

1 Diabetologe  
2 <https://doi.org/10.1007/s11428-021-00726-y>  
3 Angenommen: 15. Januar 2021

4 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von  
5 Springer Nature 2021

Marie Patt<sup>1</sup> · Lucas Massier<sup>1</sup> · Peter Kovacs<sup>1</sup> · Matthias Blüher<sup>1,2</sup> · Rima Chakaroun<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Medizinisches Department III – Endokrinologie, Nephrologie, Rheumatologie, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland

<sup>2</sup> Helmholtz-Institut für Metabolismus-, Adipositas- und Gefäßforschung (HI-MAG), Helmholtz Zentrum München an der Universität Leipzig und Universitätsklinik Leipzig, Leipzig, Deutschland

## Erhöhte Darmpermeabilität: Pathomechanismus für metabolische Erkrankungen?

### Hintergrund

18 Während die Ausbreitung von Adipositas  
19 und Typ-2-Diabetes (T2D) pandemische  
20 Ausmaße erreicht, wurden Faktoren,  
21 die die Anpassung des Organismus an  
22 die schnellen Veränderungen unserer  
23 Umwelt und des Ernährungsverhaltens  
24 beeinflussen, als mögliche Regulatoren  
25 identifiziert. Dazu gehören Milliarden  
26 von Mikroorganismen (Mikrobiota), die  
27 unseren Gastrointestinaltrakt besiedeln  
28 und mit unserem Stoffwechsel und Im-  
29 munsystem wechselwirken. Der Mikro-  
30 biota sowie ihrer Modulation wird eine  
31 Schlüsselrolle in der Genese verschiede-  
32 ner Erkrankungen zugeschrieben,  
33 darunter einer Vielzahl kardiometaboli-  
34 scher Erkrankungen [18], obgleich die  
35 hier zugrunde liegenden Mechanismen  
36 noch nicht vollständig geklärt sind [40].  
37 Die Fehlfunktion der Darmbarriere –  
38 einhergehend mit erhöhter intestina-  
39 ler Permeabilität – ist ein gemeinsames  
40 Merkmal verschiedener Stoffwechseler-  
41 krankungen und kommt als potenzieller  
42 Katalysator in der Entwicklung einer  
43 Vielzahl von Erkrankungen auf Basis ei-  
44 ner gestörten Kommunikation zwischen  
45 Darmmikrobiota, Umwelt und Wirt in  
46 Betracht.

49 Die gesunde Darmbarriere stellt eine  
50 Grenzoberfläche dar, die den Wirt über  
51 verschiedene Abwehrmechanismen vor  
52 externen Noxen und Krankheitserregern  
53 schützt, aber gleichzeitig die Aufnahme  
54 notwendiger Nährstoffe ermöglicht [46].  
55 Der Einstrom mikrobieller Bestand-  
56 teile über eine gestörte Darmbarriere

in den Organismus wird als ein zu-  
sätzlicher Pathomechanismus für die  
Entstehung chronischer Entzündungen  
und Stoffwechselerkrankungen wie Typ-  
2-Diabetes diskutiert [9]. In klinischen  
Studien wurde eine hyperglykämische  
Stoffwechsellaage bei T2D auch mit ei-  
ner direkten Störung der Darmbarriere  
und begleitend erhöhtem Zustrom mi-  
krobieller Bestandteile in Verbindung  
gebracht [39].

### » Eine gesunde Darmbarriere und ein gesunder Stoffwechsel gehen Hand in Hand

Seit den 1950er-Jahren ist bekannt, dass  
eine erhöhte Konzentration von Endoto-  
xinen, d. h. zirkulierender Lipopolysac-  
charide aus der Zellmembran gramne-  
gativer Bakterien, mit einer gesteigerten  
intestinalen Permeabilität sowohl bei der  
Maus als auch beim Menschen in Zusam-  
menhang steht [5, 29]. Bjarnason et al.  
führten 1984 die Bezeichnung „leaky  
gut“ ein, als sie bei Patienten mit über-  
mäßigem Alkoholkonsum eine erhöhte  
intestinale Permeabilität beobachteten  
[7]. Daraufhin konzentrierte sich die  
Forschung um das Thema *Darmpermea-  
bilität* in den folgenden Jahren insbeson-  
dere auf autoimmune und entzündliche  
Erkrankungen des Darms. Erst kürz-  
lich erregten mögliche Zusammenhänge  
zwischen intestinaler Permeabilität und  
Stoffwechselerkrankungen wie Adipositas  
und T2D Aufmerksamkeit, da die  
Modulation der intestinalen Permea-

bilität vielversprechende Präventions-  
und Behandlungsansätze metabolischer  
Erkrankungen eröffnet.

In diesem Übersichtsartikel werden  
zugrunde liegende Mechanismen einer  
gestörten Darmbarriere, deren systemi-  
sche Auswirkungen einschließlich bakte-  
rieller Translokation in den Kreislauf und  
periphere Gewebe und die hiermit ver-  
bundenen Limitationen in der klinischen  
Translation dargestellt und diskutiert.

### Darmbarriere – exogene und endogene Regulation

Der Darm stellt eine Schnittstelle dar, an  
der externe Umweltfaktoren wie Ernäh-  
rung, Medikamente und Milliarden von  
Bakterien und anderen Mikroorganismen  
koexistieren und mit körpereigenen  
Faktoren wie dem Immunsystem inter-  
agieren. Die Darmbarriere ermöglicht  
die Aufnahme von Nährstoffen und  
Wasser aus dem Darmlumen und ver-  
fügt gleichzeitig über Mechanismen  
zur Bekämpfung von Schadstoffen und  
Krankheitserregern [14]. Für die Kon-  
trolle der Passage über die Darmbarriere  
ist ein komplexer Verbund mechani-  
scher und immunologischer Faktoren  
verantwortlich, darunter Muzine, die  
Epithelschicht und die darunter liegende  
Lamina propria sowie das darmassoziierte  
Immunsystem (GALT [„gut associated  
lymphoid tissue“]; [14]). Die Epithelzel-  
len sind durch Zonula adhaerens (für  
Zell-Zell-Kommunikation; [16]), Des-  
mosomen (für Zellstabilität) und „tight  
junctions“ verbunden, die den Eintritt

