

# **Diplomarbeit**

***Adipositas Versuche zur Bewältigung unter der Berücksichtigung von Salacia reticulata***

eingereicht von

**Bernadette Theresia Schober**

Geburtsdatum: 15.07.1984

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Innere Medizin/ Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel

unter der Anleitung von

**Priv. Doz., Dr. med. univ. Andreas Tomaschitz**  
**Assoz. Prof., Priv. Doz., Dr. med. univ. Stefan Pilz, PhD**

Graz, am 10.11.2013

Unterschrift

## **Eidesstattliche Erklärung**

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die in den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

## **Vorwort**

*Um den Anspruch der gendergerechten Formulierung gerecht zu werden, möchte ich hiermit darauf hinweisen, dass im Sinne einer flüssigeren Lesbarkeit auf die gleichzeitige Verwendung weiblicher und männlicher Personenbegriffe verzichtet wird. Ich möchte hiermit ausdrücklich festhalten, dass alle geschlechtsbezogenen Wörter gleichwertig für Frauen und Männer gelten.*

# Danksagungen

Ich möchte mich an dieser Stelle zuallererst sehr herzlich bei meinem Hauptbetreuer, Herrn Priv.Doz. Dr. Andreas Tomaschitz bedanken, der mich bei Fragen zur Diplomarbeit stets rasch weitergeholfen und unterstützt hat. Ein großer Dank gilt auch Herrn Univ.Prof. Dr. Thomas Pieber, der der Änderung der Einschlusskriterien rasch und ohne Zeitverlust zugestimmt hat, sowie meinem Zeitbetreuer Priv.Doz. Dr. Stefan Pilz, der mir vor allem mit aktuellen Arbeiten über das Vitamin D sehr weitergeholfen hat.

Ein riesengroßes Dankeschön gebührt Herrn Hagen Haas und Fr. Dr. med. univ. Vera Horki von der Stoffwechselambulanz, die mich bei der mitunter mühsamen Patientenrekrutierung sehr unterstützt haben. Auch bei meiner Mutter und ihrem Karl möchte ich mich dafür, dass sie mir ebenfalls einige Patienten „vermittelt“ haben, sehr herzlich bedanken.

Ein weiteres riesiges Dankeschön gilt Daniela Klobassa, die mir bei der Auswertung der Ergebnisse und meinem Kampf mit dem SPSS mit Rat und Tat zur Seite gestanden ist.

Ganz besonders bedanken möchte ich bei meiner Mutter, die es mir überhaupt ermöglicht hat, dieses Studium zu absolvieren und mich immer in jeder Hinsicht unterstützt und mir den Rücken gestärkt hat. Auch meinem leider verstorbenen Vater, dessen früher Tod für mich ausschlaggebend war, das Medizinstudium zu wählen, möchte ich mich meinen innigen Dank aussprechen.

Ein besonderer Dank gilt meiner besten Freundin Anna für all die kleinen und großen gemeinsamen Abenteuer die unsere Studienzeit zu einem unvergesslichen Erlebnis machten und dafür dass sie mit mir durch dick und dünn gegangen ist.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meinem Freund Jürgen dafür bedanken, dass er immer für mich da ist, meine Höhen und Tiefen im Laufe der letzten Studienjahre ertragen hat und mich immer wieder motiviert und aufbaut, aber wenn nötig auch ablenkt.

## Zusammenfassung

### Hintergrund

Adipositas und Folgeerkrankungen zählen in der westlichen Welt zu den größten Gesundheitsproblemen. Die positiven Effekte der Salacia reticulata Wurzel auf den Blutzuckerspiegel, den Fettstoffwechsel und die Regulation des Körpergewichts wurden bei Mäusen und Ratten mehrfach beschrieben. Es existieren jedoch nur vereinzelt Humanstudien und die Kombination mit Vitamin D3, wie sie in Exadipin® vorkommt, ist bisher wissenschaftlich noch nicht untersucht.

**Fragestellung:** „*Welchen Einfluss hat Exadipin® auf den Stoffwechsel und das Körpergewicht von adipösen erwachsenen Patienten?*“

### Material und Methoden

Es handelt sich um eine prospektive, klinisch kontrollierte, randomisierte, einfachblinde, Placebo-kontrollierte, monozentrische Pilotstudie mit 17 PatientInnen mit einer Dauer von 12 Wochen. Die Patienten wurden in zwei Gruppen eingeteilt. Am Beginn und am Ende der Studie wurden das Körpergewicht, der HbA1c Wert, die Triglyceride, der LDL/HDL Quotient, das GGT und das CRP gemessen. Am Ende der Studie erfolgte die Abgabe eines Fragebogens bezüglich der Einhaltung der Ernährungs- und Bewegungsempfehlungen.

