

# Makronährstoffe, Mikronährstoffe, Zusatzstoffe

## Wie die Ernährung unser Mikrobiom beeinflusst

Veränderungen des Darmmikrobioms sind eng mit der Entstehung von chronischen Krankheiten assoziiert. Verschiedene Kohlenhydrate, Proteine und Fette, aber auch Mikronährstoffe und Zusatzstoffe haben einen grossen Einfluss auf die Zusammensetzung des Mikrobioms. Prof. Emanuele Rinninella, Università Cattolica, Rom, präsentierte einen Überblick über die Rolle der einzelnen Bestandteile der Ernährung und zeigte ebenfalls auf, wie diese bei verschiedenen Ernährungsmustern zusammenwirken.

Die Funktionen des Darmmikrobioms, immunologische und metabolische Vorgänge, die Produktion wichtiger kurzkettiger Fettsäuren und das Zusammenspiel mit dem Nervensystem (Darm-Hirn-Achse) wurden in den letzten Jahren immer besser aufgeklärt (1). Durch die veränderte, immer stärker urbane Lebensweise kommt es zu Veränderungen des Mikrobioms. Im Vergleich zu traditionell lebenden Populationen führt dies zu einer geringeren Vielfalt des Mikrobioms (2). Dadurch können bestimmte Leistungen verloren gehen oder aus dem Gleichgewicht geraten, was das Entstehen chronischer Krankheiten begünstigen kann, beispielsweise Allergien, entzündliche Darmerkrankungen, Krebs und Diabetes mellitus, aber auch psychische Krankheiten (2). Die Darmbakterien können durch den Abbau von Ballaststoffen noch Energie gewinnen und tragen etwa 5% des totalen Energiebedarfs (3, 4).

### Gibt es «schlechte» Bakterien im Mikrobiom?

90% des gesunden Darmmikrobioms bestehen aus Firmicutes und Bacteroides (5). Schon früh hat man festgestellt, dass Menschen mit Übergewicht einen höheren Anteil an Firmicutes und einen geringeren an Bacteroides (6) aufweisen. Bei einer Reduktionsdiät nimmt dann die Menge an Firmicutes ab und die an Bacteroides zu. Doch die Zusammenhänge sind komplizierter. So sind Firmicutes auch einer der Hauptproduzenten von Butyrat, einer für die Gesundheit wichtigen kurzkettigen Fettsäure. Inzwischen hat man weitere Bakterien entdeckt, die eine Rolle beim Körpergewicht spielen (7).

Auch können einzelne Spezies eines Bakterienstamms einen unterschiedlichen Einfluss auf das Körpergewicht haben, so haben verschiedene Lactobazillenspezies unterschiedliche Effekte auf die Gewichtsveränderung, die Host-spezifisch sind (8).

Auch bezüglich Entzündungsreaktionen besitzen Bakterien des Mikrobioms unterschiedliche Wirkungen. Vereinfachend kann man sagen, dass es entzündungshemmende, intermediäre und proinflammatorische Bakterien gibt (9). Zudem scheint auch die mikrobielle Diversität eine wichtige Rolle zu spielen.

### Darmbarriere

Die Darmwand ist eine mehrschichtige Barriere

bestehend aus Basalmembran, Schleimhautzellen, Mikrovilli plus Schleimschicht. Das Darmmikrobiom beeinflusst die Darmbarriere. Wenn diese versagt, kommt es zu einer Erhöhung der Darmpermeabilität mit dem sogenannten Leaky-Gut-Syndrom, das durch eine zunehmende Verlagerung von Bakterien aus dem Lumen in die Darmschleimhaut gekennzeichnet ist, was eine Entzündung auslösen kann (10–12).

### Entwicklung des Darmmikrobioms

Schon die Ernährung kurz nach der Geburt beginnt die Darmflora zu formen. Muttermilch oder verschiedene Säuglingsmilch beeinflusst das Darmmikrobiom (13). In späteren Lebensphasen spiegeln sich Ernährung und Lebensweise. Es konnte gezeigt werden, dass afrikanische Kinder in ländlichen Gegenden ein ganz unterschiedliches Darmmikrobiom aufweisen als europäische Kinder, mit einem geringeren Gehalt an entzündungsfördernden Bakterien und einem höheren Gehalt an kurzkettigen Fettsäuren (14).

