



D. Weghuber

Obesity Research Unit und Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Paracelsus Medizinische Privatuniversität, Salzburg, Österreich

Adipositas, metabolische Komorbiditäten und Mikrobiommodulation in der Pädiatrie

Die Prävalenz der Adipositas im Kindes- und Jugendalter hat in den Jahren 1975–2016 um das 8- bis 8,7-Fache zugenommen. In Europa ist eines von drei 11-jährigen Kindern übergewichtig oder adipös [5]. Damit verbunden ist eine steigende Prävalenz der assoziierten „nicht-übertragbaren Krankheiten“, die ein erhöhtes und frühzeitiges Mortalitätsrisiko mit sich bringen. Umfassende Strategien zur Prävention und Therapie von Adipositas sind vonnöten und schließen Ansätze zur Modulation des kindlichen Mikrobioms ein.

Hintergrund

„Hypothese des durchlässigen Darms“

Ein erhöhter viszeraler Fettanteil führt zu einer systemischen „Lipotoxizität“ und einer chronischen subklinischen Inflammation [35], die mit Veränderungen im Mikrobiom assoziiert ist. Gemäß der „Hypothese des durchlässigen Darms“ kommt es infolge einer Störung der natürlichen Darmbarriere zur Passage mikrobieller Faktoren und einer konsekutiven Entzündung des viszeralen Fettgewebes, was wiederum die Sekretion proinflammatorischer Signale in andere periphere Gewebe (insbesondere Leber, Muskulatur und das Gefäßsystem) zur Folge hat. Es besteht ein intensiver bidirektionaler Austausch an endokrinen,

immunologischen, nervalen Signalen zwischen dem Wirtsorganismus und dem Darmmikrobiom [10].

Adipositaspezifische Signatur des Mikrobioms

Zwei grundlegende Mechanismen, wie das Darmmikrobiom die Entstehung von Adipositas begünstigen kann, werden diskutiert: erstens durch eine erhöhte Energieextraktion aus der Nahrung, zweitens eine veränderte Wirt-Mikrobiom-Interaktion, die zu einer metabolischen Inflammation führt. In den letzten Jahren konnte gezeigt werden, dass die mit Adipositas assoziierten, entzündlichen und metabolischen Veränderungen mit einer charakteristischen und spezifischen Komposition des Mikrobioms einhergehen.

» Proteobacteria im Mikrobiom erhöhen das Risiko für T2DM und kardiovaskuläre Erkrankungen

Unter dem Begriff der Dysbiose wird eine Imbalance in der taxonomischen Zusammensetzung des Darmmikrobiom verstanden [16]. Für *Proteobacteria* konnte ein Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko der Entstehung und des Fortschreitens eines Typ-2-Diabetes (T2DM) und kardiovaskulärer Erkrankungen gezeigt werden [33]. *Verrucomicrobiae* hingegen sind mit einem metabolisch günstigen Phänotyp assoziiert [2, 6].

Rezente Forschungsergebnisse legen nahe, dass die Entstehung einer Dysbiose während kritischer Entwicklungsphasen des Menschen von nachhaltiger, prägender Bedeutung für den immunologischen und metabolischen Phänotyp sind. So konnte belegt werden, dass das Darmmikrobiom v. a. in den ersten 3 Lebensjahren äußerst empfindlich auf Umwelteinflüsse wie die maternale Gesundheit und Ernährung während der Schwangerschaft, den Geburtsmodus, die Art der frühkindlichen Ernährung und Antibiotikatherapien reagiert. Nach der Reifung des kindlichen Darmmikrobioms bleibt die Zusammensetzung weitgehend stabil, wird aber durch die Ernährung und Antibiotika beeinflusst [16].

Perinatale und frühkindliche Einflussfaktoren

Pränatale Einflussfaktoren

Entgegen früherer Annahmen ist zwar der fetale Darm intrauterin keineswegs steril, eine bedeutsame Besiedelung findet jedoch erst mit der Geburt statt. Das maternale Darmmikrobiom im ersten Schwangerschaftstrimenon gleicht jener von gesunden, nichtschwangeren Frauen. Bis zum 3. Trimester kommt es allerdings zu intraindividuell unterschiedlich ausgeprägten Veränderungen in der Zusammensetzung, wie sie für insulinresistente Individuen mit Adipositas typisch sind. Die Inokulation von derart verändertem Stuhl hochschwangerer Frauen in keimfreie Mäuse führte

bei diesen zu Adipositas und Insulinresistenz [19]. Wenngleich die genaue Bedeutung für den späteren kindlichen Phänotyp unklar ist, machen diese Veränderungen physiologisch grundsätzlich Sinn, da sie die Energiespeicherung im fetalen Fettgewebe und damit das Wachstum des Fetus begünstigen [22]. Eine antibiotische Therapie im 2. und 3. Trimenon resultierte darüber hinaus in einem um 84% höheren kindlichen Risiko für Adipositas im Alter von 7 Jahren im Vergleich zu nichtexponierten Kindern [25].

