

Nahrungsergänzung bei übergewichtigen Frauen

Auswirkungen auf das Mikrobiom

Helen I. Joller-Jemelka¹, Peter Joller², Sophie Cabaset³

Um den Einfluss eines Nahrungsergänzungsmittels auf die Zusammensetzung des Darmmikrobioms zu untersuchen, wurde diese Studie mit 26 jungen, übergewichtigen Frauen durchgeführt. Das Nahrungsergänzungsmittel hat das Firmicutes-Bacteroidetes-Verhältnis, die Buttersäure-produzierenden Darmbakterien und den Blutdruck positiv beeinflusst. Die Aufteilung in metabolisch kompensierte und metabolisch auffällige Übergewichtige ist medizinisch äusserst wichtig.

Unsere 100 Trillionen Mikroorganismen im Darm sind nicht nur verantwortlich für die Nahrungsaufnahme und die Energiegewinnung, sondern produzieren auch Stoffwechselprodukte, die wichtig für das Überleben und das Wohlbefinden sind. Dazu gehören Vitamine (1), Hormone (2), Aminosäuren (3), Neurotransmitter (4) und Enzyme (5). Zudem wirkt das Mikrobiom antibakteriell (6). Eine Hauptfunktion des Darmmikrobioms ist die Regulation unseres Immunsystems. 70 Prozent dieses Systems befinden sich im Darm, er ist damit unser grösstes immunologisches Organ (7). Das Wohlbefinden ist eng verknüpft mit dem Mikrobiom (8, 9). Neuere Erkenntnisse belegen eine Verbindung zwischen Mikrobiom und Körpergewicht (10–12). Leider hat jede Person ihr eigenes hochkomplexes Mikrobiom, welches in jungen Jahren ausgesprochen stabil ist. Ernährung, Krankheiten und Antibiotika können es jedoch verändern (13).

Unsere Studie analysiert den Einfluss einer 3-mal täglichen Einnahme eines hefebasierten Nahrungsergänzungsmittels auf das Mikrobiom und den Blutdruck junger Frauen mit einem hohen Body-Mass-Index (BMI; Gewicht kg/Grösse m²).

Methoden

Studiendesign und Durchführung

Für diese 3-wöchige, einarmige Prä-/Postpilotstudie wurden 26 Frauen mit einem BMI zwischen 30 und 35 rekrutiert. Um die statistische Variabilität zu verringern, wurden ausschliesslich Frauen einer limitierten Altersgruppe (Lebensalter 25 bis 35 Jahre) aufgenommen. Die Studie wurde von der verantwortlichen Ethikkommission (BASEC ID 2016-02162; ClinicalTrials.gov NCT03223987, BS2016.1) bewilligt und das Informed-Consent-Formular von allen Teilnehmerinnen unterzeichnet. Die Einschlusskrite-

rien umfassten neben BMI und Alter deutsche Sprachkompetenz und Smartphone-Fertigkeit. Als Ausschlusskriterien galten das Bestehen einer medikamentenabhängigen Krankheit, eine Diät während der letzten 6 Monate, Medikamente zum Abnehmen irgendwann, die Teilnahme an einem Gewichtsreduzierungsprogramm sowie die wiederholte Einnahme von Prä- oder Probiotika. Die medizinischen Untersuchungen fanden im Adimed-Zentrum für Adipositas- und Stoffwechselmedizin in Winterthur statt. An Tag 1 und Tag 21 wurden Stuhlproben asserviert. Mit dem OMNIgene®-GUT-Stuhlröhrchen (DNA Genotek Inc. 3000–500 Palladium Drive, Ottawa, ON, Canada) kann die Probe zu Hause abgenommen und stabilisiert werden (18). Die Röhrchen werden bei –80°C tiefgefroren, das Shotgun Metagenomic Sequencing (SMS) erfolgte in den USA (CoreBiome, St. Paul, MN, USA) (19).

Mit einem Smartphone-basierten Ernährungsprotokoll (oviva Schweiz, <https://oviva.com/ch>) wurde die Nahrungsaufnahme kontrolliert. Die Teilnehmerinnen wurden angewiesen, während 3 Wochen die tägliche Nahrungsaufnahme nicht zu verändern. Die Kontrollen zeigten keine Abweichungen von den Vorschriften.

