

Redaktion

H. Lehnert, Lübeck  
J. Mössner, Leipzig  
B. Salzberger, Regensburg



S. Derer<sup>1</sup> · H. Lehnert<sup>2</sup> · C. Sina<sup>1,2</sup> · A. E. Wagner<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institut für Ernährungsmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Universität zu Lübeck, Lübeck, Deutschland

<sup>2</sup> Medizinische Klinik 1, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Universität zu Lübeck, Lübeck, Deutschland

# Modulation der intestinalen Mikrobiota durch Ernährungsinterventionen

Der Mensch teilt sich seine unterschiedlichen Körperoberflächen mit Milliarden kommensaler Bakterien. Dabei ist es von entscheidender Bedeutung, dass die Ko-evolution von Bakterien und menschlichem Organismus an Grenzflächen wie der Haut oder auch der Darmmukosa zu einer symbiotischen Beziehung zwischen dem Wirt und der umgebenden kommensalen Flora, der sogenannten Mikrobiota, geführt hat. Unter dem Begriff Mikrobiota wird die Gesamtheit der kommensalen Mikroorganismen zusammengefasst. Das Mikrobiom bezeichnet dagegen die Gesamtheit der mikrobiellen Gene. Im Vergleich zu Haut und Urogenitaltrakt weist der Gastrointestinaltrakt die stärkste bakterielle Besiedlung auf, da hier die Wirt-Mikrobiota-Beziehung besonders viele Vorteile für den Organismus bietet.

» Eine Dysbiose der Darmmikrobiota ist mit Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts assoziiert

Im Rahmen einer Symbiose im Darm verdrängen kommensale Bakterien beispielsweise potenziell pathogene Keime, sorgen für eine verbesserte Nahrungsverwertung, synthetisieren Vitamine und helfen bei der Verdauung sonst unverdaulicher Ballaststoffe. Dementsprechend wird eine Dysbiose der Darmmikrobiota mit Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts in Verbindung

gebracht [11]. Darüber hinaus beeinflusst die intestinale Mikrobiota entlang der sogenannten Darm-Leber-Achse metabolische und vermutlich auch cholestatische Lebererkrankungen [2, 20]. In diesem Zusammenhang wird beobachtet, dass eine hohe Diversität der Mikrobiota mit einem „gesunden“ Phänotyp in Verbindung steht, während eine niedrige Diversität mit einem gesteigerten Risiko für metabolische Erkrankungen einhergeht [14].

Über die Nahrung kann die Zusammensetzung der intestinalen Mikrobiota im Menschen innerhalb von 24 bis 48 h effektiv und reproduzierbar moduliert werden [28]. Untermauert wird dies durch verschiedene Studien, die einen Einfluss der Ernährung auf die bakterielle Zusammensetzung der intestinalen Flora zeigen [30, 32]. Während Ballaststoffe, Probiotika und Präbiotika eine hohe Diversität der intestinalen Flora begünstigen, werden die Einnahme von Antibiotika sowie eine übertriebene Hygiene mit einer geringeren Diversität in Verbindung gebracht [17].

## Einfluss von Makronährstoffen auf die intestinale Mikrobiota

Unterschiedliche Studien deuten darauf hin, dass die einzelnen Makronährstoffe – Kohlenhydrate, Proteine und Fett – klassenspezifische Effekte auf die Beschaffenheit der Darmmikrobiota vermitteln [31].

## Kohlenhydrate

Verwertbare Kohlenhydrate wie Mono-, Di-, Oligo- und Polysaccharide werden im oberen Gastrointestinaltrakt enzymatisch gespalten und über die Mukosa des Dünndarms resorbiert. Im Gegensatz dazu können unverwertbare Kohlenhydrate, zu denen Ballaststoffe, resistente Stärke und Nicht-Stärke-Polysaccharide gehören, nicht enzymatisch verdaut werden. Diese sogenannten Präbiotika gelangen in den Dickdarm, wo sie im proximalen Kolon durch die kommensale Mikrobiota hauptsächlich zu Propionat, Butyrat und Acetat fermentiert werden. Diese kurzkettigen Fettsäuren dienen unter anderem als Energiesubstrat für die intestinalen Epithelzellen und als Substrat für die Glukoneogenese in der Leber [31].