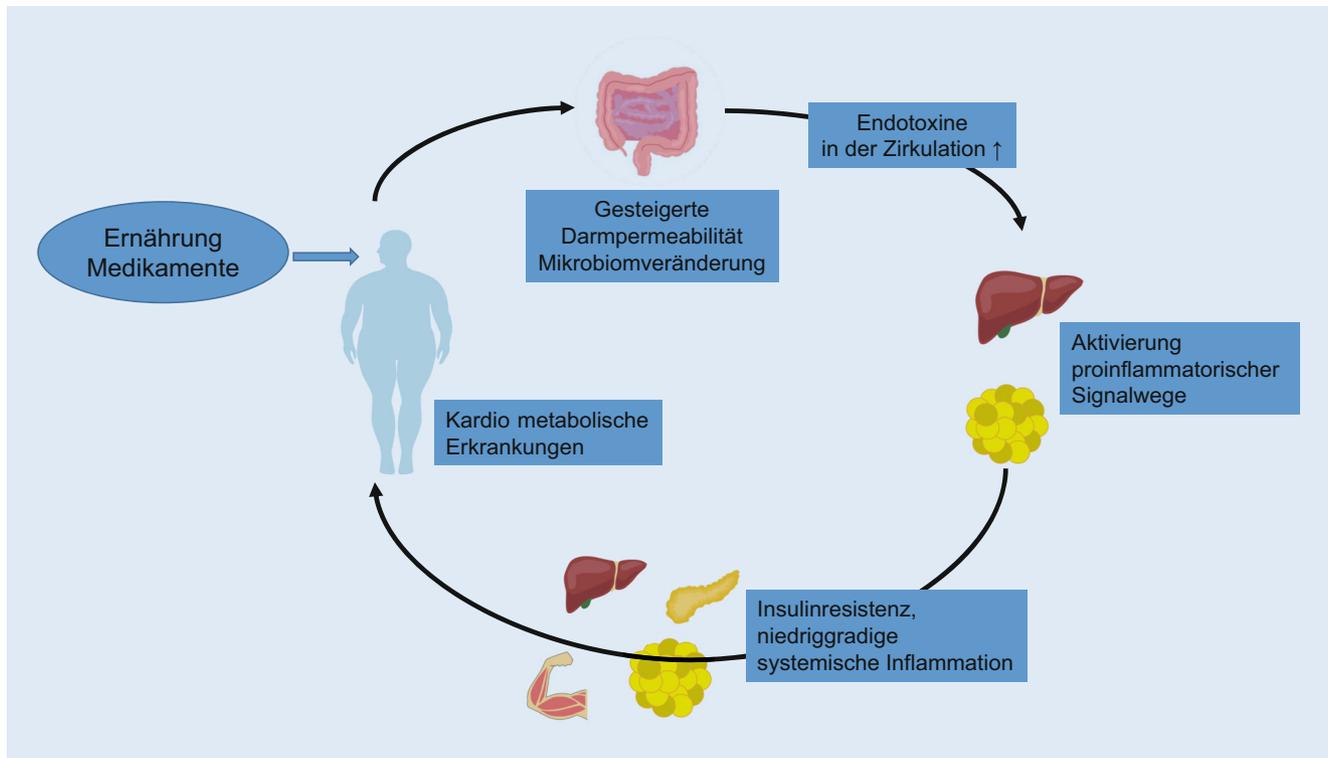


Abb. 1 ▲ Modell für den Zusammenhang zwischen gestörter Darmpermeabilität und kardiometabolischen Erkrankungen

von Krankheitserregern behindern und gleichzeitig den parazellulären Fluss von Wasser, Ionen sowie Nährstoffen aktiv regulieren [19]. Störungen in diesem komplexen System durch verschiedene äußere Faktoren, einschließlich pathogener Bakterien, Alkoholkonsum, Ernährung und Medikamente, können zu einer Veränderung der intestinalen Permeabilität führen, hauptsächlich durch einen erhöhten und unzureichend kontrollierten Zustrom auf parazellulärem Weg [6].

### » Die Gesamtheit der Darmbakterien trägt wesentlich zur Aufrechterhaltung der Darmbarriere bei

Eine, durch hohen Fett- und geringen Faseranteil, hochkalorische sog. westliche Ernährung ist mit nachteiligen Mikrobiomverschiebungen verknüpft, und beide fördern unabhängig voneinander die Entstehung von Stoffwechselerkrankungen [42, 43]. Die Gesamtheit der Darmbakterien trägt gleichermaßen

zur Aufrechterhaltung der Darmbarriere bei, indem sie beispielweise lokale dendritische Zellen und Makrophagen kontrolliert [36] und Effekten einzelner pathogener Bakterienarten wie enteropathogener *Escherichia coli* (*E. coli*, [45]), welche die intestinale Permeabilität erhöhen, entgegenwirkt.

Auch Nahrungsmittel und Nährstoffe können direkte Effekte auf die Darmbarriere ausüben. Glukose wird teilweise parazellulär transportiert und erhöht die Permeabilität des Dünndarms [32]. Kürzlich wiesen Thaiss et al. [39] der Hyperglykämie eine Schlüsselrolle in der Beeinträchtigung der epithelialen Barrierefunktion zu. Durch eine gesteigerte retrograde Aufnahme von Glukose in die Epithelzellen über den GLUT-2-Transporter (Glukosetransporter Typ 2) bei vorliegender Hyperglykämie kam es zu Veränderungen des intrazellulären Glukosestoffwechsels und zu einer transkriptionellen Reprogrammierung von Barriere erhaltenden Signalwegen. Der Weizenbestandteil Gliadin ist ein weiterer Faktor, welcher sich negativ auf die intestinale Permeabilität auswirkt, während Kasein und andere Käsepeptide [20], Vitamin D

[21] sowie Polyphenole [38] die Darmbarriere stabilisieren.

Zusammengefasst wurde ein Zusammenhang zwischen gesteigerter Darmpermeabilität und einer Aktivierung lokaler proinflammatorischer Signalwege in der Leber, dem Fettgewebe, der Skelettmuskulatur und anderen Geweben belegt. Diese Signalwege können wiederum über Verschlechterung der systemischen Insulinresistenz und niedriggradigen Inflammation zu kardiometabolischen Krankheiten beitragen oder diese perpetuieren (▣ Abb. 1 und 2).

### Intestinale Permeabilität und Stoffwechselerkrankungen

Obwohl in einigen Studien beim Menschen die intestinale Permeabilität mit Stoffwechselerkrankungen in Verbindung gebracht wurde [12, 24], sollten diese Aussagen mit Vorsicht betrachtet werden, da keine reproduzierbaren und robusten Methoden zur Prüfung der Darmdurchlässigkeit, wie beispielsweise der Laktulose-Mannitol-Test (La/Ma) oder Ussing-Kammern, verwendet wurden. Damms-Machado et al. [12] fanden

113 eine Korrelation zwischen der intes-  
114 tinalen Permeabilität und dem HOMA-  
115 Index (HOMA: „homeostasis model  
116 assessment“) bei 27 Personen mit Adi-  
117 positas, von denen 18 das metabolische  
118 Syndrom aufwiesen. Darüber hinaus  
119 berichteten Luther et al. [24] in ei-  
120 ner Metaanalyse, dass nichtalkoholische  
121 Fettlebererkrankung (NAFLD) mit einer  
122 erhöhten intestinalen Permeabilität as-  
123 soziiert war („odds ratio“ [OR] erhöhte  
124 intestinale Permeabilität: OR = 5,1), die  
125 bei der nichtalkoholischen Steatohepati-  
126 tis (NASH) noch stärker ausgeprägt war  
127 (OR = 7,2).

128 Die Effekte einer metabolischen In-  
129 tervention auf die Darmpermeabilität  
130 wurden selten überprüft: Unter einer ka-  
131 lorienarmen Ernährung von 800 kcal/Tag  
132 nahm die intestinale Permeabilität signi-  
133 fikant ab, ein Hinweis für die Schlüssel-  
134 rolle des Kaloriengehalts der Nahrung  
135 als Regulator für die intestinale Permea-  
136 bilität [31]. Weitere Interventionen, die  
137 zu mechanistischen Erkenntnissen über  
138 den Zusammenhang zwischen Stoff-  
139 wechsel und intestinaler Permeabilität  
140 führen, bleiben jedoch erforderlich.

### 142 Endotoxämie – indirekter, 143 umstrittener Hinweis erhöhter 144 Darmpermeabilität

146 Die Messung bakterieller Bestandteile  
147 im Kreislauf erlaubt einen indirekten  
148 Nachweis einer Erhöhung der Darmper-  
149 meabilität. Dieser Zusammenhang folgte  
150 aus der Beobachtung, dass Sepsis mit  
151 akuter, aber reversibler Insulinresistenz  
152 assoziiert ist [47]. Darauf folgend kon-  
153 zentrierten sich die meisten Untersucher  
154 auf die Bestimmung zirkulierender Lipo-  
155 polysaccharide (LPS). Diese, auch als En-  
156 dotoxine bekannt, sind Bestandteile der  
157 Membran gramnegativer Bakterien und  
158 werden beim Bakterientod freigesetzt,  
159 können jedoch auch auf der Oberfläche  
160 lebender Bakterien eine Immunreaktion  
161 beim Wirt auslösen. Lipopolysaccharide  
162 sind selbst bei gesunden Probanden in  
163 geringen Konzentrationen nachweisbar,  
164 und schon eine einzige Mahlzeit mit ho-  
165 hem Fettgehalt erhöht den LPS-Spiegel  
166 [17].