Bei den klinischen Konsultationen ermittelte die Praxisassistentin das Gewicht, führte die Blutdruckmessung und die anschliessende venöse Blutentnahme durch. Im Labor wurden Insulin, Glukose, HbA1c und das HDL-Triglyzerid-Verhältnis bestimmt. Aus den Werten des Insulins und der Glukose wurde der Wert der HOMA-IR (Mass der Insulinresistenz) berechnet (14).

Das verwendete Nahrungsergänzungsmittel Strath® Original Kräuterhefe flüssig mit mehr als 60 Vitalsubstanzen (z. B. Vitaminen, Mineralien, Enzymen, Aminosäuren und Oligoelementen) wird weltweit seit bald 60 Jahren verkauft (Bio-Strath® AG, Zurich,



Helen I. Joller-Jemelka

Foto: Fabia Joller



Peter Joller

Foto: Fabia Joller



Sophie Cabaset

Foto: Select-Photography

¹ Emerita, Departement Klinische Immunologie, Universitätsspital, Zürich

² Dr. Joller BioMedical Consulting, Zürich, Spitzackerstrasse 8, 8057 Zürich

³ Bio-Strath® AG, Mühlebachstrasse 38, 8008 Zürich

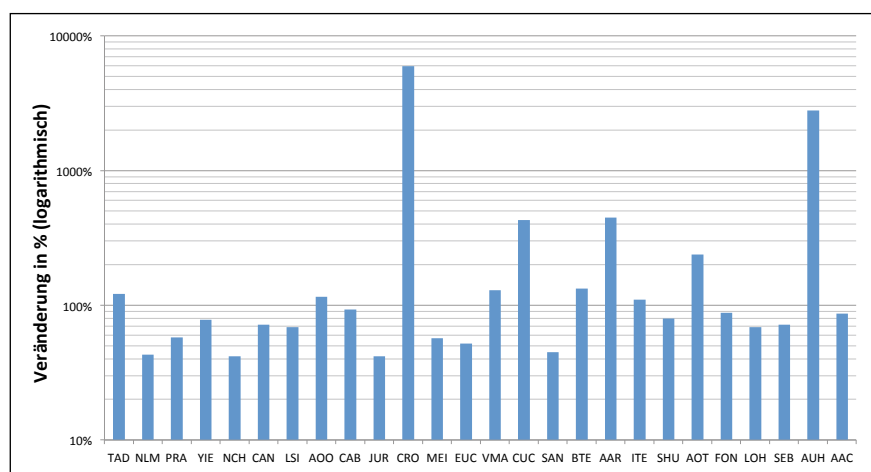


Abb. 1: Durchschnittliche prozentuale Veränderung der Bakterien des Mikrobioms bei den Teilnehmerinnen während der Studie

Switzerland, www.bio-strath.com) und besteht aus 83 Prozent plasmolysierter Kräutерhefe (Typ *Saccharomyces cerevisiae* Meyen), 9 Prozent Malzextrakt, 5 Prozent Orangensirup und 3 Prozent Honig. Die Einnahme erfolgte 3-mal täglich (morgens, mittags, abends, 5 ml eine Viertelstunde vor dem Essen) über die Studiendauer. Die Einhaltung der Vorgaben wurde über die verbleibende Menge nach 3 Wochen ermittelt. Wir fanden keine Abweichungen von den Richtlinien.

Klassifikation der Übergewichtstypen

Der BMI allein genügt nicht, um den Gesundheitsstatus zu ermitteln. Man unterscheidet bei der Obesität zwei Hauptphänotypen: metabolisch gesunde Obesität (MHO: metabolically healthy obesity) (15) und metabolisch ungesunde Obesität (MUO: metabolically unhealthy obesity) (16, 17).

Metabolisch Gesunde haben ein tieferes Risiko für kardiovaskuläre-, Leber- und Tumorerkrankungen; Insulinsensitivität und Glukosemetabolismus sind normal. Eine MUO liegt vor, wenn 3 oder mehr der folgenden Kriterien erfüllt sind: Erhöhung des Blutdrucks (systolisch > 130 mmHg und/oder diastolisch > 85 mmHg), HOMA-IR > 2,0 (14), Triglyzeride/HDL-Ratio > 1,1, Glukose > 5,6 mmol/l, HbA1c > 5,6 mmol/l.

