

Propionsäure und Propionsäurebakterien beeinflussen die Gesundheit – eine Literaturstudie

Hans-Peter Bachmann, Marie-Therese Fröhlich und Walter Bisig

Agroscope, 3003 Bern, Schweiz

Auskünfte: Hans-Peter Bachmann, E-Mail: hans-peter.bachmann@agroscope.admin.ch

<https://doi.org/10.34776/afs11-189> Publikationsdatum: 18. September 2020



Abb. 1 | Grosslockkäse (engl. *Swiss-type cheeses*) wie Emmentaler Switzerland AOP haben dank der Propionsäure und den Propionsäurebakterien verschiedene positive Effekte auf die menschliche Gesundheit. (Quelle: Emmentaler Switzerland)

Zusammenfassung

Das empfindliche Gleichgewicht zwischen pro- und anti-inflammatorischen Mechanismen, das für die Immunhomöostase des Darms wesentlich ist, wird durch die Zusammensetzung der mikrobiellen Gemeinschaft beeinflusst. Bakterielle Metaboliten stellen die Kommunikation zwischen den Darm-Mikrobiota und dem Immunsystem sicher und beeinflussen das Gleichgewicht zwischen pro- und anti-inflammatorischen Mechanismen. Wissenschaftliche Studien deuten darauf hin, dass die Erhöhung der Gehalte

an kurzkettigen Fettsäuren ein vielversprechender Weg ist, um präventiv über die Ernährung die Immunhomöostase des Darms resilienter zu machen und das Risiko von Überreaktionen des Immunsystems zu reduzieren: Sind zu wenige kurzkettige Fettsäuren im Darm vorhanden, so kann die Anzahl regulatorischer T-Lymphozyten ebenfalls zu gering sein. Im Normalfall verhindern diese Zellen im gesunden Körper die Entstehung von Autoimmunerkrankungen, also Krankheiten, in denen das Immunsystem zu stark oder falsch reagiert und den eigenen Körper bekämpft. Dabei entstehen im Körper Entzündungsreaktionen, die das Gewebe schädigen. Eine ausreichende Versorgung mit kurzkettigen Fettsäuren sorgt für eine «Entzündungsbremse» und hilft dem Körper, sich selbst zu helfen bzw. nicht zu schaden. Kurzkettige Fettsäuren entstehen natürlicherweise bei der Vergärung von Ballaststoffen im Dickdarm. Die moderne westliche Ernährung besteht jedoch häufig aus ballaststoffarmen Lebensmitteln. Dies kann dazu führen, dass nicht genügend kurzkettige Fettsäuren produziert werden, sich die Mikrobiota und die Darmzellen verändern und das Immunsystem aus dem Gleichgewicht gerät. Deshalb werden für den therapeutischen Einsatz kurzkettige Fettsäuren vermehrt auch oral verabreicht. Als Alternative zu diesen synthetischen Präparaten bieten sich fermentierte Lebensmittel an, die natürlicherweise kurzkettige Fettsäuren enthalten. Vollfette Grosslockkäse wie Emmentaler Switzerland AOP sind das einzige Lebensmittel, das natürlicherweise bedeutende Mengen an allen drei relevanten kurzkettigen Fettsäuren wie Essig-, Propion- und Buttersäure enthält. Da ein Grossteil der Forschung an Tiermodellen durchgeführt wurde, ist bei der Übertragung der Erkenntnisse auf den Menschen noch Vorsicht geboten.

Key words: Swiss-type cheeses, short chain fatty acids, propionic acid, propionibacteria, health aspects, protective effects, prevention of autoimmune diseases.

Darm mit Charme

Die junge Wissenschaftlerin Giulia Enders erklärt in ihrem Bestseller-Buch «Darm mit Charme», was wir mit dem Darm für ein hochkomplexes und wunderbares, nur leider extrem vernachlässigtes, Organ haben (Enders 2017). Der Darm ist der Schlüssel zu Körper und Geist. Er ist ein fabelhaftes Wesen voller Sensibilität, Verantwortung und Leistungsbereitschaft – und er ist der wichtigste Berater unseres Gehirns!

Der Darm gehört zu den bedeutendsten Organen des Menschen und hat eine Reihe von Aufgaben. Er sorgt zusammen mit den Darmmikrobiota für die Verdauung von Nahrung, nimmt die Nährstoffe durch die Darmwand auf und übt eine Barrierefunktion gegenüber Giftstoffen aus. Die Darmmikrobiota verdrängen Pathogene, bauen Giftstoffe ab und spielen auch im Wasserhaushalt des Körpers eine wichtige Rolle. Das Nervensystem des Darms ist teilweise selbstorganisiert und beeindruckend gross. Weiterhin bildet der Darm eine Reihe von Botenstoffen, die eine Kommunikation mit anderen Organen und dem Gehirn ermöglichen. Zudem hängt das Immunsystem massgeblich vom Darm ab. Ein kranker Darm beeinträchtigt umfassend die körperliche Gesundheit. Die Darmgesundheit hat auch auf das psychische Wohlbefinden einen grossen Einfluss, wie in vielen Studien gezeigt werden konnte (Gonzalez *et al.* 2011; Mayer 2011).

Propionsäure, eine wichtige kurzkettige Fettsäure

Kurzkettige Fettsäuren, engl. *Short Chain Fatty Acids* (SCFA), sind Fettsäuren, deren Ketten – je nach Quelle – nicht mehr als sechs bis zehn Kohlenstoffatome enthalten. Der Übergang zu den mittelkettigen Fettsäuren ist fließend.

SCFA werden hauptsächlich durch die im Darm lebenden Bakterien vor allem aus ballaststoffreicher Kost wie Vollkornprodukten, Früchten, Gemüse und Hülsenfrüchten gebildet. Je mehr ballaststoffreiche Nahrung wir zu uns nehmen, desto mehr SCFA sind im Darm vorhanden. Die

physiologisch wichtigsten kurzkettigen Fettsäuren im menschlichen Körper sind:

- Essigsäure (Acetat, 2 Kohlenstoffatome)
- Propionsäure (Propionat, 3 Kohlenstoffatome) und
- Buttersäure (Butyrat, 4 Kohlenstoffatome).

Die SCFA-Konzentration beim Menschen erreicht ~130 mM im Dickdarm (Kolon) und ~15 mM im Dünndarm. Das molare Verhältnis zwischen Acetat, Propionat und Butyrat bewegt sich zwischen 75:15:10 und 40:40:20 (Bergman, 1990; Cummings *et al.* 1987). In einer späteren Studie wurden Konzentrationen von 70 bis 140 mM im proximalen Kolon und 20 bis 70 mM im distalen Kolon beschrieben, wobei auch hier Acetat im Vergleich zu den anderen SCFA überwog (Wong *et al.* 2006). SCFA kommen häufig in Form ihrer Salze vor. Bei der Propionsäure sind dies z.B. Calcium-, Kalium- oder Natriumpropionat. Die Salze dissoziieren im Gastrointestinaltrakt (EFSA 2014).