### Ernährungsumstellung – Veränderung des Mikrobioms

Die Mikrobiomzusammensetzung kann sich innerhalb von 24 Stunden nach Beginn einer fettreichen/ballaststoffarmen oder fettarmen/ballaststoffreichen Diät verändern, wie eine Studie zeigte; doch die Unterschiede waren nicht so gross wie in der oben genannten Studie (15).

Eine andere Untersuchung verglich acht gesunde Probanden, die während eines Monats eine westliche oder eine ausgewogene gesunde Ernährung («*prudent diet*») einhielten. Die Endotoxämie beschreibt einen Überschuss an zirkulierendem Lipopolysaccharid in der Bakterienwand und ist mit systemischen Entzündungen und dem metabolischen Syndrom assoziiert. Bei westlicher Ernährung stieg die Endotoxämie um 71% und sank bei gesunder Ernährung um 31% (6).

### Rolle der Kohlenhydrate

Einfache Zucker haben einen starken Einfluss auf die Zusammensetzung des Darmmikrobioms, im Tierversuch reduzieren sie beispielsweise die Butyratproduzenten (17), die eine gesundheitsfördernde Wirkung haben.

Wichtig sind die Faserstoffe, die vom Mikrobiom ab-

gebaut werden können (*Microbiota accessible carbohydrates*, MACs). Diese werden im Dünndarm enzymatisch nicht verändert, sondern erst im Dickdarm von saccharolytischen Bakterien fermentiert (18, 19). Sie kommen in Getreide, Obst und Gemüse sowie in der Muttermilch während des Stillens vor (Muttermilch-Oligosaccharide). MACs wirken als Präbiotika und fördern das Wachstum von nützlichen Bakterien wie *Lactobacillus* und *Faecobacterium prausnitzii*, welche die MACs in kurzkettige Fettsäuren metabolisieren (2, 20).

Eine Ernährung mit einem niedrigen MAC-Gehalt reduziert die Butyrat-produzierenden Bakterien und erhöht die entzündungsfördernden. Dadurch kann das schützende Darmmucin abgebaut und die Darmbarriere geschädigt werden (20, 21). Eine ausreichende Menge an kurzkettigen Fettsäuren senkt den pH-Wert im Stuhl, was das Überleben von entzündungsfördernden Bakterien verringert (22).

#### **Resistente Stärke, Mikrobiom und Altern**

Resistente Stärke ist eine spezielle Form von MACs. Sie kommt v. a. in Vollkornprodukten, Gerste und Weizenkleie vor. Bei älteren Menschen mangelt es häufig an resistenter Stärke, was zu einer Dysbiose des Darmmikrobioms und schliesslich einer Schädigung der Darmschleimhaut führen kann.

In einer Studie wiesen ältere Menschen über 70 Jahre häufiger eine Dysbiose mit mehr *Escherichia coli* und Shigellen auf als Erwachsene mittleren Alters. Nach 12 Wochen Einnahme eines Produkts mit resistenter Stärke verschwand die Dysbiose. Es kam zu einem Anstieg von Bifidobakterien und einem Anstieg von Butyrat in beiden Altersgruppen (23).

#### **Kurzkettige Fettsäuren und Krebs**

Kurzkettige Fettsäuren bewirken über die Hemmung eines bestimmten Enzyms, der sogenannten Histon-Deacetylase, verschiedene immunologische Funktionen. Sie fördern die Antitumor-Immunantwort, unterdrücken das Tumorstadium beispielsweise bei Darmkrebszellen (24). Sie können aber auch bei Patienten die Wirkung der Immuntherapie verstärken, wie dies beim Melanom in einer Studie gezeigt werden konnte (25). In einer weiteren Studie führte die Gabe von Ballaststoffen, als Ausgangsprodukt für kurzkettige Fettsäuren, bei Melanompatienten unter Immuntherapie zu Verlangsamung der Progression (26).

