

«Der Mensch ist, was er isst» – diese und viele weitere Volksweisheiten belegen die Bedeutung, die der Ernährung in unserer Bevölkerung zugemessen wird. Entsprechend häufig werden Hausärzte und Hausärztinnen in ihrer Praxistätigkeit mit Fragen zum Thema Ernährung und den aktuellsten Ernährungstrends konfrontiert. Was und wie viel ist gesund und was und in welchen Mengen wirklich ungesund oder gar schädlich? Darüber gehen oftmals selbst die Expertenmeinungen auseinander und bei einst schon fast «verteufelten» Lebensmitteln stehen nun die positiven Eigenschaften im Vordergrund. Wie soll man da noch den Überblick behalten? Ziel des 1. Präventionssymposiums, das am Kantonsspital Baden durchgeführt wurde, war es, den Hausärzten und Hausärztinnen der Region ein Update über den aktuellen Wissensstand zu bieten, sowie auch über neueste Entwicklungen zu berichten. In einer losen Folge werden im *Primary and Hospital Care* nun sechs wichtige Ernährungsthemen vertiefter beleuchtet.

1. Badener Präventionssymposium

Das Mikrobiom und das braune Fettgewebe

Mirko Trajkovski^a, Franziska Rutz^b, Andreas Bürgi^b, Jürg H. Beer^{b,c}

^a Labor für Metabolische Erkrankungen, Departement für Zellphysiologie und Metabolismus, Universität Genf; ^b Departement Innere Medizin, Kantonsspital Baden; ^c Zentrum für Molekulare Kardiologie, Universität Zürich, Schlieren

Das Mikrobiom – seit neuestem in aller Munde, aber wofür ist es wirklich verantwortlich, und welches Potential steckt in ihm? Die Erforschung der Magen-Darm-Welt und der darin ansässigen Bakterien boomt. Glaubt man den Medien, so lässt sich beinahe jede beliebige Zivilisationskrankheit auf ein Ungleichgewicht der Darmflora zurückführen.

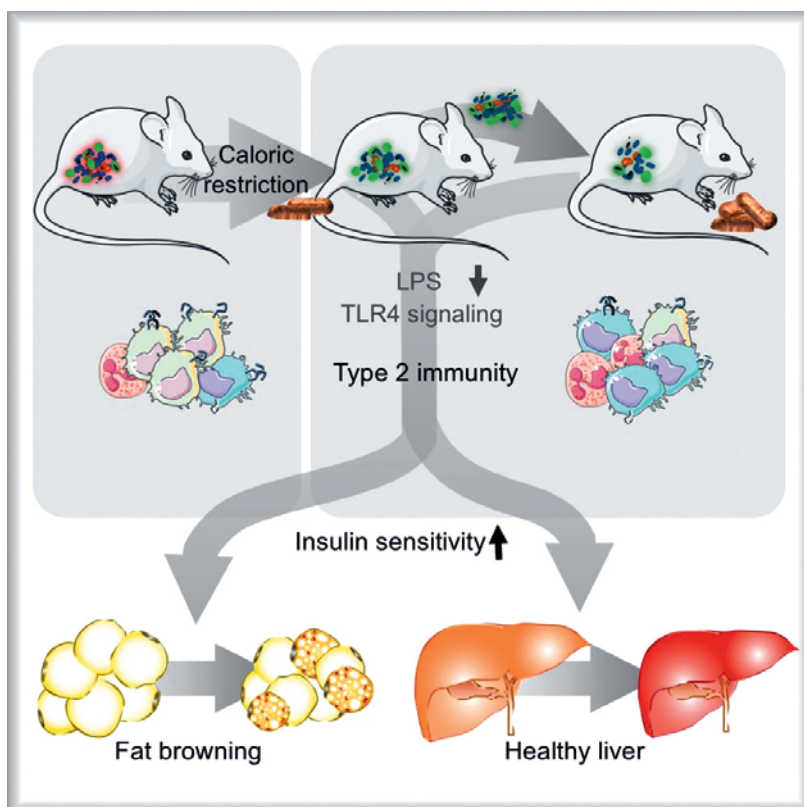
Übergewicht, das als Konsequenz eines veränderten Energiegleichgewichts, das heisst zwischen den aufgenommenen Kalorien und dem Energieverbrauch entsteht, stellt eine der wichtigsten metabolischen Erkrankungen weltweit dar. Gemäss Schätzungen der WHO waren im Jahre 2016 mehr als 1,8 Milliarden Erwachsene (39% der Weltbevölkerung) übergewichtig (BMI >25), davon waren 650 Millionen (13% der Weltbevölkerung) adipös (BMI >30). Betroffen sind auch mehr als 340 Millionen Kinder und Jugendliche im Alter von 5–19 Jahren und 41 Millionen Kinder unter 5 Jahren. Seit 1975 hat sich damit die weltweite Prävalenz von Adipositas verdreifacht [1].