167 In den letzten Jahren wurden in eini-  
168 gen Studien in großen Kohorten erhöhte

Diabetologe <https://doi.org/10.1007/s11428-021-00726-y>  
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2021

M. Patt · L. Massier · P. Kovacs · M. Blüher · R. Chakaroun

## Erhöhte Darmpermeabilität: Pathomechanismus für metabolische Erkrankungen?

### Zusammenfassung

Eine intakte Darmbarriere ist die Schnittstelle zwischen Umwelt-, Verhaltens- und intrinsisch biologischen Faktoren und stellt einen wesentlichen Parameter der Integrität eines gesunden Organismus dar. Neben ihrer Rolle in einer Vielzahl physiologischer Prozesse kann die Darmmikrobiota zur Beeinträchtigung der Darmbarriere und Veränderung der intestinalen Permeabilität beitragen. Letztere wird sowohl über exogene Faktoren wie Ernährung, Alkohol, Medikamenteneinnahme und pathogene Bakterien als auch über körpereigene Mechanismen, die z. B. durch veränderte Immunabwehr oder gestörte Glukosetoleranz getriggert werden, reguliert. Aufgrund einer erhöhten Darmpermeabilität gelangen verstärkt Bakterien sowie deren Bestandteile in den Kreislauf, was systemisch zur Aggravation einer bestehenden Adipositas sowie einer zunehmenden Insulinresistenz bis hin zu kardiovaskulären Ereignissen beitragen kann. Außerdem kommt es auf der Ebene von Organen und Geweben durch die erhöhte bakterielle Exposition

zu einem Teufelskreis, in dem über eine Schädigung der lokalen Abwehr mit weiterer Erhöhung der Darmpermeabilität eine lokale inflammatorische Aktivierung entsteht, die einen systemischen proinflammatorischen, diabetogenen und atherogenen Status unterhält. Die Modulation der Darmpermeabilität durch Ernährung und andere Interventionen, einschließlich Manipulation des Darmmikrobioms durch Prä-, Pro- oder Synbiotika, stellt ein potenzielles Präventions- und Behandlungsziel für kardiometabolische Erkrankungen dar, das aber derzeit in der klinischen Praxis noch kaum eine Rolle spielt. Voraussetzung für eine gezielte Therapie, die Veränderungen des Mikrobioms bewirken soll, ist ein besseres Verständnis der Wechselwirkungen zwischen Mikrobiota und kardiometabolischen Erkrankungen.

### Schlüsselwörter

Gastrointestinaltrakt · Mikrobiom · Endotoxämie · Adipositas · Typ-2-Diabetes

## Increased intestinal permeability: a pathomechanism for metabolic diseases?

### Abstract

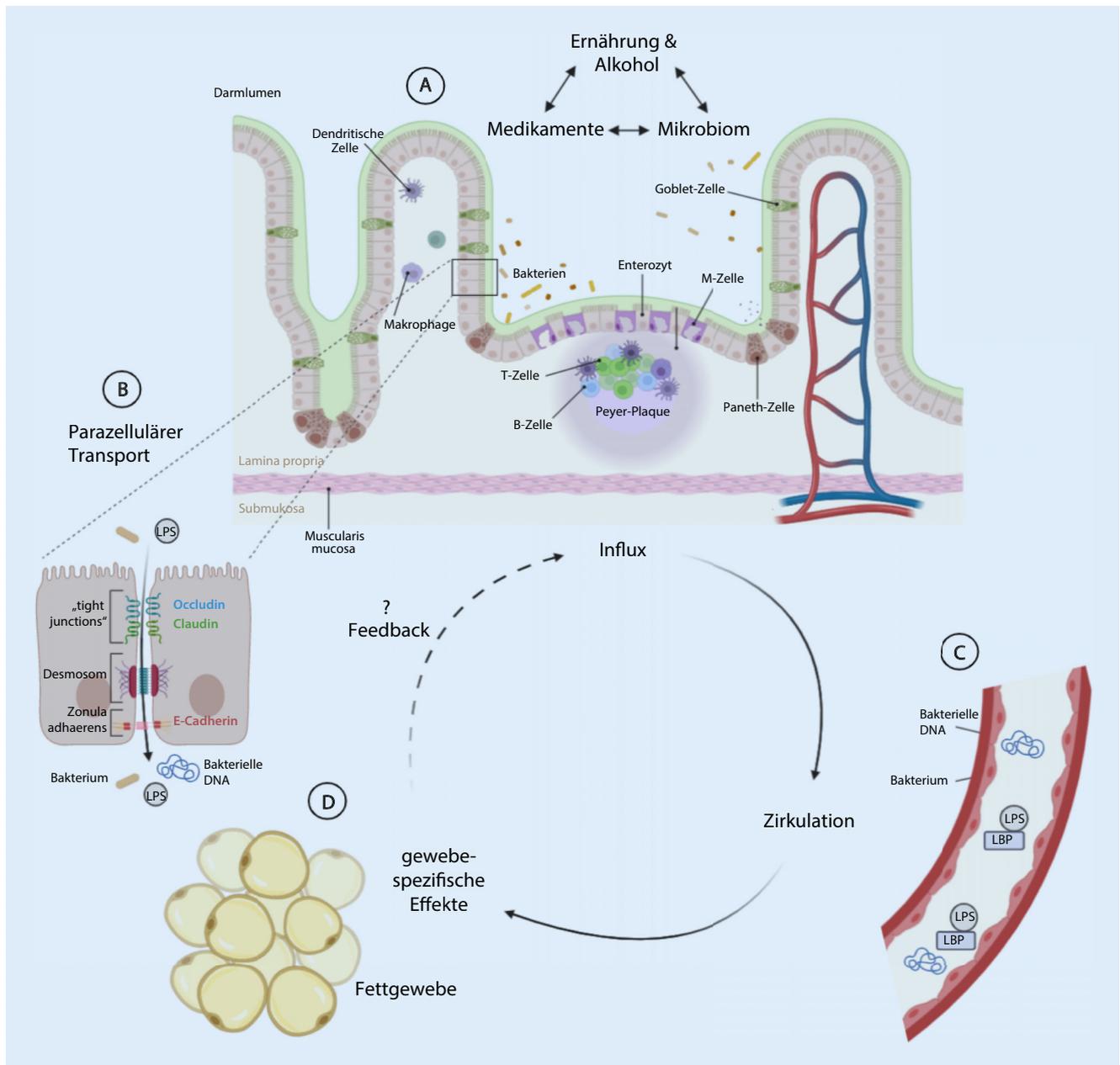
The intestinal barrier is an interface between ourselves and our environments and therefore an integral regulator of health. Among other factors, gut barrier integrity is regulated by bacteria and bacterial metabolites, which have been evidenced to have both protective or detrimental effects on gut integrity and permeability. Similarly, both external and internal factors related to host metabolic state can lead to alterations of tight junction integrity and hence to increased influx of bacteria or bacterial components into the host circulation. This so-called ‘metabolic endotoxemia’ has been associated with impaired metabolic host status, aggravation of existing obesity, increase in insulin resistance, and onset of cardiovascular events. From the gut, bacteria and their components and metabolites are further transported

through the blood to peripheral tissues, where they can chronic pro-inflammatory signals at the tissue and systemic level. This, in turn, can further increase intestinal permeability leading to a detrimental feedback loop. Modulation of gut barrier function through nutritional or medicinal interventions, including manipulation of gut microbiota by pre-, pro- or synbiotics, represents a promising prevention and treatment target for metabolic diseases. Prerequisite for targeted therapy to effect changes in the microbiome is a better understanding of the interactions between the microbiome and cardiovascular health.