## Proteine

Der mikrobielle Abbau von Proteinen findet vor allem im distalen Kolon statt. Dabei entstehen hauptsächlich kurzkettige Fettsäuren und Ammoniak. Der in diesem Darmabschnitt bestehende neutrale pH-Wert fördert das Wachstum von proteolytischen Bakterien wie *Bacteroides* spp., *Propionibacterium* spp. und *Clostridium perfringens* [4]. Beim mikrobiellen Abbau von Proteinen entstehen zusätzliche Produkte wie verzweigt-kettige Fettsäuren, aromatische Verbindungen wie Phenole und Indole sowie phenol- und indolsubstituierte Fettsäuren, die aus den Aminosäuren

Phenylalanin, Tryptophan und Tyrosin gebildet werden können [9, 31]. Einige dieser Verbindungen werden direkt wieder als Stickstoffquelle für das Bakterienwachstum verwendet, während andere Metaboliten über das Kolonepithel in die Blutbahn gelangen, in der Leber entgiftet und anschließend über den Urin ausgeschieden werden [9]. Dementsprechend konnte gezeigt werden, dass eine fleischlastige im Vergleich zu einer fleischlosen Ernährung einen signifikanten Anstieg von *Bacteroides* spp. und Clostridien sowie eine Abnahme von *Bifidobacterium adolescentis* zur Folge hatte [10].

### » Molkenproteine könnten für bestimmte Bakterien eine Art Wachstumsfaktor darstellen

Im Gegensatz zu einer fleischreichen Ernährung induzierte eine Diät, die mit Molkenprotein oder mit Casein sowie Threonin und Cystein angereichert war, bei Ratten einen Anstieg von Laktobazillen und Bifidobakterien in der Fäzes der Tiere [22]. In einer weiteren Studie mit C57BL/6-Mäusen führte eine Applikation von Molkenprotein ebenfalls zu einer signifikanten Änderung in der Zusammensetzung der intestinalen Mikrobiota. So wurde bei Zusatz von 20, 30 und 40 % Molkenprotein zu einer Hochfett-diät ein Anstieg an Lactobacillaceae und eine Abnahme an Clostridiaceae beobachtet. Bei Verabreichung von 20 und 30 % Molkenprotein im Vergleich zur Hochfett-diät kam es zudem zu einem signifikanten Anstieg an Bifidobacteriaceae [18], was mit Studien von Sprong et al. [22] übereinstimmt. Diese Autoren vermuten, dass Molkenproteine für bestimmte Bakterien eine Art Wachstumsfaktor darstellen und dadurch einen Einfluss auf die Zusammensetzung der intestinalen Mikrobiota vermitteln.

Die Mechanismen, über die Proteine zur Modulation der intestinalen Flora beitragen, sind derzeit Gegenstand intensiver Untersuchungen. Ein potenzieller Mechanismus ist die Aktivierung des sogenannten Aryl-hydrocarbon-Rezeptors durch Tryptophan und dessen Metaboliten Kynurenin. Dieser Rezeptor spielt

in der Homöostase der mukosalen Barriere eine wichtige Rolle, indem er die Expression von Muzinen oder auch antimikrobiellen Peptiden reguliert [26].

### Fett

Das über die Nahrung aufgenommene Fett wird zu großen Teilen im Dünndarm resorbiert. Allerdings konnte gezeigt werden, dass bei hohen Fettkonzentrationen im Lebensmittel ein erheblicher Anteil des Nahrungsfetts in den Dickdarm gelangt und dort die Zusammensetzung der intestinalen Mikrobiota beeinflussen kann [31]. Eine Hochfett-diät hatte eine stärkere Auswirkung auf die Zusammensetzung der Darmmikrobiota als eine genetisch bedingte Adipositas [19] und führte bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines metabolischen Syndroms zu einer geringeren Bakterienzahl im Darm [7].