Weisses und braunes Fettgewebe

Säugetiere besitzen zwei Typen von Fettgewebe, die entgegengesetzte Funktionen ausüben. Im Gegensatz zum weissen Fettgewebe, das für die Körperhomöostase verantwortlich ist und Energie in Form von Triglyceriden speichert, verbrennt braunes Fett Lipide, um Wärme zu produzieren. Im Steady-State-Zustand haben wir etwa 63 g braunes Fett, das pro Jahr etwa 4 kg Fett verbrennt. Zusätzlich zum klassischen braunen Fett, das typischerweise durch Kälte zwei- bis dreifach

induziert wird, erscheinen bei längerer Kälteeinwirkung oder durch Ausdauertraining, gebündelt im weissen Fettgewebe, multilokulare braune Fettzellen, auch beiges Fett genannt [2]. Nebst den obengenannten physiologischen Stimuli, fördern auch Mikrobiota-Depletion und gastrische Bypass-Operationen die Entwicklung von beigem Fett. Der Prozess wird als Fettbräunungsverfahren bezeichnet und ist von hoher therapeutischer Relevanz, denn die Vermehrung des braunen Fettanteils trägt zu einer besseren metabolischen Gesundheit und einem schlankeren Phänotyp bei, ohne dabei Dysfunktionen in anderen Geweben zu induzieren. Der Funktionsverlust des braunen Fettes wird mit Adipositas und metabolischen Erkrankungen in Verbindung gebracht.

Erste Evidenz für die Existenz von braunem Fettgewebe in Erwachsenen stammte aus PET-CT-Aufnahmen von Krebspatienten, wo ein symmetrisches Signal im Nacken-, Schulter- und Wirbelsäulen-Bereich, ein vermeintliches starkes Hintergrundsignal, sich als braunes Fettgewebe mit erhöhter Fluor-18-Fluorodeoxyglucose-Aufnahme herausstellte [3]. Durch Studien, die systematisch das Vorhandensein, die Verteilung und die Aktivität von braunem Fettgewebe bei schlanken und adipösen Menschen untersuchten, konnte gezeigt



Kalorische Restriktion erhöht die Insulin-Sensitivität und fördert die Produktion von funktionellem beigem Fett. Mechanistisch geht dies mit einer verminderter Lipopolysaccharid-Produktion, einer verminderter TLR-4 Signalübertragung und einer verstärkten Typ 2-Immunantwort einher [8].

Nachdruck aus [6] mit freundlicher Genehmigung von Elsevier.

werden, dass die Menge von braunem Fettgewebe sich umgekehrt proportional zum Body Mass Index (BMI) verhält [4, 5]. Wie wichtig das Fettbräunungsverfahren bei Prozessen der negativen Energiebilanzierung ist, konnte durch die Forschungsgruppe des Erstautors aufgezeigt werden. Eine Beschränkung der täglichen Nahrungsmittelverfügbarkeit auf 40% führte in Mäusen zu verringertem Körpergewicht, verbesserter Glukosetoleranz nach oraler Glukoseladung und erhöhter Insulinsensitivität. Sowohl in mageren als auch adipösen Mäusen stimulierte kalorische Restriktion die Entwicklung von funktionellem beigem Fett im subkutanen und viszeralen Fettgewebe und verringerte den Anteil an weissem Fett und die Adipozytengröße. Mechanistisch gingen diese Veränderungen mit einer erhöhten Eosinophilen- und M2-Makrophageninfiltration und mit einer verstärkten Typ-2-Cytokin-Signalübertragung in den Fettgeweben der Tiere einher. Die genetische Ablation der Typ-2-Immunität beeinträchtigte die, durch kalorische Restriktion induzierte Fettbräunung sowie die verbesserte Glukosetoleranz und Insulinsensitivität [6]. Dass der Körper bei Kalorienrestriktion mehr braunes Fett produziert, scheint auf den ersten

Blick kontraproduktiv. Ähnliches gilt auch für Ausdauertraining und intermittierendes Fasten. Obwohl es im Moment keine klare Erklärung für dieses Phänomen gibt, könnte ein Grund sein, dass die negative Energiebilanz ein gemeinsamer Nenner dieser Reize darstellt. Rein spekulativ könnte dies dadurch erklärt werden, dass der Fettabbau und die damit verringerte physikalische Wärmeisolation einen Rückkopplungsmechanismus für eine erhöhte Wärmeerzeugung aus dem verbleibenden Fettgewebe hervorruft, was wiederum eine Kältetoleranz ermöglichen würde. In wieweit diese Ergebnisse aus den Mäuseexperimenten auch auf den Menschen übertragbar sind, müssen in Zukunft auch Studien bei Menschen zeigen, die darauf abzielen, die Fettbräunung zu erhöhen.