Propionsäure ist ein Fungistatikum, d.h. sie hemmt die Vermehrung von Pilzen und wird als Konservierungsmittel (Propionsäure [E 280], Natriumpropionat [E 281], Calciumpropionat [E 282] und Kaliumpropionat [E 283]) in Lebensmitteln eingesetzt. Sie wird entweder chemisch oder mikrobiologisch produziert (Ranaei *et al.* 2020). Propionsäure wurde bereits 1844 entdeckt und spielte im 20. Jahrhundert bei der Konservierung von Brot und weiteren Backwaren eine Schlüsselrolle. Heute wird sie vor allem bei geschnittenem Toastbrot und in Hamburger-Buns verwendet. Sowohl von der *European Food Safety Authority* (EFSA) wie auch von der amerikanischen Lebensmittel-Aufsichtsbehörde *US Food and Drug Administration* (FDA) wird der Stoff als gesundheitlich unbedenklich eingestuft. Das *EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food* (ANS) kam zum Schluss, dass Propionsäure bzw. Propionate in Lebensmitteln kein Sicherheitsrisiko darstellen (EFSA, 2014).

Es gibt auch eine natürliche Bildung von Propionsäure in ausgewählten Lebensmitteln. Im Emmentaler und ande-

Tab. 1 | Natürlicherweise vorkommende Propionsäure-Konzentrationen in Lebensmitteln (EFSA, 2014)

Lebensmittel	Bereich [mg/kg]	Mittelwert [mg/kg]
Wein	0,05 – 20	10,1
Käse, verschiedene Sorten	Spuren – 3130	1565,0
Käse, Grosslochkäse	0,7 – 6210	3105,4
Emmentaler Switzerland AOP ¹	3250 – 8130	4510
Kaffee	49,6 – 125,8	87,7
Essig	83 – 25000	12542

¹Quelle: Agroscope, unveröffentlichte Werte 1997–2019, N = 8912

ren Grosslochkäsen (engl. *Swiss-type cheeses*) vergären Propionsäurebakterien bei der sogenannten Propionsäuregärung die Milchsäure zu Propionsäure, Essigsäure und CO₂. Das dabei entstehende CO₂ führt zur charakteristischen Lochbildung. Da es dazu zuerst eine Milchsäuregärung braucht, spricht man bei der Propionsäuregärung auch von einer Sekundärgärung. Auch weitere fermentierte Lebensmittel wie Kaffee, Wein und Essig können Propionsäure enthalten. Da die Propionsäure dabei durch eine Spontangärung entsteht, schwanken die Werte sehr stark (Tab. 1). Für die Umrechnung in mmol müssen die Gehalte durch die Molmasse (beträgt für Propionsäure 74,08) dividiert werden.

Bereits seit einigen Jahren werden in der Wissenschaft verschiedene positive Effekte von SCFA bei Tier und Mensch diskutiert. In den meisten Artikeln wird über die positiven Effekte von Natriumpropionat auf die Darmmikrobiota beim Menschen berichtet. Eine völlig neue Sichtweise auf die Wirkung kurzkettiger Fettsäuren brachte die Erkenntnis über ihre hemmenden Wirkungen auf unerwünschte Entzündungsvorgänge im menschlichen Körper, z. B. bei Autoimmunkrankheiten. Auch bei der Regulation des Zucker- und Fettstoffwechsels spielen sie offensichtlich eine günstige Rolle.

Resilienteres Immunsystem

Ernährung, Darmgesundheit und Immunsystem hängen stark voneinander ab. Ca. 2/3 aller Immunzellen des Körpers befinden sich im Darm. Das darmassoziierte lymphatische Gewebe, engl. *gut-associated lymphatic tissue* (GALT), macht fast 70 % des gesamten Immunsystems aus; darüber hinaus befinden sich etwa 80 % der Plasma-

zellen (hauptsächlich Immunglobulin A-tragende Zellen) im GALT (Vighi *et al.* 2008). Die Mikrobiota im Darm beeinflussen die Art und auch die Funktion der Immunzellen. In Abbildung 2 sind die verschiedenen Elemente des Immunsystems zusammengefasst.

Das Immunsystem muss schädliche und krankmachende Bakterien sowie Viren und Parasiten im Darm erkennen und eliminieren. Nützliche und harmlose Bakterien sollen hingegen keine Immunreaktion auslösen. Aus diesem Grund muss das Immunsystem des Darms sowohl entzündungsfördernde als auch entzündungshemmende Mechanismen bereithalten; auf beide Mechanismen haben SCFA einen Einfluss. SCFA haben dadurch eine schützende Wirkung vor akuten und chronischen Darm-entzündungen (Smith *et al.* 2013).

Eine wichtige Komponente der angeborenen Immunabwehr sind die neutrophilen Granulozyten (kurz: Neutrophile). Diese Zellen gelangen über das Blut normalerweise als erste an die infizierte Stelle, wo sie eine Reaktion auf die Erreger in Gang setzen und Zytokine produzieren. Neutrophile rekrutieren und aktivieren weitere Neutrophile und Immunzellen, einschliesslich Makrophagen. SCFA interagieren in verschiedenen Geweben mit Neutrophilen und modulieren deren Rekrutierung, Wirkung und Überleben (Rodrigues *et al.* 2016). In den letzten Jahren wurden viele Studien mit unterschiedlichen experimentellen Ansätzen veröffentlicht, die zeigen, dass weitere Zelltypen des Immunsystems wie dendritische Zellen, Monozyten, Makrophagen oder T-Lymphozyten (kurz T-Zellen) durch SCFA ebenfalls moduliert werden (Correa-Oliveira *et al.* 2016).

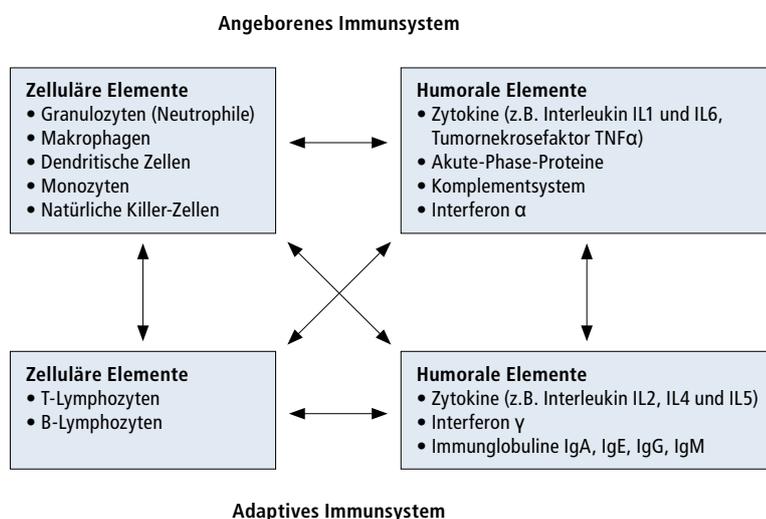


Abb. 2 | Überblick Immunsystem. «Leukozyten» (weisse Blutkörperchen) ist ein Überbegriff für alle zellulären Elemente (Klucker 2019).