Statistik

Die unverarbeiteten Taxonomietabellen, die gefilterten Taxonomietabellen, die Artenumfangtabellen sowie die Beta- und die Alphadiversität wurden von CoreBiome, der Firma, die das Sequencing durchführte, berechnet. Die anschliessenden statistischen Analysen wurden mit Analyse-it® für Excel 5.40 build 7149.20136 (Leeds, United Kingdom) ausgewertet. Angewendet wurden der Wilcoxon-Test (gepaart, mehrfach, Hodges-Lehmann-Location-Shift, post hoc paarweiser Vergleich mit der Tukey-Methode [False Discovery Rate Korrektur]).

Resultate

Eine Übersicht über die Zusammensetzung des Kollektivs ist *Tabelle 1* zu entnehmen.

Veränderungen im Mikrobiom

Unsere Arbeitshypothese und die Basis für die statistischen Berechnungen war eine Veränderung des Mikrobioms von mehr als ± 20 Prozent durch die Nahrungsergänzung während 3 Wochen. Diese Grenze wird als wichtig beschrieben für eine Veränderung des allgemeinen Wohlbefindens (20). Jede Teilnehmerin ist in *Abbildung 1* durch eine Säule repräsentiert.

Tabelle 1:

Das Kollektiv

ID	Zivilstand	Alter	Gewicht	Bildung
TAD	s	29	83,8	4
NLM	s	34	78,2	3
PRA	v	35	92,1	2
YIE	v	34	101,3	4
NCH	v	31	83,4	2
CAN	s	32	86	3
LSI	s	32	81,7	2
AOO	s	32	88,5	4
CAB	s	27	93,5	3
JUR	s	34	98,8	2
CRO	v	34	81,5	3
MEI	v	27	82,1	3
EUC	s	30	88,4	3

ID	Zivilstand	Alter	Gewicht	Bildung
VMA	v	35	99,5	3
CUC	s	34	100	4
SAN	v	33	111,5	4
BTE	s	31	96	3
AAR	s	32	86,8	4
ITE	s	29	88	2
SHU	s	26	87,3	3
AOT	s	32	88,6	4
FON	s	34	90,3	3
LOH	s	25	89,8	4
SEB	s	30	91	2
AUH	s	27	92,6	3
AAC	v	29	84,8	3

Das gesamte Studienkollektiv mit seinen Charakteristika. Hellgrün unterlegt sind die Probandinnen der Gruppe MUO. ID = 3-Buchstaben-Code. Zivilstand: s = Single, v = verheiratet. Bildung: 2 = Berufsbildung, 3 = höhere Berufsbildung, 4 = Universität

Tabelle 2:

Initiale Verteilung der Teilnehmerinnen auf die beiden metabolischen Gruppen

MHO	TAD	NLM	NCH	LSI	AOO	JUR	MEI	AAR	FON	SEB							
MUO	PRA	YIE	CAN	CAB	CRO	EUC	VMA	CUC	SAN	BTE	ITE	SHU	AOT	LOH	AUH	AAC	

Hellgrün unterlegt Normalisierung der Insulinresistenz; dunkelgrün unterlegt Verbesserung von MUO zu MHO am Ende der Studie.

tiert, welche die prozentuale Veränderung während der Studie darstellt. Der ursprüngliche Wert eines Bakteriums wurde auf 100 Prozent gesetzt. Die Veränderung jedes Bakteriums nach 3 Wochen wurde als Prozentsatz des ursprünglichen Werts berechnet. Die Summe der Differenzen dieser Prozentsätze wurde durch 68 (= Anzahl Bakterien) geteilt, um eine durchschnittliche Veränderung pro Bakterium bei einer Person zu bekommen.

Veränderung des Firmicutes-Bacteroidetes-Verhältnisses

Eine wichtige Grösse im Zusammenhang mit dem Mikrobiom ist das Verhältnis der Gruppe Firmicutes zur Gruppe Bacteroidetes (F/B-Verhältnis). Das F/B-Verhältnis gilt als ein Biomarker für die Lebensführung und die Ernährung (21). Koliada definiert die Grenze zwischen gesund und pathologisch bei 1,6 (22). 12 von 26 Probandinnen hatten bei Studienbeginn einen Befund über dieser Grenze, bei 14 von 26 kam es zu einer Reduktion. *Abbildung 2* zeigt diejenigen Probandinnen, welche sich während der Studie von über 1,6 in den Normalbereich verbessert hatten.

