen, dass personalisierte Ernährungsempfehlungen funktionieren können. Dies stellt insbesondere für Menschen mit Risikofaktoren und gesundheitlichen Problem wie z. B. Übergewicht und Fettleibigkeit einen vielversprechenden Ansatz dar, bei denen allgemeine Ernährungsempfehlungen bisher nicht effektiv waren.

KORRESPONDENZANSCHRIFT



Dr. med. Torsten Schröder
Institut für Ernährungsmedizin
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Campus Lübeck
Ratzeburger Allee 160
23562 Lübeck
E-Mail: Torsten.Schroeder@uksh.de

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Cani P. D. (2018): Human gut microbiome: hopes, threats and promises. *Gut* 67 (9): 1716–1725
- [2] Claesson M. J., Clooney A. G., O'Toole P. W. (2017): A clinician's guide to microbiome analysis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 14 (10): 585–595
- [3] Knight R., Callewaert C., Marotz C., Hyde E. R., Debelius J. W., McDonald D., Sogin M. L. (2017): The Microbiome and Human Biology. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 18: 65–86
- [4] Hill C., Guarner F., Reid G., Gibson G. R., Merenstein D. J., Pot B., Morelli L. et al. (2014): Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 11 (8): 506–514
- [5] Gibson G. R., Hutkins R., Sanders M. E., Prescott S. L., Reimer R. A., Salminen S. J. et al. (2017): Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 14 (8): 491–502
- [6] Gibson G. R., Roberfroid M. B. (1995): Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr* 125 (6): 1401–1412
- [7] Shenderov B. A. (2013): Metabiotics: novel idea or natural development of probiotic conception. *Microb Ecol Health Dis* 24. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23990841> (letzter Zugriff am 03.04.2019)
- [8] Tringe S. G., von Mering C., Kobayashi A., Salamov A. A., Chen K., Chang H. W., Podar M. et al. (2005): Comparative metagenomics of microbial communities. *Science* 308 (5721): 554–557
- [9] Nicholson J. K., Holmes E., Wilson I. D. (2005): Gut microorganisms, mammalian metabolism and personalized health care. *Nat Rev Microbiol* 3 (5): 431–438
- [10] Shen W., Gaskins H. R., McIntosh M. K. (2014): Influence of dietary fat on intestinal microbes, inflammation, barrier function and metabolic outcomes. *J Nutr Biochem* 25 (3): 270–280
- [11] Castaner O., Goday A., Park Y.-M., Lee S.-H., Magkos F., Shioh S.-ATE, Schröder H. (2018): The Gut Microbiome Profile in Obesity: A Systematic Review. *Int J Endocrinol* URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5933040/> (letzter Zugriff am 08.04.2019)
- [12] Hollister E. B., Gao C., Versalovic J. (2014): Compositional and functional features of the gastrointestinal microbiome and their effects on human health. *Gastroenterology* 146 (6): 1449–1458
- [13] Noguchi S., Hattori M., Sugiyama H., Hanaoka A., Okada S., Yoshida T. (2012): *Lactobacillus plantarum* NRIC1832 enhances IL-10 production from CD4+ T cells in vitro. *Biosci Biotechnol Biochem* 76 (10): 1925–1931
- [14] De Angelis M., Bottacini F., Fosso B., Kelleher P., Calasso M., Di Cagno R., Ventura M. et al. (2014): *Lactobacillus rossiae*, a vitamin B12 producer, represents a metabolically versatile species within the Genus *Lactobacillus*. *PLoS One* 9 (9): e107232. URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0107232> (letzter Zugriff am 08.04.2019)
- [15] Martín R., Miquel S., Chain F., Natividad J. M., Jury J., Lu J., Sokol H. et al. (2015): *Faecalibacterium prausnitzii* prevents physiological damages in a chronic low-grade inflammation murine model. *BMC Microbiol* (15): 67