### Keywords

Gastrointestinal tract · Microbiome · Endotoxemia · Obesity · Type 2 diabetes

169  
170  
171  
172  
173  
174  
175  
176  
177  
178  
179  
180  
181  
182  
183  
184  
185  
186  
187  
188  
189  
190  
191  
192  
193  
194  
195  
196  
197  
198  
199  
200  
201  
202  
203  
204  
205  
206  
207  
208  
209



**Abb. 2** ▲ Ursachen und Folgen erhöhter Darmpermeabilität: Funktion des Darms als ausbalancierte Schnittstelle, an der Faktoren wie Ernährungsweise, Medikamente und Mikrobiota koexistieren und mit intrinsischen Faktoren (z. B. Immunsystem) interagieren; bei Störung durch äußere Faktoren (pathogene Bakterien, Alkoholkonsum, Ernährung und Medikamente): Änderung der intestinalen Permeabilität mit erhöhtem, unzureichend kontrolliertem, parazellulärem Einstrom über Darmbarriere; dadurch, unter ständiger Interaktion mit Immunsystem, gesteigerte Zirkulation von LPS, Bakterien und deren Bestandteile im Blutkreislauf; bei erhöhter intestinaler Permeabilität und metabolischer Endotoxämie: Translokation von Bakterien sowie deren Bestandteile in periphere Gewebe, weitere Erläuterungen s. Text, *DNA* Desoxyribonukleinsäure, *LPS* Lipopolysaccharid, *LBP* lipopolysaccharidbindendes Protein. (Diese Abbildung wurde mithilfe von Biorender erstellt)

218 Werte von LPS und dessen Bindeprotein  
219 (LBP [„lipopolysaccharide binding  
220 protein“]) bei Patienten mit metabolischem  
221 Syndrom oder T2D gefunden [35]. Dieser  
222 Zustand wird auch als *metabolische*  
223 *Endotoxinämie* bezeichnet. Grundlegende  
224 Mechanismen zur Auslösung metabo-

218 lischer Störungen bei erhöhter LPS-Ex-  
219 position sind jedoch nur unvollständig  
220 verstanden. Eine 8-wöchige hyperkalo-  
221 rische Ernährungsintervention war mit  
222 einer erhöhten Endotoxinämie assoziiert,  
223 was wiederum Überernährung mit En-  
224 dotoxinämie und Insulinresistenz in Ver-

218 bindung bringt [22]. In einer Studie von  
219 Cox et al. [11] wurden Spiegel von LPS,  
220 LBP sowie des intestinalen Fettsäurebin-  
221 dungspoteins (iFABP [„intestinal fatty  
222 acid-binding protein“]) zur Berechnung  
223 eines Permeabilitätsrisikoscores verwen-  
224 det, der bei Patienten mit T2D erhöht

225 war. Es konnte jedoch auch gezeigt wer-  
226 den, dass infolge einer Gewichtsreduk-  
227 tion und Verbesserung der Glukoseho-  
228 möostase 180 Tage nach Roux-en-Y-Ma-  
229 genbypass-Operation die LPS-Spiegel bei  
230 Patienten mit Adipositas und T2D um  
231  $20 \pm 5\%$  niedriger lagen als vor der Ope-  
232 ration [27]. Diese Daten wurden auch für  
233 andere bariatrisch-chirurgische Verfah-  
234 ren bestätigt [41].

## 236 Bakterielle Translokation

### 238 Bakteriell Erbmaterial im 239 Blut als Auslöser systemischer 240 Inflammation

241 Zusätzlich zu LPS werden andere bakte-  
242 rielle Bestandteile wie bakterielle DNA  
243 (Desoxyribonukleinsäure) oder leben-  
244 de Bakterien als mögliche Mitverur-  
245 sacher von Stoffwechselerkrankungen  
246 postuliert (Abb. 2). Es gibt zuneh-  
247 mend Hinweise für das Vorhandensein  
248 von Bakterien im Blut, sogar bei ge-  
249 sunden Probanden, wie von Castillo  
250 et al. [10] ausführlich untersucht, wo-  
251 bei Proteobakterien und *Firmicutes* die  
252 dominierenden Phylae darstellen. Die  
253 erste Studie, in der bakterielle DNA  
254 im Blut mit Stoffwechselerkrankungen  
255 in Verbindung gebracht wurde, wurde  
256 2011 von Amar et al. [2] veröffentlicht  
257 und umfasste Probanden der D.E.S.I.R.-  
258 Kohorte. Die Konzentrationen des bakte-  
259 rienspezifischen *16S-rRNA*-Gens (S:  
260 Sedimentationsverhalten nach Sved-  
261 berg, rRNA: ribosomale Ribonuklein-  
262 säure) wurden bei 3280 Probanden zu  
263 Beginn einer prospektiven Studie und  
264 nach 9 Jahren gemessen. Probanden, die  
265 T2D (OR=1,35,  $p=0,002$ ) oder abdo-  
266 minale Adipositas (OR=1,18,  $p=0,01$ )  
267 entwickelten, wiesen zu Studienbeginn  
268 signifikant höhere Konzentrationen bakte-  
269 rieller DNA im Blut auf. Darüber hinaus  
270 erwies sich die Menge an Proteobakte-  
271 rien [2] in einer nachfolgenden Analyse  
272 bei 3936 Teilnehmern der D.E.S.I.R.-  
273 Studie [3] als unabhängiger Risikofaktor  
274 für kardiovaskuläre Ereignisse. Ebenso  
275 wurden Teile bakterieller DNA in den  
276 Blutproben einer 100 Probanden umfas-  
277 senden japanischen Kohorte detektiert,  
278 von diesen hatten 50 T2D. Die Detek-  
279 tionsrate bei Probanden mit T2D im  
280 Vergleich zu gesunden Studienteilneh-

mern war signifikant höher (28% vs.  
4%,  $p < 0,01$ ; [37]).

In einer kleinen Kohorte von 58 Pro-  
banden mit Adipositas, die sich einer bari-  
atrischen Operation unterzogen, ana-  
lysierten Ortiz et al. [30] die Transloka-  
tion bakterieller DNA ins Blut. Bakte-  
rielle DNA wurde bei 32,8% der Pati-  
enten vor der Operation nachgewiesen,  
aber nur bei 13,8 bzw. 5,2% der Betrof-  
fenen 3 bzw. 12 Monaten nach der Ope-  
ration. Noch wichtiger ist es, dass Ent-  
zündung, LPS-Spiegel und Insulinresis-  
tenz bei Personen mit einer verminderten  
Clearance der bakteriellen DNA im  
Blut nach der Operation auch nach einer  
signifikanten Gewichtsabnahme persis-  
tierten, wobei in multivariaten Analysen  
das Vorhandensein bakterieller DNA als  
unabhängiger signifikanter Faktor hier-  
für nachgewiesen wurde [30].

Zusammenfassend lässt sich sagen,  
dass sich nicht nur die Nachweise für  
das Vorhandensein bakterieller DNA  
und potenziell intakter Bakterien selbst  
im Blut gesunder Probanden mehren,  
sondern auch für den Zusammenhang  
zwischen der Menge bakterieller DNA so-  
wie der bakteriellen Zusammensetzung  
und Adipositas und weiteren metaboli-  
schen Risikofaktoren. Die gegenwärtigen  
Nachweismethoden weisen jedoch be-  
trächtliche Limitationen (s. unten) auf  
und beweisen darüber hinaus nicht die  
Existenz lebender Bakterien, für welche  
Kultivierungstechniken und RNA-Ana-  
lysen (RNA: Ribonukleinsäure) sowie  
die direkte bakterielle Visualisierung  
unumgänglich sind.