SCFA schützen vor Lebensmittelallergien (Tan *et al.* 2016). Eine internationale Studie mit Schweizer Beteiligung konnte zeigen, dass hohe Butyrat- und Propionatwerte im frühen Alter vor Überempfindlichkeitsreaktionen schützen. Kinder mit den höchsten Butyrat- und Propionatwerten (≥ 95 % Perzentil) im Stuhl im Alter von einem Jahr hatten signifikant weniger atopische Sensibilisierung und hatten im Alter zwischen drei und sechs Jahren mit geringerer Wahrscheinlichkeit Asthma. Der Schutz umfasst Allergene, die über Lebensmittel und über die Atemluft aufgenommen werden (Roduit *et al.* 2019).

SCFA üben ihre Funktionen über verschiedene Mechanismen aus, darunter die Aktivierung von Zelloberflächenrezeptoren (Ganapathy *et al.* 2013). Von Propionat geht dabei die stärkere Aktivierung aus, als von Acetat und Butyrat (Byrne *et al.* 2015). Den SCFA wird eine wichtige Rolle bei der Aufrechterhaltung der intestinalen Homöostase zugeschrieben und Veränderungen in diesem System sind mit pathologischen Zuständen wie entzündlichen Darmerkrankungen, Fettleibigkeit und anderen assoziiert (Correa-Oliveira *et al.* 2016).

Treg-Zellen als «Entzündungsbremsen»

Sind zu wenige SCFA im Darm vorhanden, kann z. B. die Anzahl regulatorischer T-Zellen (kurz: Treg-Zellen), eine Untergruppe der weissen Blutkörperchen, die zur Immunregulation dienen, ebenfalls gering sein. SCFA führen zu einer verstärkten Proliferation und Differenzierung der Treg-Zellen (Haghikia *et al.* 2015), was eine mögliche Erklärung ist für erhöhte Induktion und Funktion, die in einer früheren Studie festgestellt wurde (Arpaia *et al.* 2013). Die Treg-Zellen, die im Darm gebildet werden, beugen im ganzen Körper Autoimmunkrankheiten vor (Bhutia und Ganapathy 2015). Im Normalfall verhindern diese Zellen im gesunden Körper die Entstehung von Autoimmunkrankheiten (z. B. Schuppenflechte, Neurodermitis, bestimmte Arten von Rheuma oder Multiple Sklerose), also Krankheiten, in denen das Immunsystem zu stark, respektive falsch reagiert und den eigenen Körper bekämpft. Dadurch wiederum entstehen im Körper Entzündungsreaktionen, die das Gewebe schädigen, SCFA sorgen mit ihrem Effekt auf Treg-Zellen also für eine Art «Entzündungsbremse». Eine ausreichende Versorgung mit SCFA hilft dem Körper, sich selbst zu helfen bzw. nicht zu schaden. Diese Entzündungsbremse von SCFA konnte in vielen Studien aufgezeigt werden (Correa-Oliveira *et al.* 2016; Kim *et al.* 2016; Vinolo *et al.* 2011). Propionsäure wirkt sich durch einen immunmodulatorischen Mechanismus positiv auf den Krankheitsverlauf bei der Multiplen Sklerose (MS) aus: Die Propionsäure-Supplementierung hatte

eine positive Wirkung auf immunologische, neurodegenerative und klinische Parameter in einer Studie mit 300 MS-Patienten, einschliesslich der Rückfallrate und des Fortschreitens der Erkrankung (Duscha *et al.* 2020). In zwei Mausmodellen zeigte Propionat tiefgreifende entzündungshemmende Eigenschaften, die das Fortschreiten von Herz-Kreislauf-Erkrankungen begrenzten (Bartolomeaus *et al.* 2019).

SCFA induzieren die IgA-Produktion durch mukosale B-Lymphozyten (kurz: B-Zellen) (Kim *et al.* 2016). Es muss experimentell noch bestätigt werden, ob dadurch auch die Unversehrtheit von Epithelzellen, die angeborenen Immunfunktionen und die Bildung von T-Zellen unterstützt werden (Arpaia *et al.* 2013). SCFA regulieren verschiedene Funktionen der Leukozyten (weisse Blutkörperchen, Überbegriff für die zellulären Elemente gemäss Abb. 2), darunter die Produktion von Zytokinen, Eicosanoiden (hormonähnlichen Substanzen, gebildet aus mehrfach ungesättigten Fettsäuren) und Chemokinen (Gruppe von Signalproteinen) (Vinolo *et al.* 2011). Ob die SCFA auch einen direkten Effekt auf die Regulierung von Antikörperreaktionen haben, muss noch genauer abgeklärt werden. SCFA beschleunigen den zellulären Metabolismus und regulieren die Genexpression, um die Differenzierung von B-Zellen in Antikörperproduzierende Zellen zu fördern, was die wichtige Rolle mikrobieller Metaboliten bei der Regulierung der Antikörperreaktionen unterstreicht (Kim *et al.* 2016).

Förderung von nützlichen Mikroorganismen im Darm

Mittels einer funktionellen Analyse des Mikrobioms konnte nach der Einnahme von Propionsäure eine erhöhte Expression von Treg-Zellen-induzierenden Genen im Darm nachgewiesen werden (Macia *et al.* 2012). Die Darmmikrobiota und die Immunzellen interagieren zwischen Schichten der Darmepithelmembran, die auch als GALT bekannt sind. Die Wirkung der Ernährung auf das GALT kann daher (1) direkt durch die Wechselwirkung zwischen Nahrungsbestandteilen und GALT, (2) indirekt durch die Wechselwirkung zwischen von der Darmmikrobiota abgeleiteten Metaboliten und GALT oder (3) indirekt durch ernährungsbedingte Veränderungen der bakteriellen Zusammensetzung der Darmmikrobiota als Folge der Ernährungsgewohnheiten sein, die wiederum das GALT beeinflussen können (Duscha *et al.* 2020).

In den letzten Jahren ist immer deutlicher geworden, dass der Einfluss von Darmmikroben und ihren Metaboliten auf das Immunsystem weit über die lokale Umgebung hinausgeht und biologische Prozesse an vielen Stellen im Körper beeinflusst werden. Dies ist weder überraschend noch unerwartet, wenn man bedenkt,

dass der Darmtrakt ca. 2/3 der im Körper vorkommenden Immunzellen beherbergt und dass diese Immunzellen nicht im Darm verbleiben, sondern in alle Teile des Körpers, so auch ins Gehirn, wandern (Haghikia *et al.* 2015). Da die Differenzierung und Funktion der Immunzellen während ihres Aufenthalts im Darm einer Modulation durch Darmmikroben unterliegt, hängen der Subtyp und das Zytokin-Profil der aus dem Darm stammenden Immunzellen sowohl von der mikrobiellen Zusammensetzung als auch von der Ernährung ab. Es ist bekannt, dass die Ernährung und die Darmmikrobiota die systemischen Autoimmunreaktionen bei Krankheiten wie Typ-1-Diabetes, rheumatoider Arthritis, systemischem Lupus erythematoses («Schmetterlingskrankheit») oder Multipler Sklerose beeinflussen (Bhutia und Ganapathy 2015).