Geburtsmodus

Während sich nach vaginaler Entbindung in erster Linie Bakterien der vaginalen Flora und Darmbakterien im neonatalen Darm finden, bilden nach Kaiserschnitt überwiegend Haut- und Krankenhauskeime das primäre Darmmikrobiom. Diese ist auch in weiterer Folge durch eine wesentlich geringere Vielfalt gekennzeichnet. Das Risiko per Kaiserschnitt geborener Kinder für Übergewicht oder Adipositas wurde ~20–30% höher als jenes von vaginal geborenen Kindern eingeschätzt [20]. Säuglinge, deren Mütter unter T2DM leiden, weisen ein in Bezug auf die taxonomische Zusammensetzung ähnliches Darmmikrobiom wie jenes von Erwachsenen mit T2DM auf.

Ernährung

Der protektive Effekt des Stillens sowie einer ausgewogenen Säuglings- und Kleinkindernahrung ist sehr gut belegt [28]. Die Ernährung mit Muttermilch oder Formulanahrung sowie der Zeitpunkt der Beikost Einführung wirken sich kurz- und langfristig unterschiedlich auf das Mikrobiom sowie den Stoffwechsel beim Kind aus und erklären möglicherweise die Vorteile exklusiven Stillens. Muttermilch fördert die Besiedelung und Reifung des kindlichen Mikrobioms auf besondere Art und Weise. Die Zusammensetzung der Muttermilchmikrobiota ändert sich vom initialen Kolostrum zum Zeitpunkt der späten Laktation in Abhängigkeit von Gestationsalter bei Geburt, maternalem

Gesundheitsstatus und Geburtsmodus erheblich [24]. Die komplexe Dynamik der Transmission (vaginal/fäkal zur Brust, kindlicher Mund zur Brust, Brust zum kindlichen Mund und Darm) sowie die ortsspezifische Kolonisierung im Kind sind allerdings unklar und Gegenstand aktueller Untersuchungen.

Für Formulaernährung wurde andererseits eine Assoziation mit einer erhöhten bakteriellen Diversität, Prävalenz von *Clostridium difficile*, *Bacteroides fragilis* und *Escherichia coli*, sowie erniedrigten Prävalenz von Bifidobakterien im kindlichen Darmmikrobiom gezeigt, wobei bereits kleine Mengen an Zusatz zum Stillen einen Einfluss haben [24]. Muttermilch beinhaltet eine Vielzahl bioaktiver Moleküle. Sowohl in humanen Studien als auch im Mausmodell konnte beispielsweise ein modulatorischer Effekt von Immunglobulin A in der Muttermilch auf

die langfristige Zusammensetzung des Mikrobioms der Nachkommen festgestellt werden [31]. Die Synergie von pro- und präbiotischen Komponenten in der Muttermilch gewährleistet bei gestillten Kindern zudem eine stabile und relativ uniforme Zusammensetzung des Darmmikrobioms im Vergleich zu formulaernährten Säuglingen. Durch Supplementierung von Formulanahrung mit Pro- und Präbiotika wird eine Angleichung des Säuglingsdarmmikrobioms an jenes von gestillten Kindern erreicht [9]. Humane Milcholigosaccharide (HMO) fördern das Wachstum spezifischer Bakterien, einschließlich Bifidobakterien. Letztere sind von besonderer Bedeutung für die Inhibition des Wachstums pathogener Organismen, die mit der Störung der oben angeführten mukosalen Barrierefunktion und konsekutiven immunologischen und inflammatorischen Verände-

Hier steht eine Anzeige.



rungen einhergehen. Eine höhere HMO-Diversität in der Muttermilch ausschließlich stillender Mütter war in einer rezenten Studie mit einer niedrigeren totalen und prozentuellen Fettmasse der Säuglinge im Alter von einem Monat und 6 Monaten assoziiert [1].

Nach dem Kleinkindalter ändert sich die Zusammensetzung des Darmmikrobioms nur noch eingeschränkt und v. a. abhängig von der Ernährungsform. Vegetarier zeigen eine deutlich größere Mikrobiomvielfalt als Vollköstler. In einer Querschnittsuntersuchung war eine höhere Mikrobiomvielfalt mit einem niedrigeren Body-Mass-Index (BMI) und nach Einführung einer vegetarischen Ernährung mit einer Gewichtsabnahme, Verbesserung metabolischer Parameter und verminderten intestinalen Inflammation in der Gruppe der Vegetarier assoziiert [17].