#### **Rolle der Proteine**

Ungefähr 12–18 g Protein gelangen täglich in den menschlichen Dickdarm, wobei es sich um restliches Nahrungsprotein und im Dünndarm ausgeschiedene Enzyme handelt. Die Fermentation von Aminosäuren als Energiequelle erfolgt im distalen Dickdarm (27, 28). In einem Tierversuch konnte man zeigen, dass pflanzliche Proteine das totale Serumcholesterin und LDL-Cholesterin verringern und das HDL-Cholesterin erhöhen, bei tierischen Eiweissen war es umgekehrt. Dabei spielt das Mikrobiom eine Rolle, denn nach einer Antibiotikatherapie verschwanden die Unterschiede (29).

#### **Rolle der Fette**

Das Darmepithel ist von Schleim bedeckt, der aus über Disulfidbindungen verbundenen Mucinpolymeren besteht. Die Schleimschicht begrenzt die Exposition der Epithelzellen gegenüber Toxinen und Bakterien. Im Tierversuch konnte man zeigen, dass gewisse Bakterien die Sulfidverbindungen reduzieren können. Diese Bakterien vermehren sich besonders, wenn über die Nahrung gesättigte Fettsäuren zugeführt werden. So wird der Mucus in der Darmwand gestört, was eine Rolle bei der Entstehung von entzündlichen Darmerkrankungen spielen könnte (30, 31).

Omega-3-Fettsäuren fördern Bakterien, die entzündungshemmende kurzkettige Fettsäuren produzieren. Sie tragen dazu bei, die Struktur der Darmwand aufrechtzuerhalten. Sowohl Tier- als auch Humanstudien zeigen, dass Omega-3-Fettsäuren durch die Wirkung auf das Mikrobiom die Darm-Hirn-Achse positiv beeinflussen (32).

Extra-vergine Olivenöl (EVOO) ist die Hauptfettquelle in der mediterranen Ernährung. Es ist reich an einfach ungesättigten Ölsäuren und Phenolen. Der tägliche Gebrauch fördert die Diversität des Darmmikrobioms und den Gehalt an nützlichen Bifidobakterien und Laktobazillen (33).

#### **Phenole**

Polyphenole kommen in einer Vielzahl von Lebensmitteln vor, beispielsweise in rotem/blauem Obst, Gemüse, Getreide, Tee, Kaffee und Wein. Ihre positive Wirkung konnte für verschiedene Stoffe in Studien nachgewiesen werden. Sie verbessern im Dünndarm die Barrierefunktion, modulieren die antimikrobielle Peptid- und Schleimsekretion sowie die Sekretion von Immunglobulinen und Zytokinen (34, 35).

Die durchschnittliche Nahrungsaufnahme von Polyphenolen wird auf etwa 1 g/Tag geschätzt. Nur etwa 5–10% werden im Dünndarm resorbiert. Der Rest gelangt in den Dickdarm (35).

#### **Salz**

Die übermässige Zufuhr von Salz ist der wichtigste Risikofaktor für ernährungsbedingte Mortalität und Morbidität (36). Doch es ist auch ein Effekt auf das Mikrobiom bekannt. Tierversuche deuten darauf hin, dass durch eine salzreiche Ernährung eine Kolitis verschlimmert wird, indem erstere den *Lactobacillus*-Spiegel und die Butyratproduktion senkt (37). Doch auch beim Menschen zeigen Studien, dass sich unter salzreicher Ernährung das Mikrobiom verändert, was bei gastrointestinalen Erkrankungen ebenfalls eine Rolle spielt (38).

#### **Künstliche Süsstoffe und Emulgatoren**

Zusatzstoffe werden in fast allen verarbeiteten Lebensmitteln verwendet, um Stabilität, Haltbarkeit, Geschmack und Textur zu verbessern. Für die Zulassung dieser Substanzen ist die fehlende akute Toxizität ausschlaggebend.