Auch weitere Studien deuten darauf hin, dass die intestinale Mikrobiota an der Entwicklung einer Adipositas und Insulinresistenz beteiligt ist. Turnbaugh et al. transplantierten die Mikrobiota von übergewichtigen und dünnen Mäusen in keimfreie Mäuse. Nach 2 Wochen zeigte sich, dass Mäuse, die eine „übergewichtige“ Mikrobiota erhielten, eine höhere Fettmasse aufwiesen als Tiere, denen eine „dünne“ Mikrobiota verabreicht wurde [29].

Weitere funktionelle Analysen ergaben, dass ein hohes Verhältnis von Firmicutes zu Bacteroidetes beim Menschen mit Übergewicht assoziiert ist [16]. In diesem Zusammenhang ist es interessant, dass Firmicutes die Hauptproduzenten kurzkettiger Fettsäuren sind und folglich mit einer höheren Energieaufnahme des Organismus in Verbindung stehen [19, 28, 29].

Jensen et al. [12] beobachteten unter einer Hochfettfütterung bei Mäusen zwar keine Gewichtszunahme, aber eine starke Veränderung der Zusammensetzung der intestinalen Mikrobiota. Zudem kam es zu einer gesteigerten Expression proinflammatorischer Marker in den intestinalen Epithelzellen sowie zu einer deutlichen Beeinflussung der Glukosehomöostase.

## Einfluss weiterer Nahrungs-komponenten auf die intestinale Mikrobiota

### Sekundäre Pflanzenstoffe

Sekundäre Pflanzenstoffe sind vor allem in Obst und Gemüse, Nüssen und Vollkornprodukten enthalten. Sie dienen der Pflanze als Farbstoffe sowie als Abwehrstoffe gegen Fressfeinde und mikrobiellen Befall. Polyphenole gehören zu den sekundären Pflanzenstoffen, die in relativ hohen Konzentrationen in pflanzlichen Lebensmitteln vorkommen. Ihnen werden verschiedene gesundheitsfördernde Eigenschaften zugeschrieben, beispielsweise antioxidative, antikanzerogene, chemopräventive und antimikrobielle Effekte [27]. Aufgrund ihrer schlechten Bioverfügbarkeit erreichen diese chemischen Verbindungen in relativ hohen Konzentrationen das Kolon, wo sie durch die intestinale Mikrobiota metabolisiert und so resorbiert werden können [6].

Sekundäre Pflanzenstoffe können jedoch auch einen direkten Einfluss auf die Zusammensetzung der intestinalen Mikrobiota haben. Beim Konsum von Polyphenolen aus Tee beobachteten Lee et al. [15] eine Hemmung des Wachstums von pathogenen Bakterien wie *Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile* und *Bacteroides*-Arten. Das Polyphenol Resveratrol, das in hohen Konzentrationen in der Schale roter Trauben sowie in Rotwein zu finden ist, konnte einer durch eine Hochfett-diät hervorgerufenen Dysbiose entgegenwirken: Es führte zu einem Anstieg des Verhältnisses von Bacteroidetes zu Firmicutes, einem Anstieg von Laktobazillen und Bifidobakterien sowie einer gleichzeitigen Hemmung von *Enterococcus faecalis* [21].