Argumente für einen kausalen Zusammenhang

Sowohl murine als auch humane Studien weisen auf eine mögliche kausale Rolle des Darmmikrobiom in der Entstehung von Adipositas hin. So konnte gezeigt werden, dass keimfreie Mäuse auch bei fettreicher und energiedichterer Diät weniger Gewicht zunehmen als Mäuse mit erhaltenem Mikrobiom. Bei Letzteren findet sich auch bei einer Nahrungsaufnahme, die der keimfreier Mäuse gleicht, eine erhebliche Gewichtszunahme; diese ist durch die erhöhte Aufnahme von Monosacchariden aus dem Darm und eine gesteigerte Lipogenese bedingt [3]. Studien von Turnbaugh et al. an eineiigen Zwillingen, die diskordant oder konkordant für Adipositas waren, stellten von einem „gemeinsamen Kernmikrobiom“ abweichende Anteile fest, die sich zwischen den beiden Gruppen erheblich unterschieden. Zwillinge mit Adipositas wiesen demnach eine funktionelle Einschränkung und verminderte Vielfalt auf. Der Transfer von Stuhl adipöser Zwillinge in keimfreie Mäuse löste bei diesen eine deutliche Gewichtszunahme aus. Mäuse, die Fäzes von schlanken Zwillingen erhalten hatten, blieben hingegen schlank [30, 36]. Diese Daten stehen in Übereinstimmung mit humanen Quer-

Paediatr. Paedolog. 2020 · 55:64–71 <https://doi.org/10.1007/s00608-019-00721-z>
© Der/die Autor(en) 2019

D. Weghuber

Adipositas, metabolische Komorbiditäten und Mikrobiommodulation in der Pädiatrie

Zusammenfassung

Die Prävalenz der Adipositas im Kindes- und Jugendalter hat sich in den letzten Jahrzehnten vervielfacht. Damit verbunden ist eine steigende Prävalenz assoziierter „nichtübertragbarer Krankheiten“, die ein erhöhtes und frühzeitiges Mortalitätsrisiko mit sich bringen. Die Vielfalt und eine spezifische Zusammensetzung des Mikrobioms sind mit Adipositas und metabolischen Komorbiditäten assoziiert. In den ersten 3 Lebensjahren haben Umwelteinflüsse wie die maternale Gesundheit und Ernährung während der Schwangerschaft, der Geburtsmodus, die Art der neonatalen und frühkindlichen Ernährung sowie Antibiotikatherapien prägende Einflüsse auf das kindliche Darmmikrobiom. An Konzepten zur gezielten therapeutischen Modulation des Darmmikrobiom durch Prä-, Pro- und Synbiotika wird gearbeitet. Spezifische Bakterienklassen wie *Verrucomicrobiae* scheinen sich metabolisch günstig, andere

Stämme wie *Proteobacteria* ungünstig auszuwirken. Kurzkettsige Fettsäuren dienen als wesentliche Mediatoren für die Regulation der intestinalen Permeabilität, der Entzündungskontrolle, des Gallensäuremetabolismus und assoziierter immunologischer Prozesse. Schwangerschaft und Säuglingsalter stellen attraktive Zeitfenster für eine Modifikation des Darmmikrobioms im Rahmen gezielter Ernährungsinterventionen dar, sei es durch Ernährungsumstellung oder Supplementation mit Pro- oder Präbiotika. Gegenwärtig mangelt es noch an qualitativ hochwertigen Studien mit Kindern, um klare Schlüsse ziehen oder gar Therapieempfehlungen für Prä-, Pro- und Synbiotika aussprechen zu können.

Schlüsselwörter

Säugling · Schwangerschaft · Metabolisches Syndrom · Inflammation · Nahrungsergänzungsmittel

Obesity, metabolic comorbidities and microbiome modulation in pediatrics

Abstract

The prevalence of obesity in childhood and adolescence has multiplied in recent decades. This is coupled with an increasing prevalence of associated non-communicable diseases and thus an increased and premature risk of mortality. Obesity and metabolic comorbidities are associated with the diversity and a specific composition of the microbiome. In the first 3 years of life environmental influences, such as maternal health and nutrition during pregnancy, the mode of birth, the type of neonatal and infant nutrition and antibiotic treatment have a significant impact on the gut microbiome. Concepts for targeted therapeutic modulation of the gut microbiota by prebiotics, probiotics and synbiotics are being elaborated. Specific bacterial species, such as *Verrucomicrobiae* appear to be metabolically favorable, while

others such as *Proteobacteria* have an unfavorable effect. Short-chain fatty acids serve as essential mediators for the regulation of intestinal permeability, inflammation control, bile acid metabolism and associated immunological processes. A modification of the gut microbiome during pregnancy and infancy provides attractive time frames for targeted nutritional interventions, be it through dietary change or supplementation with probiotics or prebiotics. At present there is a lack of high-quality studies on children to be able to draw clear conclusions or even give recommendations for treatment with prebiotics, probiotics and synbiotics.