Butyrat-(Buttersäure-)produzierende Darmbakterien

Gesichertes Wissen über die Funktionen der einzelnen Bakterienspezies ist zurzeit noch sehr spärlich. Mircea Podar ist überzeugt, dass nur mit der Kultivierung eines Bakteriums Aussagen über dessen Funktion gemacht werden können (23). Jedoch sind bis jetzt die wenigsten Darmbakterien kultivierbar. In der Forschung betrachtet man jedoch Buttersäure-produzierende Bakterien als nützlich. Sie werden sogar als Therapeutikum bei schweren Darmerkrankungen wie Clostridioides-difficile-Infektionen verabreicht. Geirnaert hat 5 davon beschrieben, welche bei Morbus Crohn als Probiotika dienen (24). Diese 5 Bakterien wurden auch in unserem Kollektiv natürlicherweise gefunden, und bei 69,2 Prozent unserer Probandinnen hat die Mehrzahl dieser Bakterien während der Studiendauer zugenommen.

Metabolische Veränderungen

Gemäss Smith (15) und Iacobini (17) kann man ein übergewichtiges Kollektiv nach klinischen und biochemischen Parametern in metabolisch Gesunde (MHO) und metabolisch auffällige Personen (MUO) aufteilen. Diese Unterscheidung ist insbesondere für die Betreuung und eine Therapie der Adipositas wichtig. In unserer Studie wiesen die Teilnehmerinnen mit MUO folgende Auffälligkeiten und metabolische Dysfunktionen auf: höheres Durchschnittsgewicht, leicht höherer BMI, höherer HOMA-IR-Wert und

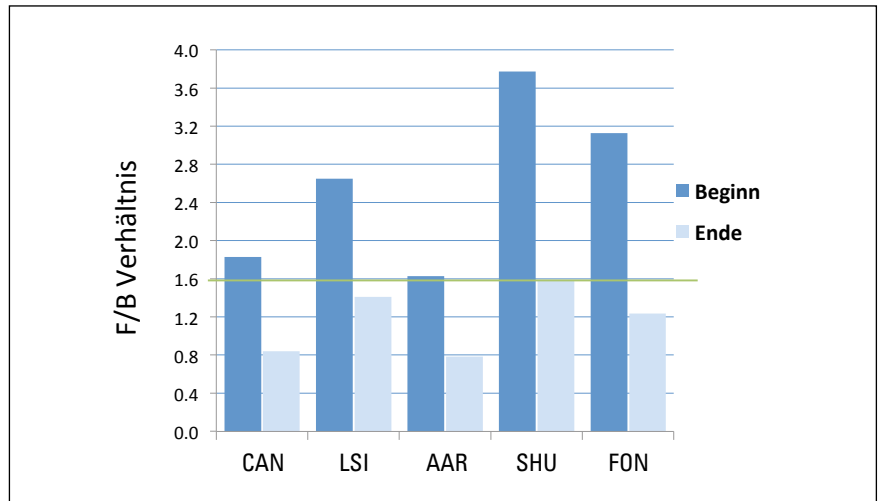


Abb. 2: Veränderungen im Firmicutes-Bacteroidetes-Verhältnis bei ausgewählten Probandinnen

höherer Blutdruck. *Tabelle 2* zeigt, wie sich die 26 Probandinnen initial auf die beiden metabolischen Gruppen verteilten. Dunkelgrün sind diejenigen Testpersonen gekennzeichnet, welche sich während der Studie von MUO zu MHO verbessert haben, hellgrün diejenigen, welche sich bei der Insulinresistenz normalisiert haben, jedoch beim Blutdruck noch über dem Normbereich liegen.

Gewicht

Die beiden Gruppen MHO und MUO weichen zu Beginn der Studie beim Gewicht signifikant ($p=0,037$) voneinander ab, während sich die Zu- oder Abnahmen nur im Trend unterscheiden. Die Gewichtsabnahme bei den Teilnehmerinnen mit MUO scheint ausgeprägter zu sein als bei den Teilnehmerinnen mit MHO (*Abbildung 3*).

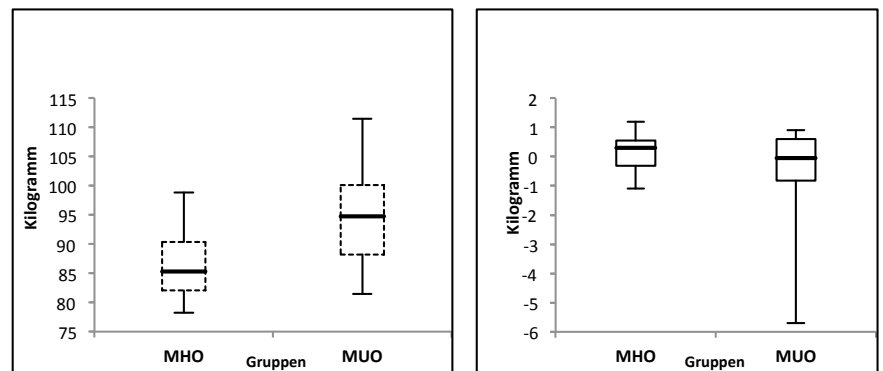


Abb. 3: Gewicht zu Beginn der Studie (links) und Gewichtsänderung am Ende der Studie (rechts)