Künstliche Süsstoffe können jedoch die Zusammensetzung des Darmmikrobioms tiefgreifend verändern (54). In Tierversuchen konnte man nachweisen, dass

künstliche Süsstoffe Veränderungen im Mikrobiom hervorrufen und so eine Glukoseintoleranz auslösen. Diese Wirkung wird über das Mikrobiom vermittelt, durch eine Antibiotikatherapie kann der Effekt verhindert werden (39).

Nahrungsemulgatoren finden sich unter anderem in Eiscremes, Dressings oder Streichkäse. Im Darm führen sie dazu, dass die Schleimschicht auf den Darmepithelien verändert wird und die Darmbakterien vom Lumen näher zu den Epithelien gelangen und so eine Darmentzündung auslösen können (40).

Ähnliche Beobachtungen fanden sich auch in der grossen französischen Kohortenstudie NutriNet-Santé. Die Analyse von Daten von über 100 000 Erwachsenen ohne Diabetes, die 6–8 Jahre beobachtet wurden, zeigte eine Assoziation des Konsums von Emulgatoren (z. B. Carrageen) und dem Risiko des Auftretens eines Typ-2-Diabetes (41). In einer weiteren Studie dieser Kohorte fand sich ein Zusammenhang zwischen dem Konsum von Emulgatoren und dem Auftreten von Brust- und Prostatakrebs (42).

### Essensmuster

Viele dieser einzelnen Wirkungen der Nahrungsmittel wirken in typischen Ernährungsmustern zusammen. Eine westliche Ernährung mit viel Einfachzucker, gesättigten Fetten und Emulgatoren haben eine schädliche Wirkung auf das Mikrobiom. Die Darmbarriere kann beeinträchtigt werden, und das Auftreten des metabolischen Syndroms und weiterer chronischer Krankheiten wird gefördert.

Eine gesunde Ernährung, sei es eine mediterrane Ernährung, eine New-Nordic-Diät oder eine japanische Ernährung, wirkt hingegen schützend. Verschiedene Komponenten tragen dazu bei, wie Ballaststoffe, Olivenöl, Omega-3-Fettsäuren, Polyphenole, saisonales Gemüse und Obst. Diese Ernährung fördert im Darmmikrobiom die Entwicklung von nützlichen Bakterien (43, 44).

Ob eine vegane Ernährung zu einer Verbesserung des Darmmikrobioms führt, ist noch umstritten. Tatsächlich konnte nicht nachgewiesen werden, dass eine vegane Ernährung zu einem Anstieg kurzkettiger Fettsäuren führt oder die Anzahl von Bifidobakterien und Milchsäurebakterien erhöht. Auch der Methanspiegel in der Atemluft konnte nicht verringert werden. Aufgrund methodischer Limiten empfehlen die Autoren weitere Studien (45–47).

Eine glutenfreie Ernährung ist für gesunde Menschen, die nicht an Zöliakie leiden, schädlich. Tatsächlich wurde nachgewiesen, dass *Bifidobacterium* und *Faecalibacterium prausnitzii* auf lange Sicht reduziert werden und auch potenziell schädliche Bakterien wie *Escherichia coli* und *Enterobacteriaceae* zunehmen (48).

Die ketogene Diät ist gekennzeichnet durch eine fettreiche, kohlenhydratarme, normokalorische Ernährung. Sie wird bei Epilepsie eingesetzt, führt aber auch zu einer Veränderung des Mikrobioms (49). Falls eine Dysbiose besteht, kann ein empirischer Versuch mit Prä- oder Probiotika erwogen werden (50). Auch bei der Reduktionsdiät bei Adipositas wird die ketogene Diät oft eingesetzt und auch hier sollte auf die Ver-

änderung des Darmmikrobioms geachtet werden.

Eine Low-FODMAP-Diät kann die Symptome des Reizdarmsyndroms (IBS) verbessern. Aber auf längere Sicht kann eine Diät mit einem niedrigen FODMAP-Gehalt Butyrat-produzierende und andere nützliche Bakterien reduzieren (51). Die Auswirkungen müssen noch weiter erforscht werden.