Keywords

Infant · Pregnancy · Metabolic syndrome · Inflammation · Dietary supplement

schnittsstudien. Die Mikrobiota von schlanken Erwachsenen unterscheiden sich beispielsweise in einer Untersuchung von jenen Adipöser durch eine erhöhte Population der *Bacteroidetes* zulasten von *Firmicutes* [34]. Eine Untersuchung

an belgischen Kindern mit Adipositas belegte ebenfalls eine erhöhte *Firmicutes-Bacteroidetes*-Ratio, darüber hinaus eine vermehrte Anzahl an *Lactobacillus*- und *Staphylococcus*-Spezies, was mit einem erhöhten Inflammationsniveau im

Vergleich zu normalgewichtigen Kindern einherging (C-reaktives Protein, [4]). Des Weiteren wurde gezeigt, dass eine eingeschränkte Mikrobiomvielfalt bereits bei Kindern mit Adipositas mit Insulinresistenz, nichtalkoholischer Fettlebererkrankung („nonalcoholic fatty liver disease“, NAFLD) und subklinischer Inflammation einhergeht [23].

Bakterielle Metaboliten und Adipositas

Kurzkettige Fettsäuren („short-chain fatty acids“, SCFA), v. a. Aceton-, Butter- und Propionsäure, sind Hauptfermentationsprodukte des Darmmikrobiom. Diese Metaboliten dienen als wesentliche Mediatoren für die Regulation der intestinalen Permeabilität, Entzündungskontrolle, des Gallensäuremetabolismus und assoziierter immunologischer Prozesse. Obwohl SCFA im peripheren Blutkreislauf nur in geringen Konzentrationen vorkommen, sind sie für die Regulation von hormonellen und nervalen Systemen von Bedeutung und stellen zentrale Energiequellen für Kolonepithelzellen dar.

Als anabole Zellsubstrate sowie Signalmoleküle in unterschiedlichen Zellfunktionen und Gewebetypen sind sie in Cholesterin- und Proteinsynthese, Glukoneogenese, Lipogenese und hypothalamische Appetitregulation involviert. Eine erhöhte Produktion von bestimmten SCFA (v. a. Acetat) durch ein dysbiotisches Mikrobiom führt daher zu einer gesteigerten Energieausbeute und Adipogenese, während für andere SCFA (v. a. Propinat) metabolisch günstige Effekte beschrieben wurden. So wurde beispielsweise gezeigt, dass langkettige Präbiotika wie Inulin und Glucomannan (s. Abschn. „Präbiotika“) über eine gesteigerte Fermentation und SCFA-Synthese im Kolon durch Propionat und Butyrat eine Gruppe von G-Protein-Rezeptoren aktiviert. Im Mausmodell erhöhte dies den Energieumsatz und verbesserte die Glucosetoleranz [26].

Therapeutische Konsequenzen

Da es, wie oben ausgeführt, plausible Belege für eine kausale Rolle der Mi-

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

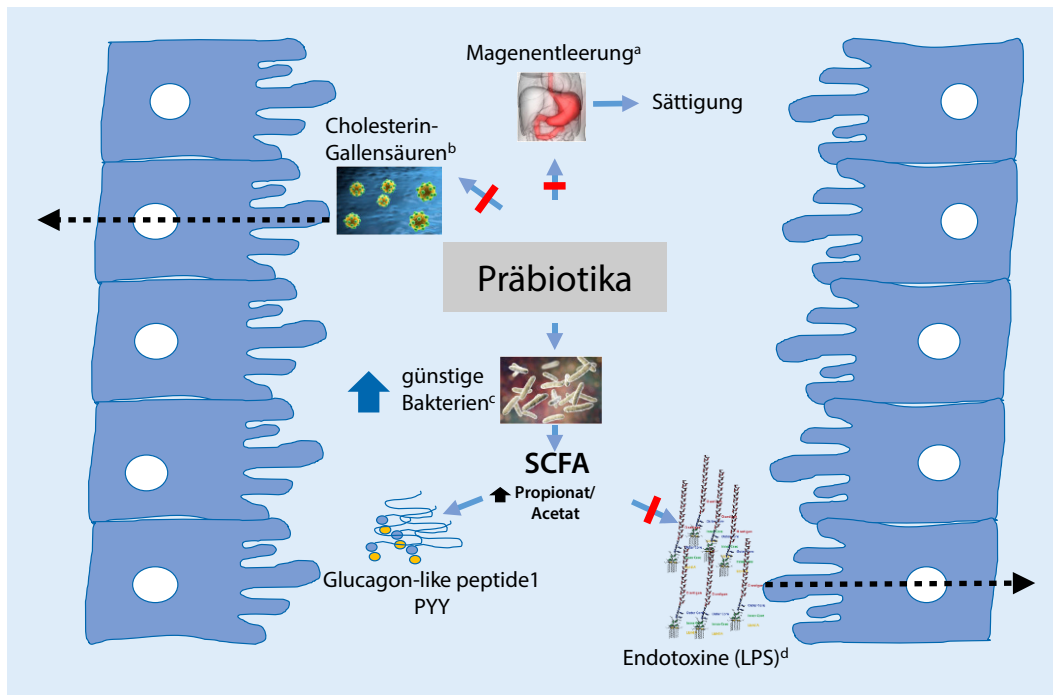


Abb. 1 ◀ Wirkmechanismen von Präbiotika. LPS Lipopolysaccharide, PYY Peptid YY, SCFA „short-chain fatty acids“. (a)Aus [13] iStock.com/magicmine, (b)aus [12] iStock.com/Ugreen, (c)aus [14] iStock.com/Dr_Microbe, (d)aus [11], mit freundl. Genehmigung, ©M. Jones, CC BY-SA 3.0)