### Ergebnisse

Es konnten keine signifikanten Veränderungen des Körpergewichts und der anderen Variablen festgestellt werden, was jedoch auch in der sehr niedrigen Fallzahl begründet sein könnte.

### Schlussfolgerung

Um einen positiven Effekt von Exadipin® nachweisen oder ausschließen zu können, sind weitere Untersuchungen mit einer höheren Fallzahl nötig.

## Abstract

### Background

Obesity and related complications are major health issues in the industrialized world. The positive effects of *Salacia reticulata* on blood glucose, fat metabolism and body weight regulation have been described in many publications with mice and rats. But there are only a few studies in humans, and the combination with Vitamin D, as it is existing in Exadipin®, has not been investigated so far.

**Question:** „Does Exadipin ® influence metabolism and body weight in obese adults?“

### Materials and Methods

The prospective, randomized, placebo controlled, single blind, monocenter pilot study included 17 patients. The patients were separated into two groups. Body weight, HbA1c, Triglycerides, LDL/HDL quotient, GGT and CRP were measured at the beginning and the end of the study after 12 weeks.

### Results

No significant changes of body weight, HbA1c, Triglycerides, LDL/HDL quotient, GGT and CRP have been seen between the treatment group taking Exadipin and the placebo group. We however suggest that the rather low sample size resulted in insufficient power to detect effects of Exadipin.

### Conclusion

Further studies in humans are needed to evaluate potentially beneficial effects of Exadipin® on body weight and metabolic parameters.

# Inhaltsverzeichnis

Diplomarbeit.....	1
Eidesstattliche Erklärung.....	2
Vorwort.....	3
Danksagungen.....	4
Zusammenfassung.....	5
Hintergrund.....	5
Abstract.....	6
Glossar und Abkürzungen.....	11
1 Hintergrund [55].....	1
1.1 Bedeutung/ Erkenntnisse.....	1
1.2 Neuigkeitswert.....	1
1.3 Fragestellung.....	2
1.4 Hypothesen.....	2
2 Einleitung.....	3
2.1 Adipositas.....	3
2.1.1 Definition von Adipositas.....	3
2.1.2 Epidemiologie von Adipositas.....	4
2.1.3 Ätiologie von Adipositas.....	4
2.1.3.1 Genetische Faktoren.....	5
2.1.3.2 Ernährung und Essverhalten.....	6
2.1.3.3 „Frustesser“ und Essen als Sucht .....	7
2.1.3.4 Bewegungsmangel.....	7
2.1.3.5 Hormonelle Ursachen der Adipositasentstehung.....	8
2.1.3.6 Iatrogene Ursachen der Adipositasentstehung.....	8
2.2 Probleme und Komplikationen von Adipositas.....	8
2.2.1 Komorbiditäten von Adipositas:[2][74].....	9
2.2.2 Adipositas als Teil des Metabolisches Syndroms.....	11
2.2.3 Adipositas und die Entwicklung einer Insulinresistenz.....	12

2.2.4 Adipositas und LDL Resistenz.....	12
2.3 Körpergewichtsregulation.....	13
2.3.1 Energieverbrauch und Sättigungsregulation.....	13
2.4 Das Fettgewebe als eigenständiges „Organ“.....	14
2.4.1 Leptin und dessen Rolle in der Adipositasgenese.....	14
2.4.2 Adiponektin.....	15
2.4.3 Die Rolle der Fettverteilung.....	16
2.5 Möglichkeiten zur Gewichtsreduktion.....	17
2.5.1 Reduktion der Kalorienzufuhr durch Änderung der Ernährungsgewohnheiten	18
2.5.2 Steigerung des Energieverbrauchs durch mehr Bewegung.....	19
2.5.3 Medikamentöse Therapie.....	21
2.5.3.1 Orlistat.....	22
2.5.4 Chirurgische Therapie[10][11][12].....	23
2.5.4.1 Indikationen und Voraussetzungen zur chirurgischen Therapie:.....	23
2.5.4.2 Evaluation und Diagnostik.....	24
2.5.4.3 Kontraindikationen.....	24
2.5.4.4 Outcome [12][13][14].....	25
2.5.4.5 Komplikationen und Risiken .....	25
2.6 Salacia reticulata als Option in der Adipositas therapie.....	26
2.6.1. Allgemeines über Salacia reticulata.....	26
2.6.2 Die phytochemischen Komponenten von Salacia reticulata.....	27
2.6.3 Wirkungen von Salacia reticulata.....	27
2.7 Vitamin D.....	30
2.7.1 Vitamin D Stoffwechsel – Synthese und Aktivierung[24].....	30
2.7.2 Wirkungen von Vitamin D.....	31
2.7.3 Vitamin D (Mangel) und Adipositas.....	31
2.7.4 Vitamin D Bedarf.....	33
2.7.5 Vitamin D Mangel.....	33
2.7.5.1 Ursachen für Vitamin D Mangel.....	33
2.7.5.2 Interaktion von Vitamin D Mangel mit kardiovaskulären Risikofaktoren:[27].....	34
2.7.5.3 Diagnostik von Vitamin D Mangel .....	34
2.7.4 Vitamin D Quellen in der Nahrung.....	34