Interessanterweise wird ein Einfluss von Polyphenolen auf die Zusammensetzung der intestinalen Mikrobiota auch durch eine erst kürzlich erschienene Publikation von Thaiss et al. [25] gestützt. Die Autoren beobachteten, dass nach einem diätinduzierten Gewichtsverlust eine erneute Gewichtszunahme durch Fütterung einer Hochfett-diät von der Zusammensetzung der Mikrobiota abhängig ist. Darüber hinaus wurde bei Mäusen mit einer diätinduzierten zykli-

Hier steht eine Anzeige.



schen Gewichtszunahme (sogenannter Jo-Jo-Effekt) verglichen mit den entsprechenden Kontrolltieren ein geringerer Energieumsatz gemessen, der durch eine Behandlung mit den beiden Flavonoiden Apigenin und Naringenin wieder normalisiert werden konnte [25]. Letzteres kann zumindest zum Teil mit einer flavonoidvermittelten Expressionssteigerung des thermogenetischen Faktors „uncoupling protein 1“ (UCP1) erklärt werden. Die Autoren stellen darüber hinaus einen selbstlernenden Algorithmus vor, der die personalisierte mikrobiotabasierte Voraussage einer erneuten Gewichtszunahme nach Diät ermöglicht.

### Süßstoffe

Süßstoffe wurden vor etwa 100 Jahren eingeführt. Sie sind synthetisch hergestellte Ersatzstoffe für Zucker, die einen niedrigen Energiegehalt bei hoher Süßkraft aufweisen. Bereits zu Beginn der 1980er-Jahre beobachteten Anderson u. Kirkland [1] nach Fütterung einer mit Natriumsaccharin angereicherten Diät eine Änderung des Verhältnisses von anaeroben zu aeroben Bakterien in der Darmmikrobiota von Ratten. Suez et al. [24] zeigten im Jahr 2014, dass eine erhöhte Aufnahme von Süßstoffen entgegen aller Erwartungen das Risiko für die Entwicklung einer Glukoseintoleranz sowohl bei der Maus als auch beim Menschen steigern kann, was die Autoren auf eine Veränderung sowohl der Zusammensetzung als auch der Funktion der intestinalen Mikrobiota zurückführen. Interessanterweise waren vor allem intestinale Bakterien, die mit einem Diabetes mellitus Typ 2 sowie einer Adipositas in Verbindung gebracht wurden, durch den Süßstoffkonsum angereichert [24].

### Emulgatoren

Bei Emulgatoren, auch als Tenside bezeichnet, handelt es sich um Lebensmittelzusatzstoffe, die lebensmitteltechnologisch vor allem zur Verbesserung von Textur und Stabilität stark verarbeiteter Produkte eingesetzt werden. In einer 2015 erschienenen Studie an Mäusen wurde gezeigt, dass die Emul-

Internist 2017 · 58:435–440 DOI 10.1007/s00108-017-0217-0  
© Springer Medizin Verlag GmbH 2017

S. Derer · H. Lehnert · C. Sina · A. E. Wagner

## Modulation der intestinalen Mikrobiota durch Ernährungsinterventionen

### Zusammenfassung

Der Mensch lebt mit Milliarden kommensaler Mikroorganismen in Symbiose. Die sogenannte Mikrobiota besiedelt die verschiedenen Grenzflächen, so etwa die Haut, Urogenital- und Gastrointestinaltrakt. Kommensale Bakterien verdrängen besonders im Darm potenziell pathogene Keime, sind an der Synthese von Vitaminen beteiligt und sorgen für die Fermentation von Ballaststoffen. Ein Ungleichgewicht in der bakteriellen Zusammensetzung der intestinalen Mikrobiota ist mit zahlreichen Erkrankungen assoziiert, z. B. mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, kolorektalem Karzinom und Fettleberhepatitis. Zudem mehren sich die Anhaltspunkte, dass auch Verschiebungen innerhalb der intestinalen Mikrobiota pathophysiologisch relevant sind. Daher könnte die spezifische Beeinflussung der intestinalen Mikrobiota eine erfolgsversprechende Strategie in der begleitenden Therapie oben genannter Erkrankungen sein. Die intestinale Mikrobiota wird maßgeblich durch Mikro- und Makronährstoffe sowie durch sekundäre