krobiota bei der Entstehung der Adipositas gibt, wird intensiv an Konzepten zur gezielten therapeutischen Modulation des Darmmikrobiom gearbeitet. Von besonderem Interesse ist, ob metabolische Komorbiditäten durch die individuelle Beeinflussung des Darmmikrobiom behandelt werden können. Unter dem Begriff der „individuellen Bakteriotherapie“ wird einerseits die indirekte Modulation durch Förderung bestimmter Darmbakterienspezies über spezifische Substrate – im Rahmen einer Ernährungsumstellung oder durch Applikation von Präbiotika, oder durch direkte Einführung von Bakterien von außen, z. B. über Probiotika, verstanden [8, 18].

Präbiotika

Präbiotika sind kurz- oder langkettige Zucker, die im Darm die Vermehrung von Bakterien, z. B. von Bifidobakterien und Lactobazillen, fördern. Sie wirken in unterschiedlichen Abschnitten des Gastrointestinaltrakts und beeinflussen die Wirtphysiologie sowie die Darmbarrierefunktion direkt und indirekt. Präbiotika vermitteln ihre Wirkung über folgende Mechanismen (▣ Abb. 1):

- Veränderung von Nährstoffkinetik und Sättigung durch Verzögerung der Magenentleerung,
- Hemmung der Cholesterinresorption und Reduktion der Gallensäurereabsorption durch erhöhte intestinale Viskosität,
- gesteigerte bakterielle Fermentation im Kolon und dadurch Förderung der Replikation gesundheitsfördernder Bakterien, die die molare Ratio von Propionat zu Acetat und dabei die Integrität der Darmbarriere und den Cholesterinmetabolismus günstig beeinflussen,
- Hemmung oder Niederregulation hepatischer Lipogenese durch gesteigerte Propionatsynthese,
- verminderte Translokation von Lipopolysacchariden aus gramnegativen Bakterien und dadurch reduzierte systemische Inflammation sowie
- gesteigerte SCFA-assoziierte Sekretion gastrointestinaler Inkretine wie „glucagon-like peptide 1“ oder Peptid YY (PYY).

Der Konsum adäquater Mengen an hochviskosen löslichen Ballaststoffen (z. B. Inulin, Glucomannan) in der Nahrung ist beim Menschen mit niedrigeren Serumtriglyzeridkonzentrationen als

bei unzureichendem Verzehr verbunden. Eine Reduktion kardiovaskulärer Risikofaktoren durch Glucomannansupplementation ist unabhängig vom Ausgangsrisikoprofil sowohl für Erwachsene als auch Kinder belegt (2,0–15,1 g/Tag). Für Glucomannan wurde von der Europäischen Union ein gutes Sicherheitsprofil bestätigt, darüber hinaus wurden von der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) gesundheitsbezogene Aussagen („health claims“) in Bezug auf eine Gewichtsabnahme sowie die Reduktion postprandialer Hyperglykämie und Blutcholesterinwerte zugelassen. Ähnliche Vorteile, allerdings ohne zugelassenen Health claim, wurden auch in rezenten Metaanalysen für Inulin beschrieben [8].

Eine rezente Übersichtsarbeit, in der ausschließlich randomisierte, kontrollierte klinische Studien (RCT) mit einem Präbiotikum Berücksichtigung fanden, identifizierte allerdings lediglich 2 RCT, in denen ein Präbiotikum bei Kindern mit Adipositas untersucht wurde. Nicolucci et al. [27] randomisierten 7- bis 12-Jährige mit Übergewicht oder Adipositas in eine Interventionsgruppe mit Oligofructose-Inulin ($n=22$, 8 g/Tag) oder eine isokalorische Maltodextrinplacebogruppe ($n=20$). Nach 16 Wochen zeigte

sich in der Interventionsgruppe ein signifikanter Unterschied im primären Endpunkt, in der Veränderung im prozentuellen Körperfettanteil (-3,1 %), im Körpergewicht-Z-Score (-2,4 %) und im Stammfettanteil (-3,8 %), zudem bei den Serumtriglyzeriden und Interleukin 6 als subklinischem Entzündungsparameter im Vergleich zur Placebogruppe.