Mikrobieller Metabolismus und die Produktion von SCFA haben einen starken, positiven Einfluss auf das Wachstum nützlicher Bakterien im Gastrointestinaltrakt (Marques *et al.* 2016). SCFA dienen als Energiequelle für nützliche Darmbakterien und für die Zellen der Darmwand, die eine schützende Schicht zur Abwehr von schädlichen Bakterien und Viren aufrechterhalten und dafür sorgen, dass nur für den Menschen nützliche Stoffe die Darmwand passieren können. SCFA decken bis zu 10 % des energetischen Tagesbedarfs der Darmzellen ab (Bergman 1990). Um eine Krankheit zu verursachen, müssen z. B. Salmonellen in das Darmepithel eindringen und dazu Gene verwenden, die innerhalb der Salmonellen-Pathogenitätsinsel 1 (SPI1) kodiert sind. Propionat verminderte in einer Studie die Expression von SPI1-Transkriptionsregulatoren und reduzierte in der Folge Expression und Sekretion von Effektorproteinen, was die Epithelzellen vor einer bakteriellen Penetration schützte (Hung *et al.* 2013). Darüber hinaus fungieren die SCFA als Bindeglied zwischen den Mikrobiota und dem Immunsystem, indem sie verschiedene Aspekte der Entwicklung, des Überlebens und der Funktion von Darmepithelzellen und Leukozyten modulieren (Correa-Oliveira *et al.* 2016).

Verbesserte Barrierefunktion der Darmwand

Ein weiterer wichtiger Effekt der SCFA ist ihre Fähigkeit, die Unversehrtheit der Darmschleimhaut *in vitro* und *in vivo* direkt zu verbessern (Macia *et al.* 2012). SCFA beeinflussen den epithelialen O₂-Verbrauch und führen zur Stabilisierung des Hypoxie-induzierbaren Faktors (HIF), eines Transkriptionsfaktors, der die Barrierefunktion der Darmwand koordiniert (Kelly *et al.* 2015). Darmepithelzellen stellen nicht nur eine physische Barriere gegen den Eintritt von Mikroorganismen dar, sondern sind auch eine aktive Komponente der Wirtsabwehr, indem

sie krankheitserregende Mikroorganismen oder ihre Moleküle wie Toxine wahrnehmen und auf sie reagieren (Correa-Oliveira *et al.* 2016). Auch die Fähigkeit der Leukozyten, zu den Entzündungsherden zu wandern und mikrobielle Erreger zu zerstören, scheint durch SCFA positiv beeinflusst zu werden (Vinolo *et al.* 2011).

Regulierende Wirkung auf den Zucker- und Fettstoffwechsel

SCFA, speziell die Propionsäure, erhöhen die Bildung von Insulin in der Bauchspeicheldrüse. Es ist bekannt, dass Typ-2-Diabetes, Hyperglykämie, Insulinresistenz, erhöhte Entzündung und oxidativer Stress mit der fortschreitenden Verschlechterung von Funktion und Masse der Beta-Zellen verbunden sind. SCFA senken den Serumspiegel von Glukose, Insulinresistenz sowie Entzündungen und erhöhen die schützende Sekretion von Glucagon-ähnlichem Peptid-1 (GLP-1) (Puddu *et al.* 2014). Die höhere Ausschüttung der Darmhormone GLP-1 und PYY (Peptid-YY) hat den Effekt, dass der Zuckerhaushalt positiv beeinflusst, die Magenentleerung verzögert wird und ein Sättigungsgefühl eintritt. Das Hormon PYY wirkt zusätzlich auch appetitreduzierend. SCFA, im besonderen Propionat, führen somit zu einer reduzierten Nahrungsaufnahme (Byrne *et al.* 2015; Psichas *et al.* 2015).

SCFA führen zu einer Vielzahl von gesundheitlichen Verbesserungen, darunter Verbesserungen der Körperzusammensetzung (Reduktion Körperfettanteil), der Glukosehomöostase, der Blutfettwerte sowie eine Verringerung des Körpergewichts und des Darmkrebsrisikos. Es gibt eine zunehmende Evidenz aus Tierversuchen, dass eine mit SCFA supplementierte Diät in der Leber zu einer Senkung des Lipidspiegels, der Cholesterinsynthese und der Glukoseproduktion führt (Byrne *et al.* 2015). SCFA können die Funktion von Fettgewebe, Skelettmuskeln und Lebergewebe vorteilhaft modulieren. Sie tragen dadurch zur Vorbeugung und Bekämpfung von Fettleibigkeit und den damit verbundenen Störungen des Glukosestoffwechsels und der Insulinresistenz bei (Canfora *et al.* 2015; Sonnenburg und Bäckhed 2016). Propionat ist ein Substrat für die Glukoneogenese und kann die intestinale Glukoneogenese induzieren, die über das Zentralnervensystem Signale zum Schutz vor ernährungsbedingter Fettleibigkeit und damit verbundener Glukoseintoleranz und Insulinresistenz abgibt (De Vadder *et al.* 2014).

Eine Zugabe von Natrium-Propionat in das Trinkwasser (200 mmol/L) verbesserte bei Mäusen die kardiovaskuläre Gesundheit. Die Autoren folgerten, dass SCFA eine vorteilhafte nicht-pharmakologische Prävention

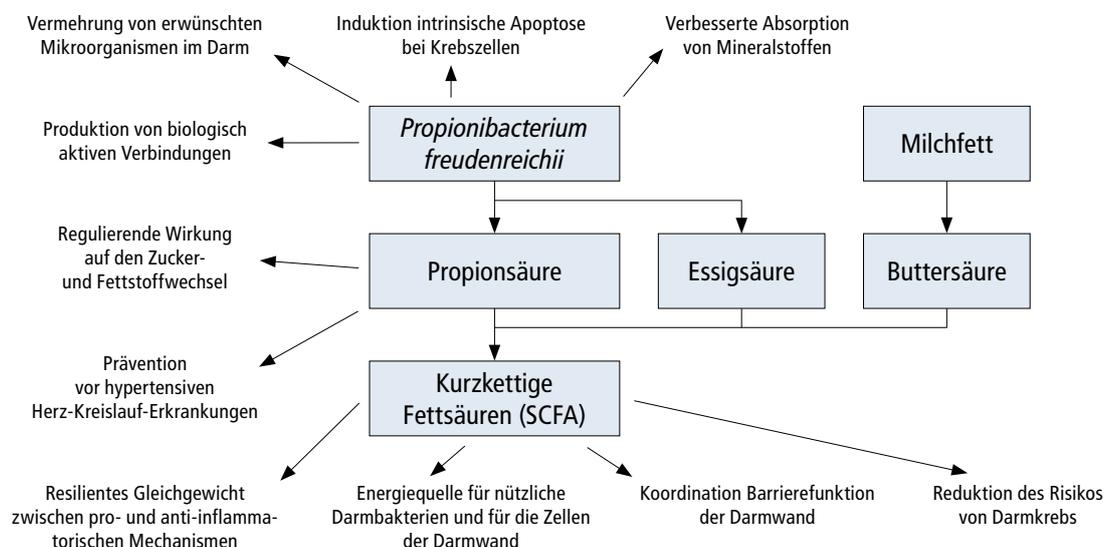


Abb. 3 | Potenzielle Wirkungen von Propionsäure und *Propionibacterium freudenreichii* auf die menschliche Gesundheit.

für Patienten mit hypertensiven Herz-Kreislauf-Erkrankungen sein können (Bartolomaeus *et al.* 2019). Durch die Darmmikrobiota gebildete SCFA senkten in einer Studie mit Mäusen den Blutdruck über den endothelialen G-Protein-gekoppelten Rezeptor (GPCR) (Natarajan *et al.* 2016).