Pflanzeninhaltsstoffe in unserer Nahrung beeinflusst. Auch synthetisch hergestellte Nahrungsbestandteile wie Emulgatoren und Süßstoffe können die Diversität der Mikrobiota modulieren. Aufgrund der individuellen Unterschiede in der Zusammensetzung der intestinalen Mikrobiota und der mangelnden Spezifität ist das therapeutische Potenzial von Ernährungsinterventionen zur Beeinflussung der Mikrobiota bei Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts noch stark limitiert. Die Kombination neuer technischer Analyseverfahren unter Einbeziehung selbstlernender Algorithmen wird sehr wahrscheinlich schon bald die aktuell bestehenden Limitationen überbrücken und eine personalisierte, hochspezifische und damit therapeutisch wirksame Modulation der Mikrobiota erlauben.

### Schlüsselwörter

Dysbiose · Nahrungsfette · Nahrungskohlenhydrate · Nahrungsproteine · Gastrointestinale Erkrankungen

## Modulation of the intestinal microbiota by nutritional interventions

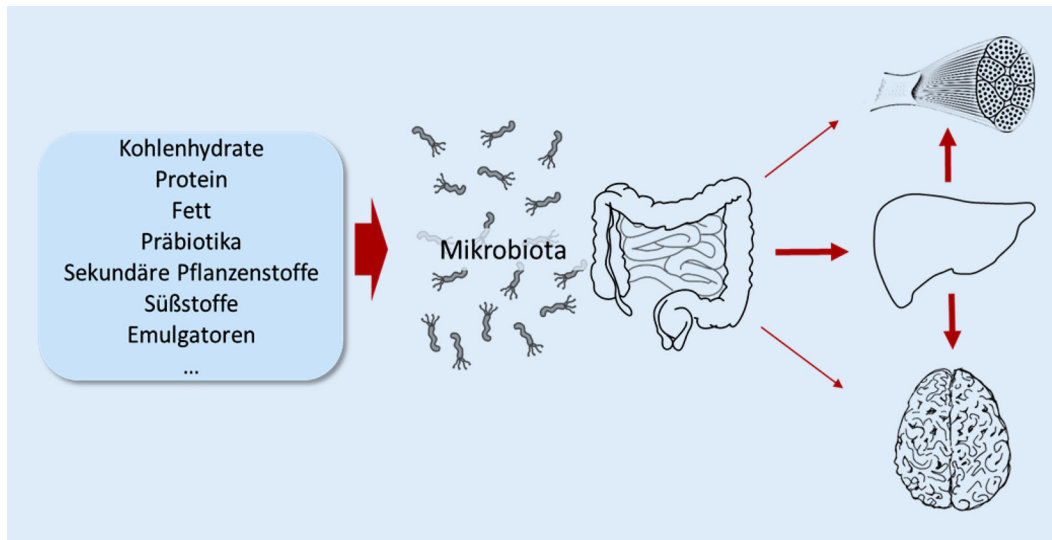
### Abstract

Humans live in symbiosis with billions of commensal bacteria. The so-called microbiota live on different biological interfaces such as the skin, the urogenital tract and the gastrointestinal tract. Commensal bacteria replace potentially pathogenic microbes, synthesize vitamins and ferment dietary fibre. An imbalance in the bacterial composition of the intestinal microbiota has been associated with various diseases including gut-associated disorders such as inflammatory bowel diseases, colorectal cancer and nonalcoholic fatty liver disease. Furthermore, a shift in the microbiota composition appears to be of pathophysiological relevance which renders the specific modulation of the intestinal microbiota a promising approach in the treatment of the above mentioned diseases. Our intestinal microbiota composition is mainly modulated by dietary macro- and micronutrients but also by secondary plant

compounds and synthetic food additives such as emulsifiers and artificial sweeteners. Nutritional interventions with the purpose to modulate the intestinal microbiota show only limited therapeutic potential in the treatment of gut-associated disorders, which may be due to individual differences in the intestinal microbiota composition and a lack of specificity. A combination of newly established technical analytic approaches involving a machine-learning algorithm may bridge the currently existing limitations by providing a personalized, highly-specific and consequently therapeutically effective microbiota modulation.