Probiotika

Der Einsatz von lebenden Mikroorganismen, also sog. Probiotika, mit dem Ziel einer Modulation des Darmmikrobioms wird bis dato häufig unkritisch positiv beurteilt [18]. Probiotika vermitteln ihre Wirkung über (■ **Abb. 2**):

1. Konkurrenz mit proinflammatorischen Mikroben um die Adhärenz an der Darmmukosa,
2. Regulation des darmassoziierten Immunsystems,
3. Reduktion der Lipidabsorption und damit Kalorienaufnahme durch Beeinflussung der Gallensäuredekonjugation,
4. Induktion von Lipolyse durch Synthese von Linolensäuren,
5. Steigerung der Sympathikusaktivität über Angiotensin-like 4 (Proteinlipaseinhibitor),
6. Aktivierung von hepatischen und muskulären β -Oxidationsgenen,
7. Verbesserung der Insulinsensitivität, Glucosetoleranz und Darmbarriere durch spezifische SCFA-Synthese und
8. Sättigung.

Für Erwachsene ergibt sich bei der Durchsicht von qualitativ hochwertigen Übersichtsarbeiten über den Effekt bei Adipositas ein sehr widersprüchliches Bild. Diese Unterschiede sind sehr plausibel auf die Tatsache zurückzuführen, dass es nicht nur bakterien- oder genera-, sondern stammspezifische Effekte gibt. Diese Sichtweise wird auch durch Untersuchungen unterstützt, die bei Erwachsenen eine unvorteilhafte Gewichtszunahme bei Probiotikaprodukten mit häufigen *Lactobacillus*-Stämmen belegen, während für andere Stämme eine BMI-Abnahme und günstige metabo-

lische Wirkungen beschrieben wurden [8].

Aktuell gibt es nur wenige belastbare Daten zum Effekt von Probiotika in der Therapie von Adipositas und assoziierten metabolischen Erkrankungen bei Kindern. In einer doppelblinden RCT mit Cross-over-Design wurde kürzlich gezeigt, dass bei Kindern mit Adipositas durch eine Behandlung mit *Bifidobacterium breve* BMI und Bauchumfang reduziert sowie, damit verbunden, Glucosemetabolismus und subklinische Inflammation verbessert wurden [29]. Vajro et al. [37] berichteten über eine Senkung erhöhter Transaminasenkonzentrationen, unabhängig von Veränderungen des BMI-Z-Score und viszeralen Fettanteils, bei Kindern mit NAFLD (Alter $10,7 \pm 2,1$ Jahre, $n = 22$) in einer doppelblinden, placebokontrollierten Pilotstudie mit *Lactobacillus rhamnosus*.

Ähnliche Resultate wurden von Faimouri et al. berichtet, die 64 Kinder mit Adipositas und NAFLD doppelblind randomisiert einer Placebo- oder einer Interventionsgruppe zuwies (*Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus rhamnosus*, [7]). Ein günstiger Effekt von mehreren Bakterienstämmen (Lactobacillen und Bifidobakterien) in Kombination mit Fructooligosacchariden auf den BMI-Z-Score und den Bauchumfang („Synbiotikum“) wurde außerdem in einer doppelblinden randomisierten [32] bzw. einer offen randomisierten Studie an Kindern mit Adipositas berichtet [15].

Maternale perinatale Ernährungsintervention

Schwangerschaft und Neonatal- bzw. Säuglingsalter stellen kritische Zeitfenster für gezielte Ernährungsinterventionen, sei es durch Ernährungsumstellung oder Supplementation mit Pro- oder Präbiotika, bei der werdenden bzw. stillenden Mutter dar. Eine Probiotikagabe (*Lactobacillus rhamnosus* GG und *Bifidobacterium lactis*) reduzierte das Risiko für Gestationsdiabetes (GDM) bei der Mutter, während eine Ernährungsberatung das Makrosomierisiko des Kindes bei manifestem GDM senkte. Des Weiter-

Hier steht eine Anzeige.