Das menschliche Mikrobiom

Bei gesunden, erwachsenen Menschen befinden sich rund 2 kg Bakterien im Darm. Die Zusammensetzung dieses Mikrobioms unterscheidet sich bedeutsam bei normalgewichtigen und adipösen Menschen. Ridaura et al. konnte dies durch Experimente mit Zwillingspaaren zeigen. Die Forscher transplantierten fäkale Mikrobiota von adipösen und normalgewichtigen Zwillingsschwestern in keimfreie Mäuse, die dasselbe Futter erhalten hatten. Mäuse, die das Mikrobiom des adipösen Zwillings erhielten, wurden selbst übergewichtig, während die anderen Mäuse schlank blieben [7]. Die in der Forschungsgruppe des Erstautors durchgeführten Mikrobiota-Experimente nach kalorischer Restriktion zeigten des Weiteren, dass Empfängermäuse, die Mikroorganismen aus dem Blinddarm von Mäusen mit kalorienreduzierter Diät erhielten, mehr beiges Fett entwickelten und schlanker wurden. Das modifizierte Mikrobiom brachte diesen Mäusen einen gesundheitlichen Nutzen [8]. Bis solche Ergebnisse jedoch auch auf die Situation am Menschen übertragbar sind, sind sicherlich noch weitere Studien in der Grundlagenforschung notwendig, und müssen auch die zugrundeliegenden Mechanismen noch weitaus besser verstanden werden.

Dass das Mikrobiom ein Schlüsselfaktor bei der Energiehomöostase darstellt, zeigt sich auch dadurch, dass Kälteexposition zu einer deutlichen Verschiebung der Zusammensetzung der Mikrobiota führt. Die Profilierung der Mikrobiota-Zusammensetzung zeigte eine starke Abnahme des Gram-negativen Bakteriums *Akkermansia muciniphila*, das normalerweise 3–5% der mikrobiellen Darmgemeinschaft ausmacht. Die Transplantation dieses «Kälte-adaptierten» Mikrobioms in keimfreie Mäuse reichte aus, um die Insulinsensitivität des Wirts zu erhöhen und Kältetoleranz zu ermög-

lichen, teilweise durch Förderung der Fettbräunung [9]. Die vollständige Mikrobiota-Depletion durch Antibiotika-Therapie oder in keimfreien Mäusen fördert die Entwicklung von funktionellem beigem Fett, verbessert die Glucosetoleranz und Insulinsensitivität [10], Effekte, die auch bei kalorischer Restriktion und anderen Zuständen mit negativer Energiebilanz beobachtet werden. Bei längerer Kälte-Exposition veränderten die Bakterien sogar die Gestalt des Dünndarms. Der Dünndarm wurde länger und bekam längere Mikrovilli. Durch die damit vergrößerte aktive Oberfläche des Dünndarms wurde die erhöhte Aufnahme von Nährstoffen aus der Nahrung ermöglicht [9].

Aktivierung der Fettbräunung

Um die für die verstärkte Fettbräunung und für die verbesserten metabolischen Parametern verantwortlichen Mechanismen zu entschlüsseln, wurde eine detaillierte Mikrobiom-Analyse durchgeführt. Die Untersuchung von Kot- und Blinddarmproben von Mäusen mit kalorienreduzierter Diät und normal gefütterten, zeigte eine Verschiebung der Mikrobiota-Muster. Die metagenomische Analyse zeigte, dass Darmbakterien von Mäusen mit kalorienreduzierter Diät weniger toxische Lipopolysaccharide (LPS) produzierten, die via dem spezifischen Signalrezeptor TLR4 (*toll-like receptor 4*) eine Immunantwort auslösen. Während eine proinflammatorische Immunaktivierung die Fettbräunung also hemmt, verbessert die alternative (entzündungshemmende) Aktivierung von Makrophagen die Fettbräunung, wie im ersten Abschnitt beschrieben. Durch Experimente mit Mäusen, die gentechnisch veränderte Immunzellen ohne TLR4 erhielten, konnten die Forschenden die Auswirkungen der Kalorienbeschränkung simulieren. Ebenso wurde durch die pharmakologische Behandlung mit einem TLR4-Antagonisten eine Reihe von Stoffwechselverbesserungen, wie verbesserte Glucosetoleranz und Insulinsensitivität und eine Fettbräunung induziert [8]. In Übereinstimmung mit den obigen Resultaten, verhinderte die Re-Supplementation mit LPS in Mäusen mit kalorienreduzierter Diät die zuvor beobachtete Fettbräunung. Dabei stellt jedoch LPS bei weitem nicht der einzige Mechanismus dar. Von Bedeutung ist auch die Zusammensetzung der Mikrobiota. Die Identifizierung der genauen Bakterien-spezies, die zu diesen Effekten beitragen ist ein expandierendes Forschungsfeld mit aussergewöhnlichen therapeutischen Anwendungen.