### Keywords

Dysbiosis · Dietary fats · Dietary carbohydrates · Dietary proteins · Gastrointestinal diseases



**Abb. 1** ◀ Die verschiedenen Bestandteile der Nahrung beeinflussen die Zusammensetzung der intestinalen Mikrobiota und deren Interaktion mit der Darmmukosa. Dadurch verändert sich die Produktion von bakteriellen Metaboliten, wie kurzkettigen Fettsäuren, Phenolen und Indolen. Das hat Einfluss auf metabolische und immunologische Prozesse in extraintestinalen Organen, die entscheidend an der Aufrechterhaltung der Körperhomöostase beteiligt sind

gatoren Carboxymethylzellulose und Polysorbat 80 die Wirt-Mikrobiota-Interaktion im Darm signifikant beeinträchtigen können [3]. Einerseits wirken diese Emulgatoren mukolytisch und ermöglichen so einen direkten Kontakt intestinaler Bakterien mit der Mukosa, was zur Entstehung einer intestinalen Entzündung beitragen kann. Andererseits beobachteten die Autoren, dass eine Verabreichung geringer Mengen dieser Emulgatoren in den untersuchten Mäusen zur Entstehung eines metabolischen Syndroms führen kann, das mit einer veränderten Zusammensetzung der intestinalen Mikrobiota einhergeht [3]. Die Autoren postulieren aufgrund ihrer erhobenen Daten, dass der Einsatz von Emulgatoren in prozessierten Lebensmitteln möglicherweise für den seit Beginn des 20. Jahrhunderts zu beobachtenden Anstieg unterschiedlicher chronischer Erkrankungen wie chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen oder Adipositas mitverantwortlich ist [3].

### Präbiotika

Präbiotika sind definitionsgemäß selektiv fermentierbare Nahrungsstoffe, die sowohl die Zusammensetzung als auch die Aktivität der intestinalen Mikrobiota beeinflussen und damit das Wohlbefinden und die Gesundheit des Wirts verbessern [8]. Die stärkste Evidenz für eine präbiotische Wirkung liegen für die Fruktane vom Inulintyp (Fruktooligosaccharide, Inulin und Oligofruktose) sowie für die

Galaktooligosaccharide vor [23]. Diese Präbiotika induzieren das Wachstum von Laktobazillen oder Bifidobakterien, denen gesundheitsfördernde Eigenschaften zugeschrieben werden [31]. In einer Studie an Mäusen konnten de Vadder et al. [5] zeigen, dass eine Fütterung mit kurzkettigen Fettsäuren wie auch mit Fruktooligosacchariden eine Veränderung der Zusammensetzung der intestinalen Mikrobiota sowie eine Abnahme des Körpergewichts bewirkt, was die Autoren auf die durch Butyrat und Propionat vermittelte Aktivierung der intestinalen Glukoneogenese zurückführen. Dieses Ergebnis spiegelt sich auch in einer Metaanalyse von Kellow et al. [13] wider, die ähnliche Effekte zeigen konnte. Allerdings war der Einfluss dieser Intervention auf das Körpergewicht nur sehr gering und nicht in allen Studien nachweisbar, sodass eine endgültige Aussage zur Effektivität vermutlich nur in Langzeitstudien getroffen werden kann.