Bildung durch Darmmikrobiota vs. orale Verabreichung

Die Bildung von SCFA durch mikrobielle Fermentation findet hauptsächlich im Dickdarm statt, während diätetisch zugeführte SCFA immunologische Auswirkungen sowohl im Dün- als auch im Dickdarm haben können. SCFA entstehen im Dickdarm aus der bakteriellen Fermentation von Kohlenhydraten, die der Verdauung im oberen Magen-Darm-Trakt entgehen und in den Dickdarm gelangen. Neben den Ballaststoffen können das auch resistente Stärke, seltene einfache Zucker wie die Psicose, Zweifachzucker wie Laktose, Zuckeralkohole, nicht absorbierte oder unverdaute Proteine und körpereigene Substrate wie abgestossene Epithelzellen, Schleim, Darmenzyme und andere Sekrete sein (Puddu *et al.* 2014). In einem gesunden Darm ist der Abbau von Ballaststoffen aus der Nahrung durch die Darmbakterien die wichtigste Quelle für SCFA. In der Literatur sind drei Stoffwechselwege beschrieben, die im Dickdarm zur Bildung von Propionsäure führen können. Der Abbau der Kohlenhydrate zu Propionat erfolgt dabei entweder über Laktat, Propandiol oder Succinat (Reichardt *et al.* 2014). Die moderne westliche Ernährung besteht häufig aus ballaststoffarmen Lebensmitteln. Dies kann dazu

führen, dass nicht genügend SCFA produziert werden und sich die Mikrobiota und die Darmzellen verändern. Bei der oralen Verabreichung von SCFA wird ein Teil in den oberen Abschnitten des Darmtraktes verstoffwechselt oder direkt absorbiert. Nur ein Teil der ursprünglichen oralen Dosis gelangt in das Ileum und den Dickdarm, wo sich die meisten Immunzellen der Schleimhaut befinden (Bhutia und Ganapathy 2015; EFSA 2014). Dies bedeutet, dass nur Lebensmittel mit einem hohen Gehalt an Ballaststoffen oder einem hohen natürlichen Gehalt an SCFA zu einem höheren Gehalt an SCFA im Dickdarm führen. Eine Sonderstellung haben dabei Grosslockkäse, da bei diesen Käsen während deren Reifung die Milchsäure in einer Sekundärgärung zu Propion- und Essigsäure (im molaren Verhältnis von 2:1) abgebaut wird. Zusätzlich hat das Milchfett einen relativ hohen Anteil an Buttersäure (ca. 3 g/100 g Milchfett) (Sieber 2012). Da die Buttersäure gebunden als Triglycerid vorliegt, wirkt sie sich auch nicht negativ auf das Aroma aus. Damit ist vollfetter Grosslockkäse das einzige Lebensmittel, das natürlicherweise bedeutende Gehalte an allen drei relevanten SCFA enthält (Abb. 3).

Das Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen empfiehlt für Erwachsene 30 g Ballaststoffe pro Tag (Information Ernährung «Empfehlungen zu Kohlenhydraten», 2014). Die Darmmikrobiota eines gesunden Menschen können daraus etwa vier bis fünf Gramm Propionsäure produzieren. In einer Studie mit einem Nahrungsergänzungsmittel wurde eine Wirkstoffmenge von 2 × 500 mg pro Tag eingesetzt (Duscha *et al.* 2020). Eine Portion Emmentaler Switzerland AOP von 30 g ent-

hält im Mittel 135 mg Propionsäure. Daraus kann gefolgert werden, dass bei der Ernährung unbedingt auf ausreichend Ballaststoffe geachtet werden muss. Bei einer leichten Unterversorgung können Grosslockkäse durchaus einen relevanten Beitrag zur Deckung des Defizits leisten und eine sinnvolle Alternative zu Nahrungsergänzungsmitteln darstellen. Bei einer ballaststoffarmen Ernährung kann die Lücke selbst mit synthetischen Präparaten nicht geschlossen werden.

Für den therapeutischen Einsatz können SCFA chemisch modifiziert (z. B. zu Stärke verestert) und dann oral verabreicht werden. Damit wird es möglich, beträchtliche Mengen an SCFA zu den distalen Teilen des Darmtraktes zu bringen. Zur Prävention und/oder Behandlung von Autoimmunerkrankungen liefern Studien überzeugende Belege für das therapeutische Potenzial solcher Ansätze (Haghikia *et al.* 2015).

Lebende Propionsäurebakterien als «Booster»

Propionsäurebakterien gehören zu den Aktinobakterien und ziehen aufgrund ihres beträchtlichen Potenzials zunehmend die Aufmerksamkeit von Forschenden und verschiedenen Zweigen der Futtermittel-, Lebensmittel-, Pharma- und Medizinindustrie auf sich. Diese Bakterien besitzen ein komplexes enzymatisches System, das es ihnen ermöglicht, ein breites Spektrum von Kohlenstoffquellen zu nutzen (Ranaei *et al.* 2020). Die wichtigste Tatsache – im Zusammenhang mit der industriellen Nutzung von Propionsäurebakterien – ist jedoch, dass sie in der Lage sind, zahlreiche biologisch aktive Verbindungen zu produzieren, neben der Propionsäure auch eine breite Palette von funktionellen Biomolekülen wie Vitamine der B-Gruppe (vor allem Vitamin B₁₂, Folsäure, Vitamin B₂), Trehalose, konjugierte Linolsäure (CLA), Bakteriozine, bifidogene Faktoren wie DHNA (1,4-Dihydroxy-2-naphthoesäure) und weitere. (Piwowarek *et al.* 2017; Poonam *et al.* 2012; Turgay *et al.* 2020).

Nach heutigem Wissensstand gehören Propionsäurebakterien nicht zu den "Kern"-Darmmikrobiota gesunder Probanden. *Propionibacterium freudenreichii* kommen hauptsächlich in Milch, Käse und einigen anderen fermentierten Produkten vor und besiedeln im Allgemeinen den menschlichen Darm nicht. Eine mehrwöchige Persistenz in der Darmschleimhaut nach der Einnahme ist hingegen möglich. *In vivo* passen sich *P. freudenreichii* an die Umgebung des Dickdarms an und lenken ihre Zellmaschinerie auf die Nutzung der im Dickdarm verfügbaren Substrate um (Foligné *et al.* 2013).