Herstellung und therapeutischer Einsatz des Mikrobioms möglich?

Dass in Zukunft eine Behandlung von Adipositas oder Diabetes durch Modulation und therapeutische Nutzung des Mikrobioms möglich sein könnte, ist nicht auszuschliessen. Bis aber Mikrobiom-Tabletten die bariatrischen Operationen ersetzen werden, müssen sicherlich die molekularen Veränderungen in den Immunzellen, die der durch kalorische Restriktion induzierten Fettbräunung zugrunde liegen, noch genauer verstanden werden. Es scheint jedoch auch möglich zu sein, braunes Fett mit klassischen Methoden wie Ausdauersport, Kalorienreduzierung oder Intervallfasten zu induzieren, einfache Massnahmen, die in erster Linie von den Patientinnen und Patienten ergriffen werden sollten.

Literatur

- 1 <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- 2 Bartelt A, Heeren J. Adipose tissue browning and metabolic health. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(1):24–36.
- 3 Hany TF, Gharehpapagh E, Kamel EM, Buck A, Himms-Hagen J, von Schulthess GK. Brown adipose tissue: a factor to consider in symmetrical tracer uptake in the neck and upper chest region. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002;29(10):1393–8.
- 4 van Marken Lichtenbelt WD, Vanhommerig JW, Smulders NM, Drossaerts JM, Kemerink GJ, Bouvy ND, Schrauwen P, Teule GJ. Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. *N Engl J Med*. 2009;360(15):1500–8.
- 5 Cypess AM, Lehman S, Williams G, Tal I, Rodman D, Goldfine AB, Kuo FC, Palmer EL, Tseng YH, Doria A, Kolodny GM, Kahn CR. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *N Engl J Med*. 2009;360(15):1509–17.
- 6 Fabbiano S, Suárez-Zamorano N, Rigo D, Veyrat-Durebex C, Stevanovic Dokic A, Colin DJ, Trajkovski M. Caloric Restriction Leads to Browning of White Adipose Tissue through Type 2 Immune Signaling. *Cell Metab*. 2016;13(24):434–46.
- 7 Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Cheng J, Duncan AE, Kau AL, Griffin NW, Lombard V, Henrissat B, Bain JR, Muehlbauer MJ, Ilkayeva O, Semenkovich CF, Funai K, Hayashi DK, Lyle BJ, Martini MC, Ursell LK, Clemente JC, Van Treuren W, Walters WA, Knight R, Newgard CB, Heath AC, Gordon JI. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice.
- 8 Fabbiano S, Suárez-Zamorano N, Chevalier C, Lazarević V, Kieser S, Rigo D, Leo S, Veyrat-Durebex C, Gaia N, Maresca M, Merkle D, Gomez de Agüero M, Macpherson A, Schrenzel J, Trajkovski M. Functional Gut Microbiota Remodeling Contributes to the Caloric Restriction-Induced Metabolic Improvements. *Cell Metab*. 2018;28(6):907–21.
- 9 Chevalier C, Stojanović O, Colin DJ, Suarez-Zamorano N, Tarallo V, Veyrat-Durebex C, Rigo D, Fabbiano S, Stevanović A, Hagemann S, Montet X, Seimbille Y, Zamboni N, Hapfelmeier S, Trajkovski M. Gut Microbiota Orchestrates Energy Homeostasis during Cold. *Cell*. 2015;163(6):1360–74.
- 10 Suárez-Zamorano N, Fabbiano S, Chevalier C, Stojanović O, Colin DJ, Stevanović A, Veyrat-Durebex C, Tarallo V, Rigo D, Germain S, Ilievskia M, Montet X, Seimbille Y, Hapfelmeier S, Trajkovski M. Microbiota depletion promotes browning of white adipose tissue and reduces obesity. Microbiota depletion promotes browning of white adipose tissue and reduces obesity. *Nat Med*. 2015;21(12):1497–501.

Korrespondenz:
Prof. Dr. med. Jürg H. Beer
Chefarzt Departement
Innere Medizin
Kantonsspital Baden
Im Ergel 1
CH-5404 Baden
[hansjuerg.beer\[at\]ksb.ch](mailto:hansjuerg.beer[at]ksb.ch)