### Bakterientranslokation in Blut und Gewebe als Marker der Darmpermeabilität

Zwar gibt es zahlreiche Hinweise für  
einen Zusammenhang zwischen verän-  
deter Darmpermeabilität, Translokation  
bakterieller Bestandteile in den Kreislauf  
und Stoffwechseleränderungen, aber  
nur wenige Forschungsarbeiten, die sich  
mit der Translokation von Bakterien in  
spezifische periphere Gewebe und ihren  
Folgen befassen. Unerwartete Nischen,  
wie z.B. die Translokation von Bak-  
terien ins Fettgewebe, erregen derzeit  
jedoch zunehmend die Aufmerksamkeit  
wissenschaftlicher Arbeitsgruppen.

Erste Hinweise darauf, dass Bakteri-  
en tatsächlich in der Lage sind, aus dem  
Darm ins Fettgewebe zu translozieren,  
stammen aus Mäuseversuchen. Hier ver-  
wendeten z. B. Amar et al. [1] u. a. GFP-  
markierte (GFP: „green fluorescent pro-  
tein“) *E. coli*, um die transmukosale Pas-  
sage dieser Mikroorganismen bei Mäu-  
sen mit fettreicher Diät nachzuweisen.  
Obwohl die Resultate erster Studien das  
Vorhandensein bakterieller DNA auch  
im menschlichen Fettgewebe nahelegten  
[8], konnten andere Arbeitsgruppen die-  
se Ergebnisse nicht bestätigen [48]. Im  
Jahr 2017 berichteten Udayappan et al.  
[44] über das Vorhandensein bakterieller  
DNA, hauptsächlich von *Actinobacter*  
und *Ralstonia*, im mesenterialen Fettge-  
webe von 12 Patienten mit Adipositas. Al-  
lerdings konnte eine Kontamination auf-  
grund fehlender Negativkontrollen nicht  
ausgeschlossen werden.

## » Bakterien-DNA-Menge und Taxonomie sind mit Entzündungsmarkern und Insulinresistenz assoziiert

Darüber hinaus wurde bei akutem Koronarsyndrom und stabiler Angina pectoris eine erhöhte Suszeptibilität des epikardialen Fettgewebes für bakterielle Besiedlung sowie nachfolgende Aktivierung des Inflammasoms beobachtet [34].

In jüngerer Vergangenheit berichteten Anhe et al. [4] über das Vorhandensein bakterieller DNA im mesenterialen, subkutanen und viszeralen Fettgewebe sowie im Lebergewebe von 40 Patienten mit Adipositas. Das Besondere an dieser Studie ist, dass die Autoren für mögliche Quellen einer Kontamination wie Luft im Operationssaal, Gefäße oder Laborreagenzien kontrollierten. Dabei wurde die höchste Dichte an bakterieller DNA in viszeralen Fettgewebe- und Leberproben beobachtet, während Patienten mit T2D eine verminderte bakterielle Diversität aufwiesen. Kürzlich veröffentlichte Daten unserer Arbeitsgruppe belegen über den Nachweis bakterieller DNA hinaus, dass lebende Bakterien im Fettgewebe, nachgewiesen mittels CARD-FISH (CARD: „catalyzed reporter deposition“,

281 FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisie-  
282 rung), tatsächlich existieren. Darüber  
283 hinaus wurde die bakterielle DNA (16S-  
284 rRNA-Gen) von 75 Patienten mit Adi-  
285 positas quantifiziert und sequenziert.  
286 In diesem Zusammenhang konnten wir  
287 beweisen, dass sowohl die Menge bakte-  
288 rieller DNA als auch die Taxonomie mit  
289 systemischen Entzündungsmarkern und  
290 Insulinresistenz assoziiert waren [25].

## 292 Limitationen

294 Es kann davon ausgegangen werden,  
295 dass Probanden ohne Sepsis eine ge-  
296 ringere Konzentration zirkulierender  
297 Bakterien und eine weniger ausgeprägte  
298 Endotoxinämie aufweisen. Ein sorg-  
299 fältiger Umgang mit Proben zur Ver-  
300meidung von Kontaminationen, eine  
301 aufmerksame Dateninterpretation zur  
302 Unterbindung falsch-positiver Ergeb-  
303 nisse sowie eine Standardisierung der  
304 Methoden sind unabdingbar, um belast-  
305 bare Daten generieren, unterschiedliche  
306 Studien vergleichen und translationale  
307 Anwendungen etablieren zu können.

308 Im Folgenden sollen einige metho-  
309 dische Schwierigkeiten bei der Messung  
310 der intestinalen Permeabilität, der De-  
311 tektion von LPS und der Bestimmung  
312 bakterieller DNA sowie der Dateninter-  
313 pretation hervorgehoben werden, welche  
314 bei der Interpretation relevanter Litera-  
315 tur berücksichtigt werden sollten, begin-  
316 nend mit der Quantifizierung der Darm-  
317 permeabilität.

318 Der Goldstandard für In-vivo-Studi-  
319 en, der Laktulose-Mannitol-Test (La/Ma),  
320 wird selten angewendet. Jedoch ist die  
321 Aussagekraft von Studien, in denen Bio-  
322 marker wie Calprotectin, Alpha-1-Tryp-  
323 sin, fettsäurebindendes Protein (FABP)  
324 und Zonulin verwendet werden, aus  
325 verschiedenen Gründen eingeschränkt:

- 326 a) Korrelationen mit funktionellen  
327 Permeabilitätstests wie La/Ma sind  
328 nicht vorhanden oder sehr schwach.
- 329 b) Die meisten dieser Marker sind auch  
330 Akute-Phase-Proteine und daher  
331 bei einer Reihe von Erkrankungen  
332 unspezifisch erhöht.
- 333 c) Ihre Wirkungen oder Interaktion  
334 mit der Darmbarriere sind fraglich,  
335 und somit wäre eine Assoziation mit  
336

einer erhöhten Darmpermeabilität  
nur indirekt vorhanden.

- d) Kommerziell erhältliche ELISA (en-  
zymverknüpftes immunbindendes  
Nachweisverfahren, „enzyme linked  
immunosorbent assay“) zur Messung  
dieser Biomarker sind oft nicht va-  
lidiert: Unsere und andere Gruppen  
konnten nachweisen, dass der bevor-  
zugte ELISA für den am häufigsten  
verwendeten Biomarker Zonulin eine  
Reihe unterschiedlicher Produkte  
misst und somit unspezifisch ist [26].

Weiterhin stellt die allgegenwärtige bakte-  
rielle Kontamination ein beachtliches  
Problem in Studien dar, bei denen bakte-  
rielle DNA in Proben mit geringer bakte-  
rieller Biomasse (Quantifizierung oder  
Sequenzierung) analysiert wird. Selbst  
sterilisierte Laborgeräte und Lösungen  
können Spuren bakterieller DNA enthal-  
ten, da eine sterile Umgebung definiti-  
onsgemäß nur durch das Fehlen lebender  
Mikroorganismen definiert ist [23]. Die  
Verwendung angemessener Negativkont-  
rollen und der Einsatz entsprechender  
bioinformatischer Instrumente zur Iden-  
tifikation möglicher Kontaminanten und  
ihre Beseitigung werden deshalb immer  
wichtiger.