Blutdruck

Abbildung 4 zeigt den Verlauf des systolischen und des diastolischen Blutdrucks beim Studienkollektiv zu Beginn und am Ende der Studie. Die Statistik zeigt

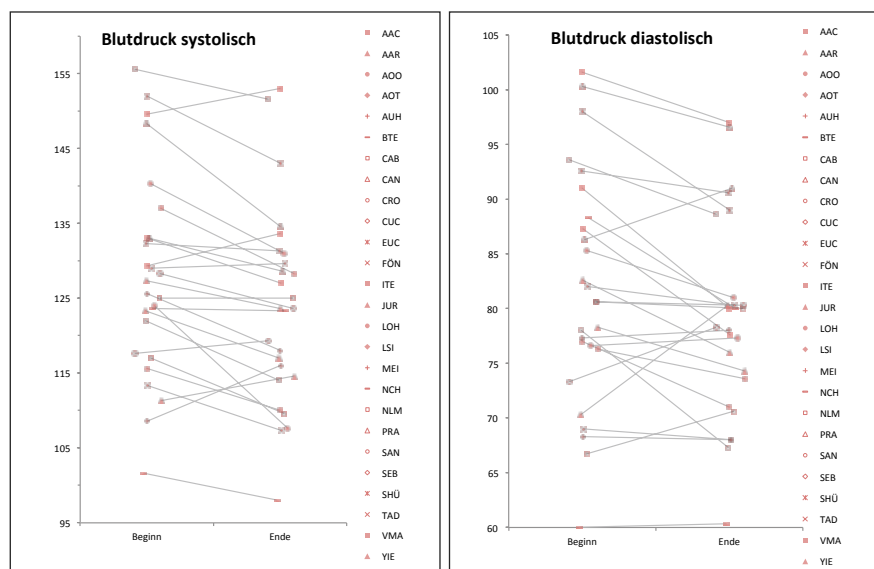


Abb. 4: Verlauf des systolischen und diastolischen Blutdrucks zu Beginn und am Ende der Studie

für den systolischen Blutdruck eine signifikante Abnahme ($p = 0,0008$). Die Abnahme des diastolischen Blutdrucks mit $p = 0,018$ ist ebenfalls statistisch signifikant.

Bei der separaten Betrachtung der Blutdruckwerte der metabolischen Gruppen MHO und MUO (siehe Tabelle 3) zeigt sich, dass die Verbesserung der Blutdruckwerte bei den metabolisch Ungesunden statistisch grösser ist als bei den metabolisch Kompensierten.

Tabelle 3:
Verbesserung der Blutdruckwerte in den Untergruppen

Blutdruck	MHO ($p =$)	MUO ($p =$)
systolisch	0,027	0,018
diastolisch	0,846	0,001

Diskussion

Zur Diagnose einer Adipositas genügt der BMI nicht, weil er direkt nichts über den Metabolismus aussagt. Nur eine Analyse weiterer medizinischer Parameter erlaubt eine Einteilung in metabolisch gesunde (MHO) und ungesunde (MUO) Adipöse. Das ist für die weitere Betreuung und eine Therapie äusserst wichtig. Der Verlauf und unsere Resultate bestätigen diese Aussage.

Die Resultate früherer Forschungsarbeiten mit dem hefebasierten Nahrungsergänzungsmittel Strath® haben erwarten lassen, dass das Mikrobiom verändert wird. Überrascht hat uns jedoch das Ausmass der Modifikationen. Interessant bei unserer Studie ist zudem, dass im Durchschnitt die Teilnehmerinnen mit MUO besser auf die Nahrungsergänzung reagiert haben als die Teilnehmerinnen mit MHO. Das zeigt sich besonders beim Blutdruck und bei der Gewichtsabnahme.