- [16] Machiels K., Joossens M., Sabino J., De Preter V., Arijis I., Eeckhaut V., Ballet V. et al. (2014): A decrease of the butyrate-producing species *Roseburia hominis* and *Faecalibacterium prausnitzii* defines dysbiosis in patients with ulcerative colitis. *Gut* 63 (8): 1275–1283
- [17] David L. A., Maurice C. F., Carmody R. N., Gootenberg D. B., Button J. E., Wolfe B. E., Ling A. V. et al. (2014): Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 505 (7484): 559–563
- [18] Petersen L. M., Bautista E. J., Nguyen H., Hanson B. M., Chen L., Lek S. H., Sodergren E. et al. (2017): Community characteristics of the gut microbiomes of competitive cyclists. *Microbiome* 5 (1): 1–13
- [19] Turnbaugh P. J., Ley R. E., Mahowald M. A., Magrini V., Mardis E. R., Gordon J. I. (2006): An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 444 (7122): 1027–1031
- [20] Ley R. E., Bäckhed F., Turnbaugh P., Lozupone C. A., Knight R. D., Gordon J. I. (2005): Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102 (31): 11070–11075
- [21] Kovatcheva-Datchary P., Nilsson A., Akrami R., Lee Y. S., De Vadder F., Arora T., Hallen A. et al. (2015): Dietary Fiber-Induced Improvement in Glucose Metabolism Is Associated with Increased Abundance of *Prevotella*. *Cell Metab* 22 (6): 971–982
- [22] Blount Z. D. (2015): The unexhausted potential of *E. coli*. *Elife* 4. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4373459>
- [23] Binda C., Lopetuso L. R., Rizzatti G., Gibiino G., Cennamo V., Gasbarrini A. (2018): Actinobacteria: A relevant minority for the maintenance of gut homeostasis. *Dig Liver Dis* 50 (5): 421–428
- [24] Picard C., Fioramonti J., Francois A., Robinson T., Neant F., Matuchansky C. (2005): Review article: bifidobacteria as probiotic agents – physiological effects and clinical benefits. *Aliment Pharmacol Ther* 22 (6): 495–512
- [25] Gong D., Gong X., Wang L., Yu X., Dong Q. (2016): Involvement of Reduced Microbial Diversity in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Res Pract*. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5198157/> (letzter Zugriff am 08.04.2019)
- [26] Li Y., Wang H., Li X., Li H., Zhang Q., Zhou H., He Y. et al. (2019): Disordered intestinal microbes are associated with the activity of Systemic Lupus Erythematosus. *Clin Sci (Lond)*. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30872359> (letzter Zugriff am 03.04.2019)
- [27] Bajaj J. S., Vargas H. E., Reddy K. R., Lai J. C., O’Leary J. G., Tandon P., Wong F. et al. (2019): Association Between Intestinal Microbiota Collected at Hospital Admission and Outcomes of Patients with Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 17 (4): 756–765. e3.
- [28] Arumugam M., Raes J., Pelletier E., Le Paslier D., Yamada T., Mende D. R., Fernandes G. R. et al. (2011): Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 473 (7346): 174–180
- [29] Costea P. I., Hildebrand F., Arumugam M., Bäckhed F., Blaser M. J., Bushman F. D., de Vos W. M. et al. (2018): Enterotypes in the landscape of gut microbial community composition. *Nat Microbiol* 3 (1): 8–16
- [30] NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) (2017): Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: A pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *Lancet* 390 (10113): 2627–2642

- [31] Ahima R. S. (2011): Digging deeper into obesity. *J Clin Invest* 121 (6): 2076–2079
- [32] Ley R. E. (2010): Obesity and the human microbiome. *Curr Opin Gastroenterol* 26 (1): 5–11
- [33] Mosca A., Leclerc M., Hugot J. P. (2016): Gut Microbiota Diversity and Human Diseases: Should We Reintroduce Key Predators in Our Ecosystem? *Front Microbiol* 7: 455
- [34] Lozupone C. A., Stombaugh J. I., Gordon J. I., Jansson J. K., Knight R. (2012): Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature* 489 (7415): 220–230
- [35] Segata N. (2015): Gut Microbiome: Westernization and the Disappearance of Intestinal Diversity. *Curr Biol* 25 (14): R611–613
- [36] Bello M. G. D., Knight R., Gilbert J. A., Blaser M. J. (2018): Preserving microbial diversity. *Science* 362 (6410): 33–34
- [37] Christensen L., Roager H. M., Astrup A., Hjorth M. F. (2018): Microbial enterotypes in personalized nutrition and obesity management. *Am J Clin Nutr* 108 (4): 645–651
- [38] Hjorth M. F., Roager H. M., Larsen T. M., Poulsen S. K., Licht T. R., Bahl M. I., Zohar Y., Astrup A. (2018): Pre-treatment microbial Prevotella-to-Bacteroides ratio, determines body fat loss success during a 6-month randomized controlled diet intervention. *Int J Obes* 42 (3): 580–583
- [39] Rodríguez J. M., Murphy K., Stanton C., Ross R. P., Kober O. I., Juge N., Avershina E. et al. (2015): The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microb Ecol Health Dis* 26: 26050. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4315782/> (letzter Zugriff am 08.04.2019)
- [40] Milani C., Duranti S., Bottacini F., Casey E., Turrone F., Mahony J., Belzer C. et al. (2017): The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev* 81 (4): e00036–17. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5706746/> (letzter Zugriff am 08.04.2019)
- [41] Tilg H., Kaser A. (2011): Gut microbiome, obesity, and metabolic dysfunction. *J Clin Invest* 121 (6): 2126–2132
- [42] Whang A., Nagpal R., Yadav H. (2019): Bi-directional drug-microbiome interactions of anti-diabetics. *EBio-Medicine* 39: 591–602
- [43] Maier L., Pruteanu M., Kuhn M., Zeller G., Telzerow A., Anderson E. E., Brochado A. R. et al. (2018): Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria. *Nature* 555 (7698): 623–628
- [44] Celis-Morales C., Marsaux C. F., Livingstone K. M., Navas-Carretero S., San-Cristobal R., Fallaize R., Maccready A. L. et al. (2017): Can genetic-based advice help you lose weight? Findings from the Food4Me European randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 105 (5): 1204–1213
- [45] Reimers C., Holzapfel C. (2018): Genbasierte Ernährungsempfehlungen zur Gewichtsreduktion. *DGE info* 10: 146–149
- [46] Blaak E. E., Antoine J.-M., Benton D., Björck I., Bozzetto L., Brouns F., Diamant M. et al. (2012): Impact of postprandial glycaemia on health and prevention of disease. *Obes Rev* 13 (10): 923–984
- [47] Nathan D. M., Davidson M. B., DeFronzo R. A., Heine R. J., Henry R. R., Pratley R., Zinman B. et al. (2007): Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes Care* 30 (3): 753–759