## » Angemessene Negativkontrollen und Beseitigung von Kontaminanten werden immer wichtiger

Die Endotoxinbestimmung, insbeson-  
dere bei niedrigen Konzentrationen, ist  
sehr anspruchsvoll und fehleranfällig  
(Bedarf an LPS-freier Laborware so-  
wie Interferenz mit Gallensalzen, EDTA  
[Ethyldiamintetraessigsäure], Heparin  
usw.), was zu erheblichen Diskussionen  
über ihre Bedeutung und Interpretation  
führt. Ein weiterer Aspekt ist, dass LPS  
nicht aktiv von Bakterien ausgeschie-  
den werden, sondern zum größten Teil  
erst nach Zelltod und Lyse gramnega-  
tiver Bakterien freigesetzt werden, was  
wiederum ihre Verwendung als Sur-  
rogatparameter für eine Translokation  
lebender Bakterien nicht rechtfertigt. Des  
Weiteren wird in den meisten Arbeiten,

welche sich mit der sog. metabolischen  
Endotoxämie auseinandersetzen, davon  
ausgegangen, dass LPS im Blut die Folge  
einer gestörten Darmbarriere sind. Hier-  
bei werden andere mögliche Ursprünge  
von LPS (wie Haut [28], Lunge oder  
Mundhöhle im Falle von Zahnextrak-  
tion, Kauen [33] oder Gingivitis [13]  
ohne aktive Aufnahme über den Darm  
bei Fettaufnahme), welche im ähnlichen  
Ausmaß zur Endotoxämie beitragen,  
außer Acht gelassen.

## Diskussion

In dieser Übersichtsarbeit konzentrierten  
wir uns auf Ursachen sowie mögliche Fol-  
gen einer gestörten intestinalen Permea-  
bilität im Hinblick auf deren Rolle bei  
Adipositas und assoziierten Stoffwech-  
selerkrankungen. Als Folge einer gestör-  
ten intestinalen Permeabilität kommt es  
zur Translokation von Endotoxin, bakte-  
rieller DNA oder lebenden Bakterien  
in den Kreislauf und ins periphere Ge-  
webe. Inzwischen gibt es Hinweise auf  
eine Beeinträchtigung der Darmbarriere  
bei T2D sowie Adipositas. Infolgedessen  
ist eine erhöhte Konzentration zirkulie-  
render Bakterien im Blutkreislauf heutz-  
utage als ein Symptom von Stoffwech-  
selerkrankungen anzusehen. Laut aktu-  
eller Studien [3, 5, 12, 14, 18] kann eine  
Beeinträchtigung der Darmbarriere  
Stoffwechselerkrankungen auslösen und  
verschlimmern. Des Weiteren translo-  
zieren bei erhöhter intestinaler Permea-  
bilität und metabolischer Endotoxämie  
Bakterien sowie bakterielle Bestandteile  
in periphere Gewebe, wie das Fettge-  
webe. Das Vorhandensein von Bakterien  
im Fettgewebe und die potenzielle lo-  
kale Verstärkung der Inflammation sind  
Mechanismen, die in der kardiometabo-  
lischen Forschung zunehmendes Interes-  
se hervorrufen und Gegenstand aktueller  
Untersuchungen sind [15].

Aktuelle Methoden (Laktulose/Man-  
nitol, Ussing-Kammern, Biomarker) er-  
möglichen individuell meist keine zu-  
verlässige Messung der Darmpermeabi-  
lität und weisen eine hohe Fehleranfäl-  
ligkeit auf. Zwar lässt sich die intesti-  
nale Permeabilität direkt nicht behan-  
deln, einen möglichen therapeutischen  
Ansatz jedoch stellt die Veränderung un-

337 seres Darmmikrobioms dar, welches in  
338 seiner Gesamtheit zur Aufrechterhaltung  
339 der Darmbarriere beiträgt. Aktuelle The-  
340 rapieansätze zur Förderung einer gesun-  
341 den Darmbarriere fokussieren die Bei-  
342 behaltung sowie Wiederherstellung des  
343 Gleichgewichts unseres Mikrobioms mit-  
344 tels Pro-, Prä- und Synbiotika.

345 In Anbetracht der aktuellen Bedeu-  
346 tung der Mikrobiomforschung für das  
347 Verständnis von Gesundheit und Ernäh-  
348 rung wird es unumgänglich sein, viele  
349 der hier vorgestellten Konzepte zu über-  
350 denken und weiterzuentwickeln, um den  
351 Behandlern und ihren Patienten innova-  
352 tive Alternativen für die Therapie und  
353 Prävention anbieten zu können. Ob z. B.  
354 die Transplantation des Mikrobioms ei-  
355 nes gesunden Spenders auf eine Person  
356 mit Adipositas, T2D und anderen kari-  
357 diometabolischen Erkrankungen als zu-  
358 künftiges Therapiekonzept genutzt wer-  
359 den kann, muss in kontrollierten klini-  
360 schen Studien untersucht werden.

## Fazit für die Praxis

- 364 — Eine erhöhte Konzentration zirkulierender Bakterien im Blutkreislauf ist als Symptom von Stoffwechselerkrankungen anzusehen.
- 365 — Eine Beeinträchtigung der Darmbarriere kann Stoffwechselerkrankungen auslösen und verschlimmern.
- 366 — Bei erhöhter intestinaler Permeabilität und metabolischer Endotoxämie translozieren Bakterien sowie bakterielle Bestandteile in periphere Gewebe.
- 367 — Das Vorhandensein von Bakterien im Fettgewebe und die potenzielle lokale Verstärkung der Inflammation sind Mechanismen, die in der Pathogenese kardiovaskulärer, metabolischer und auch immunologischer Erkrankungen eine noch weiter aufzuklärende Rolle spielen.
- 368 — Aktuelle Methoden ermöglichen individuell meist keine zuverlässige Messung der Darmpermeabilität und weisen eine hohe Fehleranfälligkeit auf.
- 369 — Mögliche künftige therapeutische Ansätze bei erhöhter Darmpermeabilität sind eine Änderung des Darmmikrobioms durch Lebensstil-

## änderung, Pro-, Prä- und Synbiotika oder Mikrobiotatransplantation.

### Korrespondenzadresse



**Dr. Rima Chakaroun**  
Medizinisches Department  
III – Endokrinologie,  
Nephrologie, Rheumatologie,  
Universitätsklinikum Leipzig  
Liebigstr. 20, 04103 Leipzig,  
Deutschland  
Rima.Chakaroun@  
medizin.uni-leipzig.de

### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** M. Patt, L. Massier, P. Kovacs, M. Blüher und R. Chakaroun geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