P. freudenreichii gelten als sicher, haben GRAS- (*Generally Recognized As Safe*) und QPS-Status (*Qualified Presumption of Safety*) und können in hohen Mengen mit

der Nahrung aufgenommen werden. Ihr Verzehr moduliert die Darmmikrobiota, was sie sowohl probiotisch als auch präbiotisch macht. Sie werden traditionell in der Lebensmittelindustrie als Vitaminhersteller, als Bio-konservierungsmittel und als Starter für die Käsureifung verwendet (Le Marechal *et al.* 2014; Turgay *et al.* 2020). SCFA können spezifisch die Apoptose (Form des programmierten Zelltods) von Krebszellen induzieren. Propionsäurebakterien können über die Produktion und Freisetzung von SCFA (Propionat und Acetat), die auf die Mitochondrien einwirken, die intrinsische Apoptose von Darmkrebszellen induzieren (Cousin *et al.* 2016). Diese Wirkung wurde nicht nur *in vitro*, sondern auch *in vivo* bei Ratten mit einer menschlichen Mikrobiota gezeigt. Dies deutet auf eine schützende Rolle gegen Dickdarmkrebs hin (Lan *et al.* 2008). Eine Milch, die ausschliesslich mit *P. freudenreichii* fermentiert wurde, induzierte Apoptose in menschlichen Magenkrebszellen (Cousin *et al.* 2012). SCFA gehören zu den HDAC-Inhibitoren (HDAC = Histon-Deacetylasen) und werden als mögliche Therapie in der Krebsforschung untersucht (Ganapathy *et al.* 2013).

Es ist bekannt, dass *P. freudenreichii* an Darmepithelzellen und Darmschleim haften und wichtige Funktionen der Darmschleimhaut modulieren können, darunter die Zellproliferation und die Immunantwort. Vielversprechende immunmodulatorische Eigenschaften wurden *in vitro*, bei Tieren und beim Menschen identifiziert. Oberflächenproteine spielen dabei eine zentrale Funktion (Le Marechal *et al.* 2014). Zwei von zehn getesteten Stämmen von *P. freudenreichii* zeigten eine Schutzwirkung gegen zwei Modelle von Colitis bei Mäusen, was auf ein probiotisches Potenzial schliessen lässt (Foligne *et al.* 2010).

Die Einnahme von *P. freudenreichii* kann bei Menschen mit Verstopfung zu einer Linderung führen. Es wird vermutet, dass Metaboliten, einschliesslich kurzkettiger Fettsäuren, die Darmmotilität und die Absorption von zweiwertigen Kationen begünstigen. Bei Ratten wurde in Gegenwart von *P. freudenreichii* eine erhöhte Eisenabsorption gemessen (Bouglé *et al.* 2002).

Eine Kombination mit Laktobazillen kann die präventive Wirkung von Propionsäurebakterien zusätzlich steigern. So können ausgewählte Stämme von *Lactobacillus delbrueckii* spp. die entzündungshemmende Wirkung von *P. freudenreichii* erhöhen (Ple *et al.* 2016). Eine Mischung aus *P. freudenreichii* und *Lactobacillus rhamnosus* senkt die fäkale Aktivität von Azoreduktasen, die an der karzinogenen Biosynthese beteiligt sind. Es wurde auch berichtet, dass *P. freudenreichii* und *L. rhamnosus* proinflammatorische Veränderungen, die durch eine fett-

reiche Ernährung verursacht werden, in einem Mausmodell reduzierten (Oksaharju *et al.* 2013).

1,4-Dihydroxy-2-naphthoesäure (DHNA), ein bifidogener Wachstumsstimulator aus *P. freudenreichii*, ist ein neuartiger Typ von Präbiotikum. Sie schwächt Darmentzündungen nicht nur durch Ausgleich der bakteriellen Darmmikrobiota ab, sondern auch durch die Unterdrückung der Infiltration von Lymphozyten (Okada *et al.* 2006).

Fazit

Diese Literaturübersicht beschreibt auf der einen Seite, wie erstaunlich vielseitig die Wirkungen der SCFA und insbesondere der Propionsäure auf unsere Gesundheit sind. Auf der anderen Seite zeigt sie auf, dass auch die medizinische Forschung zu sehr wichtigen neuen Er-

kenntnisse bezüglich der Ernährung führt. Die Ernährung kann bei vielen Krankheiten wesentlich zur Prävention beitragen, da die Versorgung mit wichtigen Komponenten wie zum Beispiel der SCFA über eine ausgewogene Ernährung mit genügend Ballaststoffen möglich ist. Dazu gehören ebenso traditionelle Lebensmittel, in welchen SCFA natürlicherweise in grösseren Mengen vorkommen. Der Genuss von Grosslockkäse mit der typischen Propionsäuregärung wie z.B. Emmentaler Switzerland AOP kann durchaus eine vernünftige Alternative zu einem Präparat mit synthetisch hergestelltem Propionat sein. Da es sich beim Emmentaler Switzerland AOP zudem um einen Rohmilchkäse handelt, ist es durchaus plausibel anzunehmen, dass weitere positive Wirkungen auf das Immunsystem zu erwarten sind (Bachmann *et al.* 2020). ■

Glossar (<https://flexikon.doccheck.com>)

Apoptose	Kontrollierter, durch Genexpression gesteuerter «Selbstmord» der Zelle, der im Gegensatz zur Nekrose kein Zellplasma freisetzt und somit keine Entzündungsreaktion auslöst.
Atopie	Neigung, mit Überempfindlichkeitsreaktionen auf den Kontakt mit ansonsten harmlosen Substanzen aus der Umwelt zu reagieren.
B-Lymphozyten oder kurz B-Zellen	Gruppe von weissen Blutzellen, produzieren spezifische Antikörper gegen fremde Antigene.
Ileum	Krumm- oder Hüft darm; dritter Abschnitt des Dünndarms.
klonale Expansion	Aktivierung und anschliessende Vermehrung antigenspezifischer Lymphozyten.
Kolon	Der grösste Teil des Dickdarms der Säugetiere. Befindet sich nach dem Dünndarm und enthält den grössten Teil der menschlichen Mikrobiota.
Leukozyten	Zellen des menschlichen Bluts, die keinen Blutfarbstoff (Hämoglobin) tragen. Man nennt sie deshalb auch weisse Blutkörperchen.
Regulatorische T-Zellen (TReg-Zellen)	Spezialisierte Untergruppe der T-Zellen (s.u.). Sie haben die Funktion, die Aktivierung des Immunsystems zu unterdrücken und dadurch die Selbsttoleranz des Immunsystems zu regulieren. Sie verhindern dadurch im gesunden Organismus die Entstehung von Autoimmunkrankheiten.
SCFA (Short chain fatty acids)	Kurzkettige Fettsäuren, wobei die Ketten – je nach Quelle – nicht mehr als sechs bis zehn Kohlenstoffatome enthalten.
T-Lymphozyten oder kurz T-Zellen	Gruppe von weissen Blutzellen, erkennen und bekämpfen direkt fremde Zellen.