### Schlussfolgerung

Nahrungsbestandteile beeinflussen auf vielfältige Weise die Zusammensetzung der intestinalen Mikrobiota und können so zahlreiche Stoffwechselprozesse beeinflussen, die für die Körperhomöostase entscheidend sind (■ **Abb. 1**). Veränderungen der intestinalen Mikrobiota – insbesondere die Abnahme der bakteriellen Diversität, bedingt durch unseren modernen Lebensstil und unsere gegenüber Naturvölkern veränderte Ernährung

– stehen im Verdacht, zivilisatorische Erkrankungen wie das metabolische Syndrom und chronisch-entzündliche Erkrankungen zu begünstigen. Die therapeutischen Möglichkeiten einer spezifischen Beeinflussung der intestinalen Mikrobiota durch Nahrungsbestandteile erscheinen vielversprechend. Hierzu ist es allerdings von übergeordnetem Interesse, weitere Erkenntnisse über die komplexen Wechselwirkungen der Darmflora mit dem Organismus, vor allem mit der intestinalen Barriere, zu gewinnen. Zu klären sind unter anderem indirekte Effekte auf die Mikrobiota, die auf der direkten Interaktion von Nahrungsstoffen mit intestinalen Epithelzellen oder mukosalen Immunzellen beruhen. Darüber hinaus gilt es, zahlreiche weitere Faktoren mit Wirkung auf die Mikrobiota zu berücksichtigen, beispielsweise genetische Faktoren, die zirkadiane Rhythmik oder auch eine begleitende Medikamenteneinnahme.

Diesbezüglich wird ersichtlich, dass kohortenbasierte Ansätze nur teilweise erfolgreich sein können, was die Frage nach einer zunehmenden Personalisierung von Ernährungsinterventionen im pathophysiologischen Kontext aufwirft. Einen möglichen Lösungsansatz bietet der Einsatz sogenannter automatisierter Algorithmen („machine learning“), die zunehmend in den Fokus der Forschung gelangen und zukünftig personalisierte Ernährungskonzepte erlauben sollten.

## Fazit für die Praxis

- Die Modulation des intestinalen Mikrobioms durch gezielte Ernährung und ausgesuchte Nahrungsstoffe ist ein attraktiver Ansatz.
- Weitere Forschungsbemühungen auf diesem spannenden Themenfeld sind notwendig, um das therapeutische Potenzial entsprechender Interventionen vollends nutzen und entsprechende Therapieempfehlungen geben zu können.
- Multiomics-Ansätze unter Einbeziehung entsprechender Algorithmen erscheinen attraktiv. Sie werden personalisierte Ernährungskonzepte und Therapien erlauben, mit dem Ziel, Pharmakotherapien zu unterstützen oder idealerweise zu vermeiden.

## Korrespondenzadresse

## PD Dr. A. E. Wagner

Institut für Ernährungsmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Universität zu Lübeck  
Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck, Deutschland  
anika.wagner@uksh.de

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** S. Derer, H. Lehnert, C. Sina und A.E. Wagner geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