**Barbara Elke**

Quelle:

«The role of diet in shaping human gut microbiome». Prof. Emanuele Rinninella, Scienza dell'alimentazione e delle tecniche dietetiche applicate, Facoltà di medicina e chirurgia, Università Cattolica, del Sacro Cuore, Roma. 46<sup>th</sup> ESPEN Congress, Mailand, 7.–10.9.2024.

### Zusammenfassung

- Veränderungen des Darmmikrobioms sind eng assoziiert mit der Entstehung von chronischen Krankheiten.
- Die Ernährung (Makro- und Mikronährstoffe) haben einen starken Einfluss auf die Mikrobiomzusammensetzung und die Darmbarriere.
- Eine westliche Diät und Zusatzstoffe in verarbeiteten Nahrungsmitteln können die Diversität der Darmflora reduzieren und zu einer Dysbiose und chronischen Darmentzündung führen.
- Emulgatoren verändern die Darmbarriere, indem sie den Darmmucus verringern und so die Permeabilität erhöhen.
- Eliminationsdiäten können die Symptome bei ausgewählten Patienten verbessern (z. B. bei IBS oder Zöliakie), aber der Langzeiteffekt auf das Darmmikrobiom ist noch nicht vollständig geklärt.
- Eine mediterrane oder eine vergleichbare Ernährung scheint heute das beste Ernährungsmuster zu sein, um das Darmmikrobiom gesund zu erhalten.