Literatur

- Arpaia N., Campbell C., Fan X., Dikiy S., van der Veeken J., deRoos P., Liu H., Cross J.R., Pfeffer K., Coffey P.J., & Rudenski A.Y., 2013. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. *Nature*, **504**: 451–455.
- Bachmann H.P., Fröhlich M.T., & Bisig W., 2020. Rohmilch und Rohmilchprodukte beeinflussen die menschliche Gesundheit – eine Literaturbesprechung. *Agrarforschung Schweiz*, **11**: 124–130.
- Bartolomeus H., Balogh A., Yakoub M., Homann S., Marko L., Hoges S., Tsvetkov D., Krannich A., Wundersitz S., Avery E.G., Haase N., Kraker K., Hering L., Maase M., Kusche-Vihrog K., Grandoch M., Fielitz J., Kempa S., Gollasch M., Zhumadilov Z., Kozhakhmetov S., Kushugulova A., Eckardt K. U., Dechend R., Rump L. C., Forslund S. K., Muller D. N., Stegbauer J., & Wilck N., 2019. Short-Chain Fatty Acid Propionate Protects From Hypertensive Cardiovascular Damage. *Circulation*, **139**: 1407–1421.
- Bergman E.N., 1990. Energy contributions of volatile fatty acids from the gastrointestinal tract in various species. *Physiological Reviews*, **70**: 567–590.
- Bhutia Y.D., & Ganapathy V., 2015. Short, but Smart: SCFAs Train T Cells in the Gut to Fight Autoimmunity in the Brain. *Immunity*, **43**: 629–631.
- Bouglé D., Vaghefi-Vaezadeh N., Roland N., Bouvard G., Arhan P., Bureau F., Neuville D., & Maubois J.L., 2002. Influence of Short-Chain Fatty Acids on Iron Absorption by Proximal Colon. *Scand J Gastroenterology*, **37**: 1008–1011.
- Byrne C.S., Chambers E.S., Morrison D.J., & Frost G., 2015. The role of short chain fatty acids in appetite regulation and energy homeostasis. *Int. J. Obes. (Lond)*, **39**: 1331–1338.
- Canfora E.E., Jocken J.W., & Blaak E.E., 2015. Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity. *Nature reviews Endocrinology*, **11**: 577–591.
- Correa-Oliveira R., Fachi J.L., Vieira A., Sato F.T., & Vinolo M.A., 2016. Regulation of immune cell function by short-chain fatty acids. *Clin Transl Immunology*, **5**: e73.
- Cousin F.J., Jouan-Lanhouet S., Dimanche-Boitrel M.T., Corcos L., & Jan G., 2012. Milk fermented by *Propionibacterium freudenreichii* induces apoptosis of HGT-1 human gastric cancer cells. *PLoS One*, **7**: e31892.
- Cousin F.J., Jouan-Lanhouet S., Théret N., Brenner C., Jouan E., Le Moigne-Muller G., Dimanche-Boitrel M.-T., & Jan G., 2016. The probiotic *Propionibacterium freudenreichii* as a new adjuvant for TRAIL-based therapy in colorectal cancer. *Oncotarget*, **7**: 7161–7178.
- Cummings J.H., Pomare E.W., Branch W.J., Naylor C.P., & Macfarlane G.T., 1987. Short chain fatty acids in human large intestine, portal, hepatic and venous blood. *Gut*, **28**: 1221–1227.
- De Vadder F., Kovatcheva-Datchary P., Goncalves D., Vinera J., Zitoun C., Duchamp A., Bäckhed F., & Mithieux G., 2014. Microbiota-Generated Metabolites Promote Metabolic Benefits via Gut-Brain Neural Circuits. *Cell*, **156**: 84–96.
- Duscha A., Gisevius B., Hirschberg S., Yissachar N., Stangl G.I., Eilers E., Bader V., Haase S., Kaisler J., David C., Schneider R., Troisi R., Zent D., Hegelmaier T., Dokalis N., Gerstein S., Del Mare-Roumani S., Amidror S., Staszewski O., Poschmann G., Stühler K., Hirche F., Balogh A., Kempa S., Träger P., Zaiss M. M., Holm J. B., Massa M. G., Nielsen H. B., Faissner A., Lukas C., Gatermann S. G., Scholz M., Przuntek H., Prinz M., Forslund S. K., Winkhofer K. F., Müller D. N., Linker R. A., Gold R., & Haghikia A., 2020. Propionic Acid Shapes the Multiple Sclerosis Disease Course by an Immunomodulatory Mechanism. *Cell*, **180**: 1067–1080.
- EFSA, Panel on Food additives and Nutrient Sources added to Food, (2014). Scientific Opinion on the re-evaluation of propionic acid (E 280), sodium propionate (E 281), calcium propionate (E 282) and potassium propionate (E 283) as food additives. *EFSA Journal*, **12**: 3779.
- Enders G., 2017. Darm mit Charme. Ullstein Buchverlage, ISBN 978-3-550-08184-2
- Foligné B., Breton J., Mater D., & Jan G., 2013. Tracking the microbiome functionality: focus on *Propionibacterium species*. *Gut*, **62**: 1227–1228.
- Foligne B., Deutsch S.M., Breton J., Cousin F.J., Dewulf J., Samson M., Pot B., & Jan G., 2010. Promising immunomodulatory effects of selected strains of dairy propionibacteria as evidenced in vitro and in vivo. *Appl Environ Microbiol*, **76**: 8259–8264.
- Ganapathy V., Thangaraju M., Prasad P.D., Martin P.M., & Singh N., 2013. Transporters and receptors for short-chain fatty acids as the molecular link between colonic bacteria and the host. *Curr. Opinion Pharmacology*, **13**: 869–874.
- Gonzalez A., Stombaugh J., Lozupone C., Turnbaugh P.J., Gordon J.I., & Knight R., 2011. The mind-body-microbial continuum. *Dialog Clin Neurosci*, **13**: 55–62.
- Haghikia A., Jorg S., Duscha A., Berg J., Manzel A., Waschbisch A., Hammer A., Lee D.H., May C., Wilck N., Balogh A., Ostermann A. I., Schebb N. H., Akkad D. A., Grohme D. A., Kleinewietfeld M., Kempa S., Thone J., Demir S., Muller D. N., Gold R., & Linker R. A., 2015. Dietary Fatty Acids Directly Impact Central Nervous System Autoimmunity via the Small Intestine. *Immunity*, **43**: 817–829.
- Hung C. C., Garner C. D., Slauch J. M., Dwyer Z. W., Lawhon S. D., Frye J. G., McClelland M., Ahmer B. M. M., & Altier C., 2013. The intestinal fatty acid propionate inhibits *Salmonella* invasion through the post-translational control of HilD. *Mol Microbiol*, **87**: 1045–1060.
- Kelly C. J., Zheng L., Campbell E. L., Saeedi B., Scholz C. C., Bayless A. J., Wilson K. E., Glover L. E., Kominsky D. J., Magnuson A., Weir T. L., Ehrentraut S. F., Pickel C., Kuhn K. A., Lanis J. M., Nguyen V., Taylor C. T., & Colgan S. P., 2015. Crosstalk between Microbiota-Derived Short-Chain Fatty Acids and Intestinal Epithelial HIF Augments Tissue Barrier Function. *Cell Host Microbe*, **17**: 662–671.
- Kim M., Qie Y., Park J., & Kim C.H., 2016. Gut Microbial Metabolites Fuel Host Antibody Responses. *Cell Host Microbe*, **20**: 202–214.
- Klucker E., 2019. Einfluss der Th1- und Th2-Zellen in der frühen Immunmaturierung auf allergische Erkrankungen im Kindesalter: Schutz vor allergischer Sensibilisierung bei Bauernhofexposition. *Dissertation Ludwig-Maximilians-Universität München*, ediss:24463.
- Lan A., Bruneau A., Bensaada M., Philippe C., Bellaud P., Rabot S., & Jan G., 2008. Increased induction of apoptosis by *Propionibacterium freudenreichii* TL133 in colonic mucosal crypts of human microbiota-associated rats treated with 1,2-dimethylhydrazine. *Br J Nutr*, **100**: 1251–1259.
- Le Marechal C., Peton V., Ple C., Vroland C., Jardin J., Briard-Bion V., Durant G., Chuat V., Loux V., Foligne B., Deutsch S. M., Falentin H., & Jan G., 2014. Data from an integrative approach decipher the surface proteome of *Propionibacterium freudenreichii*. *Data Brief*, **1**: 46–50.
- Macia L., Thorburn A. N., Binge L. C., Marino E., Rogers K. E., Maslowski K. M., Vieira A. T., Kranich J., & Mackay C. R., 2012. Microbial influences on epithelial integrity and immune function as a basis for inflammatory diseases. *Immunol Rev*, **245**: 164–176.
- Marques F., Nelson E., Chu P. Y., Horlock D., Fiedler A., Ziemann M., Tan J., Kuruppu S., Rajapakse N., El-Osta A., Mackay C. R., & Kaye D., 2016. High Fibre Diet and Acetate Supplementation Change the Gut Microbiota and Prevent the Development of Hypertension and Heart Failure in DOCA-Salt Hypertensive Mice. *Circulation*, **135**: 964–977.
- Mayer E.A., 2011. Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. *Nat Rev Neurosci*, **12**: 453–466.
- Natarajan N., Hori D., Flavahan S., Stepan J., Flavahan N. A., Berkowitz D. E., & Pluznick J. L., 2016. Microbial short chain fatty acid metabolites lower blood pressure via endothelial G protein-coupled receptor 41. *Physiol. Genomics*, **48**: 826–834.