## Literatur

1. Anderson RL, Kirkland JJ (1980) The effect of sodium saccharin in the diet on caecal microflora. *Food Cosmet Toxicol* 18:353–355
2. Backhed F, Ding H, Wang T et al (2004) The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101:15718–15723
3. Chassaing B, Koren O, Goodrich JK et al (2015) Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting colitis and metabolic syndrome. *Nature* 519:92–96
4. Clinton SK, Bostwick DG, Olson LM et al (1988) Effects of ammonium acetate and sodium cholate on N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine-induced colon carcinogenesis of rats. *Cancer Res* 48:3035–3039
5. De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Goncalves D et al (2014) Microbiota-generated metabolites promote metabolic benefits via gut-brain neural circuits. *Cell* 156:84–96
6. Del Rio D, Rodriguez-Mateos A, Spencer JP et al (2013) Dietary (poly)phenolics in human health: structures, bioavailability, and evidence of protective effects against chronic diseases. *Antioxid Redox Signal* 18:1818–1892
7. Fava F, Gitau R, Griffin BA et al (2013) The type and quantity of dietary fat and carbohydrate alter faecal microbiome and short-chain fatty acid excretion in a metabolic syndrome 'at-risk' population. *Int J Obes (Lond)* 37:216–223
8. Gibson GR, Roberfroid MB (1995) Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr* 125:1401–1412
9. Hamer HM, De Preter V, Windey K et al (2012) Functional analysis of colonic bacterial metabolism: relevant to health? *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 302:G1–9
10. Hentges DJ, Maier BR, Burton GC et al (1977) Effect of a high-beef diet on the fecal bacterial flora of humans. *Cancer Res* 37:568–571
11. Hooper LV, Gordon JI (2001) Commensal host-bacterial relationships in the gut. *Science* 292:1115–1118
12. Jensen BA, Nielsen TS, Fritzen AM et al (2016) Dietary fat drives whole-body insulin resistance and promotes intestinal inflammation independent of body weight gain. *Metabolism* 65:1706–1719
13. Kellow NJ, Coughlan MT, Reid CM (2014) Metabolic benefits of dietary prebiotics in human subjects: a systematic review of randomised controlled trials. *Br J Nutr* 111:1147–1161
14. Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J et al (2013) Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature* 500:541–546
15. Lee HC, Jenner AM, Low CS et al (2006) Effect of tea phenolics and their aromatic fecal bacterial metabolites on intestinal microbiota. *Res Microbiol* 157:876–884
16. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S et al (2006) Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature* 444:1022–1023
17. Loh G, Blaut M (2012) Role of commensal gut bacteria in inflammatory bowel diseases. *Gut Microbes* 3:544–555
18. Mcallan L, Skuse P, Cotter PD et al (2014) Protein quality and the protein to carbohydrate ratio within a high fat diet influences energy balance and the gut microbiota in C57BL/6J mice. *PLOS ONE* 9:e88904
19. Murphy EF, Cotter PD, Healy S et al (2010) Composition and energy harvesting capacity of the gut microbiota: relationship to diet, obesity and time in mouse models. *Gut* 59:1635–1642
20. Pedersen HK, Gudmundsdottir V, Nielsen HB et al (2016) Human gut microbes impact host serum metabolome and insulin sensitivity. *Nature* 535:376–381
21. Qiao Y, Sun J, Xia S et al (2014) Effects of resveratrol on gut microbiota and fat storage in a mouse model with high-fat-induced obesity. *Food Funct* 5:1241–1249
22. Sprong RC, Schonewille AJ, Van Der Meer R (2010) Dietary cheese whey protein protects rats against mild dextran sulfate sodium-induced colitis: role of mucin and microbiota. *J Dairy Sci* 93:1364–1371
23. Staudacher HM, Whelan K (2016) Altered gastrointestinal microbiota in irritable bowel syndrome and its modification by diet: probiotics, prebiotics and the low FODMAP diet. *Proc Nutr Soc* 75:306–318
24. Suez J, Korem T, Zeevi D et al (2014) Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature* 514:181–186
25. Thaiss CA, Itay S, Rothschild D et al (2016) Persistent microbiome alterations modulate the rate of post-dieting weight regain. *Nature* 540(7634):544–551
26. Tilg H (2012) Diet and intestinal immunity. *N Engl J Med* 366:181–183
27. Tuohy KM, Conterno L, Gasperotti M et al (2012) Up-regulating the human intestinal microbiome using whole plant foods, polyphenols, and/or fiber. *J Agric Food Chem* 60:8776–8782
28. Turnbaugh PJ, Backhed F, Fulton L et al (2008) Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome. *Cell Host Microbe* 3:213–223
29. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA et al (2006) An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 444:1027–1031
30. Ussar S, Griffin NW, Bezy O et al (2015) Interactions between gut microbiota, host genetics and diet modulate the predisposition to obesity and metabolic syndrome. *Cell Metab* 22:516–530
31. Walsh CJ, Guinane CM, O'toole PW et al (2014) Beneficial modulation of the gut microbiota. *FEBS Lett* 588:4120–4130
32. Wu GD, Chen J, Hoffmann C et al (2011) Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science* 334:105–108