## Referenzen:

- Rinninella E et al.: What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms*. 2019;7(1):14. doi:10.3390/microorganisms7010014
- Sonnenburg JL et al.: Vulnerability of the industrialized microbiota. *Science*. 2019 Oct 25;366(6464):eaaw9255. doi: 10.1126/science.aaw9255.
- Guarner F et al.: Gut flora in health and disease. *Lancet*. 2003 Feb 8;361(9356):512-9. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12489-0.
- Blaut M: Gut microbiota and energy balance: role in obesity. *Proc Nutr Soc*. 2015;74(3):227-34. doi: 10.1017/S0029665114001700.
- Arumugam M et al.: Enterotypes of the human gut microbiome [published correction appears in *Nature*. 2011 Jun 30;474(7353):666] [published correction appears in *Nature*. 2014 Feb 27;506(7489):516]. *Nature*. 2011;473(7346):174-180. doi:10.1038/nature09944
- Ley RE et al.: Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005 Aug 2;102(31):11070-5. doi: 10.1073/pnas.0504978102.
- Dao MC et al.: Akkermansia muciniphila and improved metabolic health during a dietary intervention in obesity: relationship with gut microbiome richness and ecology. *Gut*. 2016 Mar;65(3):426-36. doi: 10.1136/gutjnl-2014-308778.
- Million M et al.: Comparative meta-analysis of the effect of Lactobacillus species on weight gain in humans and animals. *Microb Pathog*. 2012 Aug;53(2):100-8. doi: 10.1016/j.micpath.2012.05.007.
- Wagenaar CA et al.: The Effect of Dietary Interventions on Chronic Inflammatory Diseases in Relation to the Microbiome: A Systematic Review. *Nutrients*. 2021 Sep 15;13(9):3208. doi: 10.3390/nu13093208.
- Abraham C et al.: Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*. 2009;361(21):2066-2078. doi:10.1056/NEJMrad804647.
- Wedlake L et al.: Fiber in the treatment and maintenance of inflammatory bowel disease: a systematic review of randomized controlled trials. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(3):576-586. doi:10.1097/O1.MIB.0000437984.92565.31.
- MacLellan A et al.: The Impact of Exclusive Enteral Nutrition (EEN) on the Gut Microbiome in Crohn's Disease: A Review. *Nutrients*. 2017;9(5):447. Published 2017 May 1. doi:10.3390/nu9050447
- Tanaka M et al.: Development of the gut microbiota in infancy and its impact on health in later life. *Allergol Int*. 2017;66(4):515-522. doi:10.1016/j.alit.2017.07.010.
- De Filippo C et al.: Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(33):14691-14696. doi:10.1073/pnas.1005963107.
- Wu GD et al.: Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science*. 2011;334(6052):105-108. doi:10.1126/science.1208344.
- Pendyala S et al.: A high-fat diet is associated with endotoxemia that originates from the gut. *Gastroenterology*. 2012;142(5):1100-1101.e2. doi:10.1053/j.gastro.2012.01.034.
- Do MH et al.: High-Glucose or -Fructose Diet Cause Changes of the Gut Microbiota and Metabolic Disorders in Mice without Body Weight Change. *Nutrients*. 2018; 10(6):761. https://doi.org/10.3390/nu10060761
- Kashtanova DA et al.: Association between the gut microbiota and diet: Fetal life, early childhood, and further life. *Nutrition*. 2016 Jun;32(6):620-7. doi: 10.1016/j.nut.2015.12.037.
- Scott KP et al.: The influence of diet on the gut microbiota. *Pharmacological Research*, 2013;69 (1): 52-60, https://doi.org/10.1016/j.phrs.2012.10.020.
- Rinninella E et al.: The role of diet in shaping human gut microbiota. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2023 Feb-Mar;62-63:101828. doi: 10.1016/j.bpg.2023.101828.
- Daïen CI et al.: Detrimental Impact of Microbiota-Accessible Carbohydrate-Deprived Diet on Gut and Immune Homeostasis: An Overview. *Front Immunol*. 2017 May 12;8:548. doi: 10.3389/fimmu.2017.00548.
- Vandeputte D et al.: Prebiotic inulin-type fructans induce specific changes in the human gut microbiota. *Gut*. 2017;66(11):1968-1974. doi:10.1136/gutjnl-2016-313271.
- Ze X et al.: Ruminococcus bromii is a keystone species for the degradation of resistant starch in the human colon. *ISME J*, 1535-1543 (2012). https://doi.org/10.1038/ismej.2012.4.
- Ho RH et al.: In Silico and In Vitro Interactions between Short Chain Fatty Acids and Human Histone Deacetylases. *Biochemistry*. 2017;56(36):4871-4878. doi:10.1021/acs.biochem.7b00508.
- Nomura M et al.: Association of Short-Chain Fatty Acids in the Gut Microbiome With Clinical Response to Treatment With Nivolumab or Pembrolizumab in Patients With Solid Cancer Tumors. *JAMA Netw Open*. 2020 Apr 1;3(4):e202895. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.2895.
- Spencer CN et al.: Dietary fiber and probiotics influence the gut microbiome and melanoma immunotherapy response. *Science*. 2021 Dec 24;374(6575):1632-1640. doi: 10.1126/science.aaz7015.
- Scott KP et al.: The influence of diet on the gut microbiota. *Pharmacological Research*, Volume 69, Issue 1, 2013, Pages 52-60, ISSN 1043-6618, https://doi.org/10.1016/j.phrs.2012.10.020.