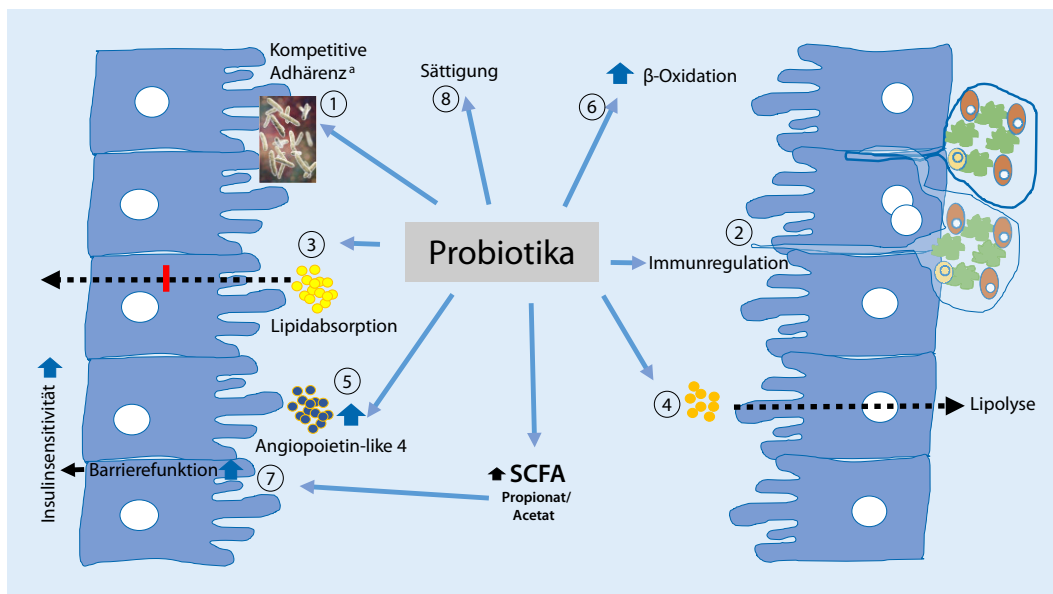


Abb. 2 ◀ Wirkmechanismen von Probiotika. SCFA „short-chain fatty acids“. ^aAus [14] iStock.com Dr_Microbe

ren hatte eine perinatale Probiotikagabe (*Lactobacillus rhamnosus* GG) einen präventiven Effekt auf eine übermäßige kindliche Gewichtszunahme, wobei der Effekt im Alter von 4 Jahren am stärksten ausgeprägt war [21].

Fazit für die Praxis

- Die Vielfalt und eine spezifische Zusammensetzung des Mikrobioms sind mit Adipositas und metabolischen Komorbiditäten assoziiert.
- In den ersten 3 Lebensjahren haben Umwelteinflüsse prägende Auswirkungen auf das kindliche Darmmikrobiom.
- An Konzepten zur gezielten therapeutischen Modulation des Darmmikrobioms durch Prä-, Pro- und Synbiotika wird gearbeitet.
- Spezifische Bakterienspezies scheinen sich metabolisch günstig, andere ungünstig auszuwirken.
- Schwangerschaft und Säuglingsalter stellen attraktive Zeitfenster für eine Modifikation des Darmmikrobioms im Rahmen gezielter Ernährungsinterventionen dar, sei es durch Ernährungsumstellung oder Supplementation mit Pro- oder Präbiotika.
- Gegenwärtig mangelt es noch an qualitativ hochwertigen Studien mit Kindern, um klare Schlüsse ziehen oder gar Therapieempfehlungen aussprechen zu können.

Korrespondenzadresse



© SALK

a.o. Univ.-Prof. Dr. D. Weghuber
Obesity Research Unit und Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Paracelsus Medizinische Privatuniversität
Müllner Hauptstr. 48, 5020 Salzburg, Österreich
d.weghuber@salk.at

Funding. Open access funding provided by Paracelsus Medical University.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. D. Weghuber gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden vom Autor keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Literatur

1. Alderete TL, Autran C, Brekke BE et al (2015) Associations between human milk oligosaccharides and infant body composition in the first 6 mo of life. *Am J Clin Nutr* 102:1381–1388
2. Backhed F, Lange C, Payros G et al (2013) Blood microbiota dysbiosis is associated with the onset of cardiovascular events in a large general population: the D.E.S.I.R. study. *PLoS ONE* 8:e54461
3. Backhed F, Manchester JK, Semenkovich CF et al (2007) Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 104:979–984
4. Bervoets L, Van Hoorenbeeck K, Kortleven I et al (2013) Differences in gut microbiota composition between obese and lean children: a cross-sectional study. *Gut Pathog* 5:10
5. Collaboration NCDRF (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* 390:2627–2642
6. Dao MC, Everard A, Aron-Wisniewsky J, Sokolovska N, Prifti E, Verger EO, Kayser BD, Levenez F, Chilloux J, Hoyles L; MICRO-Obes Consortium, Dumas ME, Rizkalla SW, Doré J, Cani PD, Clément K (2016) *Akkermansia muciniphila* and improved metabolic health during a dietary intervention in obesity: relationship with gut microbiome richness and ecology. *Gut* 65(3):426–36. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-308778>
7. Famiouri F, Shariat Z, Hashemipour M et al (2017) Effects of probiotics on nonalcoholic fatty liver disease in obese children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 64:413–417
8. Ferrarese R, Ceresola ER, Preti A et al (2018) Probiotics, prebiotics and synbiotics for weight loss and metabolic syndrome in the microbiome era. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 22:7588–7605
9. Guaraldi F, Salvatori G (2012) Effect of breast and formula feeding on gut microbiota shaping in newborns. *Front Cell Infect Microbiol* 2:94
10. Hartstra AV, Bouter KE, Backhed F et al (2015) Insights into the role of the microbiome in obesity and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 38:159–165