- Okada Y., Tsuzuki Y., Miyazaki J., Matsuzaki K., Hokari R., Komoto S., Kato S., Kawaguchi A., Nagao S., Itoh K., Watanabe T., & Miura S., 2006. Propionibacterium freudenreichii component 1,4-dihydroxy-2-naphthoic acid (DHNA) attenuates dextran sodium sulphate induced colitis by modulation of bacterial flora and lymphocyte homing. *Gut*, **55**: 681–688.
- Oksaharju A., Kooistra T., Kleemann R., van Duyvenvoorde W., Miettinen M., Lappalainen J., Lindstedt K.A., Kovanen P.T., Korpela R., & Kekkonen R.A., 2013. Effects of probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Propionibacterium freudenreichii* ssp. *shermanii* JS supplementation on intestinal and systemic markers of inflammation in ApoE*3Leiden mice consuming a high-fat diet. *Br J Nutr*, **110**: 77–85.
- Piwowarek K., Lipinska E., Hac-Szymanczuk E., Kieliszek M., & Scibisz I., 2017. Propionibacterium spp. – source of propionic acid, vitamin B12, and other metabolites important for the industry. *Appl Microb Biotechnol*, **102**: 515–538.
- Ple C., Breton J., Richoux R., Nurdin M., Deutsch S. M., Falentin H., Herve C., Chuat V., Lemee R., Maguin E., Jan G., Van de Guchte M., & Foligne B., 2016. Combining selected immunomodulatory *Propionibacterium freudenreichii* and *Lactobacillus delbrueckii* strains: Reverse engineering development of an anti-inflammatory cheese. *Mol Nutr Food Res*, **60**: 935–948.
- Poonam, Pophaly S. D., Tomar S. K., De S., & Singh R., 2012. Multifaceted attributes of dairy propionibacteria: a review. *World J Microbiol Biotechnol*, **28**: 3081–3095.
- Psichas A., Sleeth M. L., Murphy K. G., Brooks L., Bewick G. A., Hanyaloglu A. C., Ghatei M. A., Bloom S. R., & Frost G., 2015. The short chain fatty acid propionate stimulates GLP-1 and PYY secretion via free fatty acid receptor 2 in rodents. *Int J Obes (Lond)*, **39**: 424–429.
- Puddu A., Sanguineti R., Montecucco F., & Viviani G. L., 2014. Evidence for the gut microbiota short-chain fatty acids as key pathophysiological molecules improving diabetes. *Mediators Inflamm.*, **2014**: 162021.
- Ranaei V., Pilevar Z., Mousavi Khaneghah A., & Hosseini H., 2020. Propionic acid: Method of Production, Current State and Perspectives. *Food Technol Biotechnol*, **58**: 1–30.
- Reichardt N., Duncan S. H., Young P., Belenguer A., McWilliam Leitch C., Scott K. P., Flint H. J., & Louis P., 2014. Phylogenetic distribution of three pathways for propionate production within the human gut microbiota. *ISME journal*, **8**: 1323–1335.
- Rodrigues H. G., Takeo Sato F., Curi R., & Vinolo M. A. R., 2016. Fatty acids as modulators of neutrophil recruitment, function and survival. *Eur J Pharmacol*, **785**: 50–58.
- Roduit C., Frei R., Ferstl R., Loeliger S., Westermann P., Rhyner C., Schiavi E., Barcik W., Rodriguez-Perez N., Wawrzyniak M., Chassard C., Lacroix C., Schmausser-Hechfellner E., Depner M., von Mutius E., Braun-Fahrlander C., Karvonen A. M., Kirjavainen P. V., Pekkanen J., Dalphin J. C., Riedler J., Akdis C., Lauener R., O'Mahony L., & Pasture Efraim study group, 2019. High levels of butyrate and propionate in early life are associated with protection against atopy. *Allergy*, **74**: 799–809.
- Sieber R., 2012. Zusammensetzung von Milch und Milchprodukten Schweizerischer Herkunft. *ALP Science*, **538**: 40.
- Smith P., Howitt M., Panikov N., Michaud M., Gallini C., Bohlooly-Y M., Glickman J., & Garrett, W., 2013. The Microbial Metabolites, Short-Chain Fatty Acids, Regulate Colonic T-reg Cell Homeostasis. *Science (New York)*, **341**: 1–7.
- Sonnenburg J.L., & Bäckhed F., 2016. Diet–microbiota interactions as moderators of human metabolism. *Nature*, **535**: 56–64.
- Tan J., McKenzie C., Vuillermin P. J., Govere G., Vinuesa C. G., Mebius R. E., Macia L., & Mackay C. R., 2016. Dietary Fiber and Bacterial SCFA Enhance Oral Tolerance and Protect against Food Allergy through Diverse Cellular Pathways. *Cell Rep.*, **15**: 2809–2824.
- Turgay M., Bachmann, H. P., Irmeler S., von Ah U., Froehlich-Wyder M. T., Falentin H., Deutsch S. M., Jan G., & Thierry A., 2020. *Propionibacterium* spp. and *Acidipropionibacterium* spp. In *Reference Module in Food Science (Elsevier)*.
- Vighi G., Marcucci F., Sensi L., Di Cara G., & Frati F., 2008. Allergy and the gastrointestinal system. *Clin Exp Immunol*, **153**: 3–6.
- Vinolo M. A., Rodrigues H. G., Nachbar R. T., & Curi R., 2011. Regulation of inflammation by short chain fatty acids. *Nutrients*, **3**: 858–876.
- Wong J. M., de Souza R., Kendall C. W., Emam A., & Jenkins D.J., 2006. Colonic health: fermentation and short chain fatty acids. *J Clin Gastroenterology*, **40**: 235–243.