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

### Literatur

1. Amar J, Chabo C, Waget A, Klopp P, Vachoux C, Bermudez-Humaran LG, Smirnova N, Berge M, Sulpice T, Lahtinen S, Ouwehand A, Langella P, Rautonen N, Sansonetti PJ, Burcelin R (2011) Intestinal mucosal adherence and translocation of commensal bacteria at the early onset of type 2 diabetes. *Molecular mechanisms and probiotic treatment.* *EMBO Mol Med* 3(9):559–572. <https://doi.org/10.1002/emmm.201100159>
2. Amar J, Serino M, Lange C, Chabo C, Iacovoni J, Mondot S, Lepage P, Klopp C, Mariette J, Bouchez O, Perez L, Courtney M, Marre M, Klopp P, Lantieri O, Doré J, Charles MA, Balkau B, Burcelin R (2011) Involvement of tissue bacteria in the onset of diabetes in humans: evidence for a concept. *Diabetologia* 54(12):3055–3061. <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2329-8>
3. Amar J, Lange C, Payros G, Garret C, Chabo C, Lantieri O, Courtney M, Marre M, Charles MA, Balkau B, Burcelin R, D.E.S.I.R. Study Group, Bayer A (2012) 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(1):e54461. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054461>
4. Anhe FF, Jensen BAH, Varin TV, Servant F, Van Blerk S, Richard D, Marceau S, Surette M, Biertho L, Lelouvier B, Schertzer JD, Tchernof A, Marette A (2020) Type 2 diabetes influences bacterial tissue compartmentalisation in human obesity. *Nat Metab* 374:788. <https://doi.org/10.1038/s42255-020-0178-9>
5. Berry LJ, Smythe DS, Young LG (1959) Effects of bacterial endotoxin on metabolism. I. Carbohydrate depletion and the protective role of cortisone. *J Exp Med* 110:389–405. <https://doi.org/10.1084/jem.110.3.389>
6. Bischoff SC, Barbara G, Buurman W, Ockhuizen T, Schulzke J-D, Serino M, Tilg H, Watson A, Wells JM (2014) Intestinal permeability—a new target for disease prevention and therapy. *BMC Gastroenterol* 14(1):189. <https://doi.org/10.1186/s12876-014-0189-7>
7. Bjarnason I, Ward K, Peters T (1984) The leaky gut of alcoholism: possible route of entry for toxic compounds. *Lancet* 323(8370):179–182. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(84\)92109-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(84)92109-3)
8. Burcelin R, Serino M, Chabo C, Garidou L, Pomie C, Courtney M, Amar J, Bouloumie A (2013) Metagenome and metabolism: the tissue microbiota hypothesis. *Diabetes Obes Metab* 15(3):61–70. <https://doi.org/10.1111/dom.12157>
9. Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, Waget A, Neyrinck AM, Delzenne NM, Burcelin R (2008) Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes* 57(6):1470–1481. <https://doi.org/10.2337/db07-1403>
10. Castillo DJ, Rifkin RF, Cowan DA, Potgieter M (2019) The healthy human blood microbiome: fact or fiction? *Front Cell Infect Microbiol* 9:148. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00148>
11. Cox AJ, Zhang P, Bowden DW, Devereaux B, Davoren PM, Cripps AW, West NP (2017) Increased intestinal permeability as a risk factor for type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 43(2):163–166. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2016.09.004>
12. Damms-Machado A, Louis S, Schnitzer A, Volyntets V, Rings A, Basrai M, Bischoff SC (2017) Gut permeability is related to body weight, fatty liver disease, and insulin resistance in obese individuals undergoing weight reduction. *Am J Clin Nutr* 105(1):127–135. <https://doi.org/10.3945/ajcn.116.131110>
13. Franchini R, Petri A, Migliario M, Rimondini L (2011) Poor oral hygiene and gingivitis are associated with obesity and overweight status in paediatric subjects. *J Clin Periodontol* 38(11):1021–1028. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2011.01770.x>
14. Groschwitz KR, Hogan SP (2009) Intestinal barrier function: molecular regulation and disease pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol* 124(1):3–22. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.05.038>
15. Ha CWY, Martin A, Sepich-Poore GD, Shi B, Wang Y, Gouin K, Humphrey G, Sanders K, Ratnayake Y, Chan KSL, Hendrick G, Caldera JR, Arias C, Moskowitz JE, Ho Sui SJ, Yang S, Underhill D, Brady MJ, Knott S, Kaihara K, Steinbaugh MJ, Li H, McGovern DPB, Knight R, Flesher P, Devkota S (2020) Translocation of viable gut microbiota to mesenteric adipose drives formation of creeping fat in humans. *Cell*. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.09.009>
16. Harris TJC, Tepass U (2010) Adherens junctions: from molecules to morphogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol* 11(7):502–514. <https://doi.org/10.1038/nrm2927>
17. Harte AL, Varma MC, Tripathi G, McGee KC, Al-Daghri NM, Al-Attas OS, Sabico S, O'Hare JP, Ceriello A, Saravanan P, Kumar S, McTernan PG (2012) High fat intake leads to acute postprandial exposure to circulating endotoxin in type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care* 35(2):375–382. <https://doi.org/10.2337/dc11-1593>
18. Howitt MR, Garrett WS (2012) A complex microworld in the gut: gut microbiota and cardiovascular disease connectivity. *Nat Med* 18(8):1188–1189. <https://doi.org/10.1038/nm.2895>