Dr. phil. nat. Peter Joller
Klinische Immunologie FAMH
Spitzackerstrasse 8
8057 Zürich
E-Mail: medsciences@gmx.net

Interessenlage: Die Studie wurde von der Bio-Strath AG unterstützt. H. Joller keine Interessenkonflikte, P. Joller finanzielle Unterstützung für Beraterstätigkeit bei Bio-Strath AG. S. Cabaset Angestellte, wissenschaftliche Mitarbeiterin bei Bio-Strath AG.

Literatur

1. LeBlanc JG et al.: Bacteria as vitamin suppliers to their host: a gut microbiota perspective. *Curr Opin Biotechnol.* 2013;24(2):160-168.
2. Clarke G et al.: Minireview: Gut microbiota: the neglected endocrine organ. *Mol Endocrinol.* 2014;28(8):1221-1238.
3. Amorim Franco TM et al.: Bacterial Branched-Chain Amino Acid Biosynthesis: Structures, Mechanisms, and Drugability. *Biochemistry.* 2017;56(44):5849-5865.
4. O'Donnell MP et al.: A neurotransmitter produced by gut bacteria modulates host sensory behaviour. *Nature.* 2020;583(7816):415-420.
5. Rowland I et al.: Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *Eur J Nutr.* 2018;57(1):1-24.
6. Cheng HY et al.: Interactions Between the Gut Microbiota and the Host Innate Immune Response Against Pathogens. *Front Immunol.* 2019;10:607. Published 2019 Mar 29.
7. Vighi G et al.: Allergy and the gastrointestinal system. *Clin Exp Immunol.* 2008;153 Suppl 1(Suppl 1):3-6.
8. Mayer EA et al.: The Gut and Its Microbiome as Related to Central Nervous System Functioning and Psychological Well-being: Introduction to the Special Issue of Psychosomatic Medicine. *Psychosom Med.* 2017;79(8):844-846.
9. Singhvi N et al.: Interplay of Human Gut Microbiome in Health and Wellness. *Indian J Microbiol.* 2020;60(1):26-36.
10. Martin AM et al.: The Influence of the Gut Microbiome on Host Metabolism Through the Regulation of Gut Hormone Release. *Front Physiol.* 2019;10:428. Published 2019 Apr 16.
11. Greathouse KL et al.: The Gut Microbiome, Obesity, and Weight Control in Women's Reproductive Health. *West J Nurs Res.* 2017;39(8):1094-1119.
12. Castaner O et al.: The Gut Microbiome Profile in Obesity: A Systematic Review. *Int J Endocrinol.* 2018;2018:4095789. Published 2018 Mar 22.
13. Turnbaugh PJ et al.: The effect of diet on the human gut microbiome: a metagenomic analysis in humanized gnotobiotic mice. *Sci Transl Med.* 2009;1(6):6ra14.
14. Alberti KG et al.: Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009;120(16):1640-1645.
15. Smith GI et al.: Metabolically healthy obesity: facts and fantasies. *J Clin Invest.* 2019;129(10):3978-3989.
16. van Vliet-Ostapchouk JV et al.: The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies. *BMC Endocr Disord.* 2014;14:9. Published 2014 Feb 1.
17. Iacobini C et al.: Metabolically healthy versus metabolically unhealthy obesity. *Metabolism.* 2019;92:51-60.
18. Ilett EE et al.: Gut microbiome comparability of fresh-frozen versus stabilized-frozen samples from hospitalized patients using 16S rRNA gene and shotgun metagenomic sequencing. *Sci Rep.* 2019;9(1):13351.
19. Joller P et al.: Influence of a Food Supplement on the Gut Microbiome in Healthy Overweight Women. *Funct Foods Heal Dis.* 2020;10(10):428.
20. David LA et al.: Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature.* 2014;505(7484):559-563.
21. Gorvitovskaia A et al.: Interpreting Prevotella and Bacteroides as biomarkers of diet and lifestyle. *Microbiome.* 2016;4:15.
22. Koliada A et al.: Association between body mass index and Firmicutes/Bacteroidetes ratio in an adult Ukrainian population. *BMC Microbiol.* 2017;17(1):120.
23. Cross KL et al.: Targeted isolation and cultivation of uncultivated bacteria by reverse genomics. *Nat Biotechnol.* 2019;37:1314-1321.
24. Geirnaert A et al.: Butyrate-producing bacteria supplemented in vitro to Crohn's disease patient microbiota increased butyrate production and enhanced intestinal epithelial barrier integrity. *Sci Rep.* 2017;7(1):11450.