

Solomon Adjetey Sowah

Dr. sc. hum.

The impact of dietary weight loss on gut microbiome composition and metabolism among overweight and obese adults: Findings from a randomized controlled trial

Fach/Einrichtung: (DKFZ) Deutsches Krebsforschungszentrum

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. sc. hum. Tilman Kühn

Eine Dysbiose des Darmmikrobioms und Veränderungen in Konzentrationen von Darmmikrobiom-abhängigen Metaboliten (Gallensäuren, kurzkettigen Fettsäuren, Trimethylamin-N-oxid und dessen Vorläufern Betain und Cholin, Acylcarnitinen und Aminosäuren) werden mit Adipositas und dadurch bedingten Stoffwechselstörungen in Verbindung gebracht. Es ist jedoch nicht klar, ob solche Veränderungen durch ernährungsinduzierten Gewichtsverlust reversibel sind. Daher wurden die Auswirkungen von zwei Arten der Kalorienrestriktion (intermittierend vs. kontinuierlich vs. Kontrolle) und des Gesamtgewichtsverlusts (unabhängig von der Methode, mit der dieser erreicht wurde) auf die Zusammensetzung des Mikrobioms und verwandter zirkulierender Metaboliten erstmals in einer großen Interventionsstudie, der HELENA-Studie, unter über 150 übergewichtigen oder adipösen Erwachsenen (50% Frauen) über ein Jahr hinweg untersucht. Die Zusammensetzung des Stuhl-Mikrobioms und die oben genannten zirkulierenden Metaboliten wurden mittels 16S-Sequenzierung Technologie bzw. Massenspektrometrie-Verfahren in Proben von Beginn, Woche 12, Woche 24 und Woche 50 der Studie bestimmt.

Lineare gemischte Modelle zeigten, dass sich weder die Darmmikrobiom-Zusammensetzung noch die Konzentrationen der Metaboliten unter intermittierender vs. kontinuierlicher Kalorienrestriktion (die beide im Studienverlauf zu etwa 5% Gewichtsverlust führten) vs. Kontrolle signifikant veränderten. Die einzigen Ausnahmen waren Anstiege in den relativen Häufigkeiten der Ordnung Lactobacillales und der Klasse Bacilli unter intermittierender Kalorienrestriktion nach 12 Wochen. Diese beruhten auf einer verringerten Aufnahme von verarbeitetem Fleisch während der intermittierenden Kalorienrestriktion. Analysen in Bezug auf den Gesamtgewichtsverlust unabhängig von der spezifischen Ernährungsintervention (7,5-20% im höchsten Quartil) zeigten keine wesentlichen Veränderungen der Darmmikrobiom-Zusammensetzung oder der Mikrobiom-assoziierten Metaboliten, mit Ausnahme einer verringerten Cholinkonzentration bei Gewichtsverlust. Im Gegensatz dazu war der Gewichtsverlust mit erwarteten günstigen Veränderungen etablierter Indikatoren für die metabolische Gesundheit (viszerales Fettgewebe, Leberfett, Blutdruck, Plasma-Lipide, Leptin, Alanin-Aminotransferase, Gamma-Glutamyltransferase und Insulinresistenz, bestimmt durch das *Homeostasis Model Assessment*) verbunden. Daher legt die vorliegende Studie nahe, dass ein Gewichtsverlust durch eine Ernährungsintervention vorteilhafte Auswirkungen auf den Metabolismus hat, ohne jedoch zu Veränderungen des Darmmikrobioms zu führen.

Das Ausbleiben von Interventionseffekten auf das Mikrobiom bzw. assoziierte Metaboliten ist mit der Annahme einer inhärenten Stabilität des Darmmikrobioms konsistent. Nichtsdestotrotz zeigten Korrelationsanalysen mit Messwiederholungen, bei denen Daten von allen Studien-Zeitpunkten integriert und inter-individuelle Mikrobiom-Variationen eliminiert wurden, Assoziationen zwischen der relativen Häufigkeit mehrerer Bakterien und Parametern der metabolischen Gesundheit. Insbesondere waren Akkermansiaceae mit Insulinresistenz und Triglyceriden invers

assoziiert. Christensenellaceae waren invers mit Insulinresistenz, Triglyceriden, Cholesterin, Body-Mass-Index und viszeralem Fettgewebsvolumen assoziiert. Dagegen wurde eine positive Assoziation zwischen Tannerellaceae und viszeralem Fettgewebe sowie Insulinresistenz beobachtet. In Bezug auf die Ernährung waren Tannerellaceae und Coriobacteriaceae invers mit Gemüse- und Ballaststoffverzehr assoziiert. Schließlich zeigten Christensenellaceae inversen Zusammenhänge mit Energiezufuhr und Verzehr von verarbeitetem Fleisch. Während diese Ergebnisse darauf hinweisen, dass das Darmmikrobiom eine wichtige Rolle bei der Modulation physiologischer Prozesse im Wirt spielen kann, suggerieren die vorliegenden Auswertungen, dass das Mikrobiom nicht ohne Weiteres durch Kalorienrestriktion beeinflusst werden kann, trotz gleichzeitiger, damit induzierter Verbesserungen etablierter metabolischer Parameter.