- [48] Bansal N. (2015): Prediabetes diagnosis and treatment: A review. *World J Diabetes* 6 (2): 296–303
- [49] Gallwitz B. (2009): Implications of postprandial glucose and weight control in people with type 2 diabetes: understanding and implementing the International Diabetes Federation guidelines. *Diabetes Care* 32 Suppl 2: S322–325
- [50] Cavalot F., Pagliarino A., Valle M., Di Martino L., Bonomo K., Massucco P., Anfossi G. et al. (2011): Postprandial blood glucose predicts cardiovascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes in a 14-year follow-up: lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study. *Diabetes Care* 34 (10): 2237–2243
- [51] Lamkin D. M., Spitz D. R., Shahzad M. M. K., Zimmerman B., Lenihan D. J., Degeest K., Lubaroff D. M. et al. (2009): Glucose as a prognostic factor in ovarian carcinoma. *Cancer* 115 (5): 1021–1027
- [52] Ceriello A. (2010): Point: postprandial glucose levels are a clinically important treatment target. *Diabetes Care* 33 (8): 1905–1907
- [53] Monnier L., Mas E., Ginet C., Michel F., Villon L., Cristol J.-P., Collette C. (2006): Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 295 (14): 1681–1687
- [54] Zeevi D., Korem T., Zmora N., Israeli D., Rothschild D., Weinberger A. et al. (2015): Personalized Nutrition by Prediction of Glycemic Responses. *Cell* 163 (5): 1079–1094
- [55] Korem T., Zeevi D., Zmora N., Weissbrod O., Bar N., Lotan-Pompan M., Avnid-Sagi T. et al. (2017): Bread Affects Clinical Parameters and Induces Gut Microbiome-Associated Personal Glycemic Responses. *Cell Metab* 25 (6): 1243–1253. e5
- [56] Hall H., Perelman D., Breschi A., Limcaoco P., Kellogg R., McLaughlin T., Snyder M. (2018): Glucotypes reveal new patterns of glucose dysregulation. *PLoS Biol* 16 (7): e2005143. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6057684/> (letzter Zugriff am 08.04.2019)
- [57] Mendes-Soares H., Raveh-Sadka T., Azulay S., Edens K., Ben-Shlomo Y., Cohen Y., Ofek T. et al. (2019): Assessment of a Personalized Approach to Predicting Postprandial Glycemic Responses to Food Among Individuals Without Diabetes. *JAMA Netw Open* 2 (2): e188102. URL: <http://jamanetworkopen.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamanetworkopen.2018.8102> (letzter Zugriff am 03.04.2019)

Impressum / Herausgeber, Redaktion und Rückfragen:
Lebensmittelchemisches Institut (LCI) des
Bundesverbandes der Deutschen Süßwarenindustrie e. V.
Prof. Dr. Reinhard Matissek (V.i.S.d.P.)
Adamsstraße 52-54, 51063 Köln
Tel. (0221) 623 061, E-Mail: lci-koeln@lci-koeln.de

oder Rückfragen an:
:relations Gesellschaft für Kommunikation mbH
Mörfelder Landstraße 72, 60598 Frankfurt
Tel. (069) 963 652-11, E-Mail: wpd@relations.de

Gedruckt mit mineralölfreien Farben.