- Kashtanova DA et al.: Association between the gut microbiota and diet: Fetal life, early childhood, and further life. *Nutrition*. 2016 Jun;32(6):620-7. doi: 10.1016/j.nut.2015.12.037.
- Tong LT et al.: Plant protein reduces serum cholesterol levels in hypercholesterolemia hamsters by modulating the compositions of gut microbiota and metabolites. *iScience*. 2021;24(12):103435. doi:10.1016/j.isci.2021.103435.
- Ijssennagger N et al.: Sulfide as a Mucus Barrier-Breaker in Inflammatory Bowel Disease?. *Trends Mol Med*. 2016;22(3):190-199. doi:10.1016/j.molmed.2016.01.002.
- Turnbaugh PJ: Microbiology: fat, bile and gut microbes. *Nature*. 2012 Jul 4;487(7405):47-8. doi: 10.1038/487047a. PMID: 22763552.
- Costantini L et al.: Impact of Omega-3 Fatty Acids on the Gut Microbiota. *Int J Mol Sci*. 2017 Dec 7;18(12):2645. doi: 10.3390/ijms18122645.
- Millman JF et al.: Extra-virgin olive oil and the gut-brain axis: influence on gut microbiota, mucosal immunity, and cardiometabolic and cognitive health. *Nutr Rev*. 2021;79(12):1362-1374. doi:10.1093/nutrit/nuaa148
- Serra D et al.: Dietary polyphenols: A novel strategy to modulate microbiota-gut-brain axis, *Trends in Food Science & Technology*. 2018(78):224-233, https://doi.org/10.1016/j.tifs.2018.06.007.
- Wan MLY et al.: Dietary polyphenol impact on gut health and microbiota. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2021;61(4):690-711. doi:10.1080/10408398.2020.1744512.
- GBD 2017 Diet Collaborators: Health effects of dietary risks in 195 countries, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2019 May 11;393(10184):1958-1972. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30041-8. Erratum in: *Lancet*. 2021 Jun 26;397(10293):2466. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01342-8.
- Miranda PM et al.: High salt diet exacerbates colitis in mice by decreasing Lactobacillus levels and butyrate production. *Microbiome*. 2018 ;22;6(1):57. doi: 10.1186/s40168-018-0433-4.
- Li J et al.: High-Salt Diet Gets Involved in Gastrointestinal Diseases through the Reshaping of Gastroenterological Milieu. *Digestion*. 2019;99(4):267-274. doi: 10.1159/000493096. Epub 2018 Oct 5. PMID: 30293081.
- Roca-Saavedra P et al.: Food Additives and Contaminants: Effects on Human Gut Microbiota – A Review. (2016). Preprints. https://doi.org/10.20944/preprints201612.0119.v1
- Chassaing B et al.: Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting colitis and metabolic syndrome [published correction appears in *Nature*. 2016 Aug 11;536(7615):238. doi: 10.1038/nature18000]. *Nature*. 2015;519(7541):92-96. doi:10.1038/nature14232.
- Salame C et al.: Food additive emulsifiers and the risk of type 2 diabetes: analysis of data from the NutriNet-Santé prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2024;12(5):339-349. doi:10.1016/S2213-8587(24)00086-X.
- Sellem L et al.: Food additive emulsifiers and cancer risk: Results from the French prospective NutriNet-Santé cohort. *PLoS Med*. 2024;21(2):e1004338. Published 2024 Feb 13. doi:10.1371/journal.pmed.1004338
- Bianchi F et al.: Gut microbiome approaches to treat obesity in humans. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2019 Feb;103(3):1081-1094. doi: 10.1007/s00253-018-9570-8.
- Kumar M et al.: Human gut microbiota and healthy aging: Recent developments and future prospective. *Nutr Healthy Aging*. 2016;4(1):3-16. Published 2016 Oct 27. doi:10.3233/NHA-150002.
- Wu GD et al.: Comparative metabolomics in vegans and omnivores reveal constraints on diet-dependent gut microbiota metabolite production. *Gut*. 2016 Jan;65(1):63-72. doi: 10.1136/gutjnl-2014-308209.
- Zimmer J et al.: A vegan or vegetarian diet substantially alters the human colonic faecal microbiota. *Eur J Clin Nutr*. 2012 Jan;66(1): 53-60. doi: 10.1038/ejcn.2011.141.
- Losno EA et al.: Vegan Diet and the Gut Microbiota Composition in Healthy Adults. *Nutrients*. 2021 Jul 13;13(7):2402. doi: 10.3390/nu13072402.
- De Palma G et al.: Effects of a gluten-free diet on gut microbiota and immune function in healthy adult human subjects. *Br J Nutr*. 2009;102(8):1154-1160. doi:10.1017/S0007114509371767.
- Mazandarani M et al.: Does the ketogenic diet improve neurological disorders by influencing gut microbiota? A systematic review. *Nutr J* 2023;22:61 https://doi.org/10.1186/s12937-023-00893-2.

50. Tagliabue A et al.: Short-term impact of a classical ketogenic diet on gut microbiota in GLUT1 Deficiency Syndrome: A 3-month prospective observational study. *Clin Nutr ESPEN*. 2017;(17):33-37. doi: 10.1016/j.clnesp.2016.11.003.
51. Halmos EP et al.: A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2014;146(1):67-75.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2013.09.046.