- 393 19. Hu Y-J, Wang Y-D, Tan F-Q, Yang W-X (2013)  
394 Regulation of paracellular permeability: factors  
395 and mechanisms. *Mol Biol Rep* 40(11):6123–6142.  
396 <https://doi.org/10.1007/s11033-013-2724-y>
- 397 20. Isobe N, Suzuki M, Oda M, Tanabe S (2008)  
398 Enzyme-modified cheese exerts inhibitory effects  
399 on allergen permeation in rats suffering from  
400 indomethacin-induced intestinal inflammation.  
401 *Biosci Biotechnol Biochem* 72(7):1740–1745.  
402 <https://doi.org/10.1271/bbb.80042>
- 403 21. Kong J, Zhang Z, Musch MW, Ning G, Sun J, Hart J,  
404 Bissonnette M, Li YC (2008) Novel role of the  
405 vitamin D receptor in maintaining the integrity  
406 of the intestinal mucosal barrier. *Am J Physiol*  
407 *Gastrointest Liver Physiol* 294(1):G208–16. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00398.2007>
- 408 22. Krogh-Madsen R, Plomgaard P, Alsterlund T, Møl-  
409 ler K, Schmitz O, Pedersen BK (2008) Effect of short-  
410 term intralipid infusion on the immune response  
411 during low-dose endotoxemia in humans. *Am J*  
412 *Physiol Endocrinol Metab* 294(2):E371–9. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00507.2007>
- 413 23. Leiby JS, McCormick K, Sherrill-Mix S, Clarke EL,  
414 Kessler LR, Taylor LJ, Hofstaedter CE, Roche AM,  
415 Mattei LM, Bittinger K, Elovitz MA, Leite R, Parry S,  
416 Bushman FD (2018) Lack of detection of a human  
417 placenta microbiome in samples from preterm and  
418 term deliveries. *Microbiome* 6(1):1–11. <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0575-4>
- 419 24. Luther J, Garber JJ, Khalili H, Dave M, Bale SS,  
420 Jindal R, Motola DL, Luther S, Bohr S, Jeoung SW,  
421 Deshpande V, Singh G, Turner JR, Yarmush ML,  
422 Chung RT, Patel SJ (2015) Hepatic injury in  
423 nonalcoholic steatohepatitis contributes to altered  
424 intestinal permeability. *Cell Mol Gastroenterol*  
425 *Hepatol* 1(2):222–232.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2015.01.001>
- 426 25. Massier L, Chakaroun R, Tabei S, Crane A, Didt KD,  
427 Fallmann J, von Bergen M, Haange S-B, Heyne H,  
428 Stumvoll M, Gericke M, Dietrich A, Blüher M,  
429 Musat N, Kovacs P (2020) Adipose tissue derived  
430 bacteria are associated with inflammation in  
431 obesity and type 2 diabetes. *Gut*. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-320118>
- 432 26. Massier L, Chakaroun R, Kovacs P, Heiker JT (2020)  
433 Blurring the picture in leaky gut research: how  
434 shortcomings of zonulin as a biomarker mislead  
435 the field of intestinal permeability. *Gut*. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-323026>
- 436 27. Monte SV, Caruana JA, Ghanim H, Sia CL, Kor-  
437 zeniewski K, Schentag JJ, Dandona P (2012)  
438 Reduction in endotoxemia, oxidative and infl-  
439 ammatory stress, and insulin resistance after  
440 Roux-en-Y gastric bypass surgery in patients with  
441 morbid obesity and type 2 diabetes mellitus. *Surgery*  
442 151(4):587–593. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2011.09.038>
- 443 28. Nakatsuji T, Chiang H-I, Jiang SB, Nagarajan H,  
444 Zengler K, Gallo RL (2013) The microbiome extends  
445 to subepidermal compartments of normal skin.  
446 *Nat Commun* 4:1431. <https://doi.org/10.1038/ncomms2441>
- 447 29. Nolan JP, Hare DK, McDevitt JJ, Vilayat AM (1977)  
448 In vitro studies of intestinal endotoxin absorption.  
449 *Gastroenterology* 72(3):434–439. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(77\)80253-9](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(77)80253-9)
- 450 30. Ortiz S, Zapater P, Estrada JL, Enriquez P, Rey M,  
451 Abad A, Such J, Lluís F, Frances R (2014)  
452 Bacterial DNA translocation holds increased  
453 insulin resistance and systemic inflammatory  
454 levels in morbid obese patients. *J Clin Endocrinol*  
455 *Metab* 99(7):2575–2583. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-4483>
- 456 31. Ott B, Skurk T, Hastreiter L, Lagkouvardos I, Fischer S,  
457 Büttner J, Kellerer T, Clavel T, Rychlik M, Haller D,  
458 Hauner H (2017) Effect of caloric restriction on  
459 gut permeability, inflammation markers, and fecal  
460 microbiota in obese women. *Sci Rep* 7(1):11955.  
461 <https://doi.org/10.1038/s41598-017-12109-9>
- 462 32. Pappenheimer JR, Reiss KZ (1987) Contribution  
463 of solvent drag through intercellular junctions to  
464 absorption of nutrients by the small intestine of the  
465 rat. *J Membr Biol* 100(2):123–136. <https://doi.org/10.1007/bf02209145>
- 466 33. Parahitiyawa NB, Jin LJ, Leung WK, Yam WC, Sama-  
467 ranayake LP (2009) Microbiology of odontogenic  
468 bacteremia: beyond endocarditis. *Clin Microbiol*  
469 *Rev* 22(1):46–64
- 470 34. Pedicino D, Severino A, Ucci S, Bugli F, Flego D,  
471 Giglio AF, Trotta F, Ruggio A, Lucci C, Iaconelli A,  
472 Paroni Sterbini F, Biasucci LM, Sanguinetti M, Glie-  
473 ca F, Luciani N, Massetti M, Crea F, Luzzo G (2017)  
474 Epicardial adipose tissue microbial colonization  
475 and inflammasome activation in acute coronary  
476 syndrome. *Int J Cardiol* 236:95–99. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.02.040>
- 477 35. Pussinen PJ, Havulinna AS, Lehto M, Sundvall J,  
478 Salomaa V (2011) Endotoxemia is associated with  
479 an increased risk of incident diabetes. *Diabetes*  
480 *Care* 34(2):392–397. <https://doi.org/10.2337/dc10-1676>
- 481 36. Rossi O, van Baarlen P, Wells JM (2013) Host-  
482 recognition of pathogens and commensals in the  
483 mammalian intestine. In: Dobrindt U, Hacker JH,  
484 Svanborg C (Hrsg) *Between pathogenicity and*  
485 *commensalism*. Springer, Berlin, Heidelberg, S  
486 291–321
- 487 37. Sato J, Kanazawa A, Ikeda F, Yoshihara T, Goto H,  
488 Abe H, Komiya K, Kawaguchi M, Shimizu T,  
489 Ogihara T, Tamura Y, Sakurai Y, Yamamoto R,  
490 Mita T, Fujitani Y, Fukuda H, Nomoto K, Takahashi T,  
491 Asahara T, Hirose T, Nagata S, Yamashiro Y, Watada H  
492 (2014) Gut dysbiosis and detection of “live gut  
493 bacteria” in blood of Japanese patients with type 2  
494 diabetes. *Diabetes Care* 37(8):2343–2350. <https://doi.org/10.2337/dc13-2817>
- 495 38. Suzuki T, Tanabe S, Hara H (2011) Kaempferol  
496 enhances intestinal barrier function through  
497 the cytoskeletal association and expression of  
498 tight junction proteins in Caco-2 cells. *J Nutr*  
499 141(1):87–94. <https://doi.org/10.3945/jn.110.125633>
- 500 39. Thaiss CA, Levy M, Grosheva I, Zheng D, Soffer E,  
501 Blacher E, Braverman S, Tengeler AC, Barak O,  
502 Elazar M, Ben-Zeev R, Lehavi-Regev D, Katz MN,  
503 Pevsner-Fischer M, Gertler A, Halpern Z, Harmel-  
504 lin A, Aamar S, Serradas P, Grosfeld A, Shapiro H,  
505 Geiger B, Elinav E (2018) Hyperglycemia drives  
506 intestinal barrier dysfunction and risk for enteric  
507 infection. *Science* 359(6382):1376–1383. <https://doi.org/10.1126/science.aar3318>
- 508 40. Tilg H, Moschen AR (2014) Microbiota and diabetes:  
509 an evolving relationship. *Gut* 63(9):1513–1521.  
510 <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-306928>
- 511 41. Trøseid M, Nestvold TK, Rudi K, Thoresen H,  
512 Nielsen EW, Lappgård KT (2013) Plasma lipopol-  
513 ysaccharide is closely associated with glycemic  
514 control and abdominal obesity: evidence from  
515 bariatric surgery. *Diabetes Care* 36(11):3627–3632.  
516 <https://doi.org/10.2337/dc13-0451>
- 517 42. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V,  
518 Mardis ER, Gordon JI (2006) An obesity-associated  
519 gut microbiome with increased capacity for energy  
520 harvest. *Nature* 444(7122):1027–1031. <https://doi.org/10.1038/nature05414>
- 521 43. Turnbaugh PJ, Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE,  
522 Knight R, Gordon JI (2009) The effect of diet on the  
523 human gut microbiome: a metagenomic analysis  
524 in humanized gnotobiotic mice. *Sci Transl Med*  
525 1(6):6ra14. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3000322>
- 526 44. Udayappan SD, Kovatcheva-Datchary P, Bakker GJ,  
527 Havik SR, Herrema H, Cani PD, Bouter KE, Belzer C,  
528 Witjes JJ, Vriee A, de Sonnaville ESV, Chaplin A,  
529 van Raalte DH, Aalvink S, Dallinga-Thie GM,  
530 Hellig HG, Bergström G, van der Meij S,  
531 van Wagenveld BA, Hoekstra JBL, Holleman F,  
532 Stroes ESG, Groen AK, Bäckhed F, de Vos WM,  
533 Nieuwdorp M (2017) Intestinal Ralstonia pickettii  
534 augments glucose intolerance in obesity. *PLoS*  
535 *ONE* 12(11):e181693. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181693>
- 536 45. Viswanathan VK, Koutsouris A, Lukic S, Pilkinton M,  
537 Simonovic I, Simonovic M, Hecht G (2004) Com-  
538 parative analysis of EspF from enteropathogenic  
539 and enterohemorrhagic escherichia coli in altera-  
540 tion of epithelial barrier function. *Infect Immun*  
541 72(6):3218–3227. <https://doi.org/10.1128/IAI.72.6.3218-3227.2004>
- 542 46. Wells JM, Brummer RJ, Derrien M, MacDonald TT,  
543 Troost F, Cani PD, Theodorou V, Dekker J,  
544 Méheust A, de Vos WM, Mercenier A, Nauta A,  
545 Garcia-Rodenas CL (2017) Homeostasis of the gut  
546 barrier and potential biomarkers. *Am J Physiol*  
547 *Gastrointest Liver Physiol* 312(3):G171–G193.  
548 <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00048.2015>
- 549 47. White RH, Frayn KN, Little RA, Threlfall CJ, Stoner HB,  
550 Irving MH (1987) Hormonal and metabolic  
551 responses to glucose infusion in sepsis studied by  
552 the hyperglycemic glucose clamp technique. *JPEN*  
553 *J Parenter Enteral Nutr* 11(4):345–353. <https://doi.org/10.1177/0148607187011004345>
- 554 48. Zulian A, Canello R, Cesana E, Rizzi E, Consolandi C,  
555 Severgnini M, Panizzo V, Di Blasio AM, Michele G,  
556 Invitti C (2016) Adipose tissue microbiota in  
557 humans. An open issue. *Int J Obes (Lond)*  
558 40(11):1643–1648. <https://doi.org/10.1038/ijo.2016.111>