11. <https://de.wikipedia.org/wiki/Lipopolysaccharide#/media/File:LPS.svg>. Zugegriffen: 24.2.2019
12. <https://www.istockphoto.com/de/foto/bauch-intestines-gm516394375-48275544>. Zugegriffen: 23.2.2019
13. <https://www.istockphoto.com/de/foto/menschliche-verdauungssystem-gm897238610-247654403>. Zugegriffen: 23.2.2019
14. <https://www.istockphoto.com/de/foto/probiotische-bakterien-normale-darmflora-gm1077225534-288537112>. Zugegriffen: 23.2.2019
15. Ipar N, Aydogdu SD, Yildirim GK et al (2015) Effects of synbiotic on anthropometry, lipid profile and oxidative stress in obese children. *Benef Microbes* 6:775–782
16. Isolauri E, Salminen S, Rautava S (2016) Early microbe contact and obesity risk: evidence of causality? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 63(Suppl 1):S3–S5
17. Kim MS, Hwang SS, Park EJ et al (2013) Strict vegetarian diet improves the risk factors associated with metabolic diseases by modulating gut microbiota and reducing intestinal inflammation. *Environ Microbiol Rep* 5:765–775
18. Koletzko B (2016) Childhood obesity: current situation and future opportunities. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 63(Suppl 1):S18–S21
19. Koren O, Goodrich JK, Cullender TC et al (2012) Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. *Cell* 150:470–480
20. Li HT, Zhou YB, Liu JM (2013) The impact of cesarean section on offspring overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes* 37:893–899
21. Luoto R, Kalliomaki M, Laitinen K et al (2010) The impact of perinatal probiotic intervention on the development of overweight and obesity: follow-up study from birth to 10 years. *Int J Obes* 34:1531–1537
22. Lupp C, Robertson ML, Wickham ME et al (2007) Host-mediated inflammation disrupts the intestinal microbiota and promotes the overgrowth of enterobacteriaceae. *Cell Host Microbe* 2:119–129
23. Michail S, Lin M, Frey MR et al (2015) Altered gut microbial energy and metabolism in children with non-alcoholic fatty liver disease. *FEMS Microbiol Ecol* 91:1–9
24. Mueller NT, Bakacs E, Combellick J et al (2015) The infant microbiome development: mom matters. *Trends Mol Med* 21:109–117
25. Mueller NT, Whyatt R, Hoepner L et al (2015) Prenatal exposure to antibiotics, cesarean section and risk of childhood obesity. *Int J Obes* 39:665–670
26. Murugesan S, Nirmalkar K, Hoyo-Vadillo C et al (2018) Gut microbiome production of short-chain fatty acids and obesity in children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 37:621–625
27. Nicolucci AC, Hume MP, Martinez I et al (2017) Prebiotics reduce body fat and alter intestinal microbiota in children who are overweight or with obesity. *Baillieres Clin Gastroenterol* 153:711–722
28. Prell C, Koletzko B (2016) Breastfeeding and complementary feeding. *Dtsch Arztebl Int* 113:435–444
29. Prodam FAF, Aloisio I, Solito A, Ricotti R, Giglione E, Bozzi Cionci N, Bellone S, Di Gioia D, Bona G (2017) Efficacy of the treatment with *Bifidobacterium breve* B632 and *Bifidobacterium breve* BR03 on endocrine response to the oral glucose tolerance test in pediatric obesity: A cross-over double blind randomized controlled trial. In: *Proceedings of the 39^o Congresso Nazionale Società Italiana di Endocrinologia (Endocrinologia 2.0) Rome*
30. Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE et al (2013) Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science* 341:1241214
31. Rogier EW, Frantz AL, Bruno ME et al (2014) Lessons from mother: long-term impact of antibodies in breast milk on the gut microbiota and intestinal immune system of breastfed offspring. *Gut Microbes* 5:663–668
32. Safavi M, Farajian S, Kelishadi R et al (2013) The effects of synbiotic supplementation on some cardio-metabolic risk factors in overweight and obese children: a randomized triple-masked controlled trial. *Int J Food Sci Nutr* 64:687–693
33. Sanchez-Alcoholado L, Castellano-Castillo D, Jordán-Martínez L, Moreno-Indias I, Cardila-Cruz P, Elena D, Muñoz-García AJ, Queipo-Ortuño MI, Jimenez-Navarro M (2017) Role of gut microbiota on cardio-metabolic parameters and immunity in coronary artery disease patients with and without type-2 diabetes mellitus. *Front Microbiol* 8:1936. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01936>
34. Schwierz A, Taras D, Schafer K et al (2010) Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity (Silver Spring)* 18:190–195
35. Stelzer I, Zelzer S, Raggam RB et al (2012) Link between leptin and interleukin-6 levels in the initial phase of obesity related inflammation. *Transl Res* 159:118–124
36. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T et al (2009) A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature* 457:480–484
37. Vajro P, Mandato C, Licenziati MR et al (2011) Effects of *Lactobacillus rhamnosus* strain GG in pediatric obesity-related liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 52:740–743

Hier steht eine Anzeige.