2.7.5 Substitution .....	34
2.8 Exadipin®.....	35
2.8.1 Auszug aus der Gebrauchsinformation:[44].....	35
2.8.2 Inhaltsstoffe von Exadipin®.....	37
3 Methodik [55].....	39
3.1 Studiendesign.....	39
3.2 Population.....	39
3.2.1 Einschlusskriterien.....	39
3.1.2 Ausschlusskriterien.....	39
3.3 Ablauf.....	39
3.4 Patientenrekrutierung.....	40
3.5 Statistische Methoden und Auswertung.....	41
3.5.1 Fallzahlberechnung:.....	41
3.5.2 Datenmanagement.....	41
3.5.3 Auswertung.....	41
3.6 Sicherheitsparameter und Patientensicherheit.....	42
3.6.1 Ethische Aspekte.....	42
3.6.2 Datenschutz.....	43
4 Ergebnisse.....	44
4.1 Deskriptive Statistik.....	44
4.2 Unterschiede zwischen den Gruppen.....	46
4.3 Unterschiede innerhalb der Gruppen .....	48
4.4 Unterschiede zwischen den Patienten .....	50
5 Diskussion.....	54
5.1 Interpretation der Ergebnisse.....	54
5.1.1 Deskriptive Statistik.....	54
5.1.1.1 Gruppe 1 (Verum).....	54
5.1.1.2 Gruppe 2 (Placebo).....	54
5.1.2 Unterschiede zwischen den Gruppen.....	55

5.1.3 Unterschiede zwischen den Patienten innerhalb einer Gruppe .....	55
5.2 Mögliche Erklärungsmodelle.....	56
5.2.1 Geringe Fallzahl.....	56
5.2.2 Inhomogener Einschlusszeitpunkt.....	56
5.2.3 Mangelnde Compliance.....	56
5.3 Schlussfolgerungen.....	57
5.3.1 Änderungsvorschläge für eine eventuelle Folgestudie.....	57
5.4 Meine persönliche Sicht zum Thema Gewichtsreduktion.....	58
6 Anhang.....	59
6.1 Patienteninformation und Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der klinischen Studie.....	59
6.2 Lifestyle-Anweisungen zur Exadipin-Pilotstudie.....	67

## Glossar und Abkürzungen

AR	Aldose Reduktase
BMI	Body Mass Index
BMR	Basale Stoffwechselaktivität (basal metabolic rate)
DIT	nahrungsabhängige Thermogenese (diet induced thermogenesis)
EC	Epikatechin
ECG	Epikatechingallat
FBP	Fruktose-1,6-Bisphosphatase
GDPH	Glycerolphosphatdihydrogenase
HSL	High sensitiv Lipase
IE	Internationale Einheiten
IU	International Units
LPL	Lipoproteinlipase
MET	Metabolisches Äquivalent
PL	Pankreaslipase
PPAR $\alpha$	Peroxisom Proliferator aktivierter Rezeptor alpha
PTH	Parathormon
RDA	empfohlene Tagesdosis (Recommended Daily Allowance)
TEE	Gesamtenergieverbrauch (Total Energy Expenditure)
VAT	Viszerales Fettgewebe (visceral adipose tissue)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Association)
WHR	Waist to hip ratio

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: BMI Grenzwerte und Einteilung von Adipositas bei Erwachsenen.....	4
Tabelle 2: Hormonwirkung auf die Leptinsynthese (modifiziert nach Eugen J. Verspohl)...	15
Tabelle 3: Exadipin® Inhaltsstoffe.....	37
Tabelle 4: Deskriptive Statistik Gruppe 1.....	44
Tabelle 5: Deskriptive Statistik Gruppe 2.....	45
Tabelle 6: Geschlechterverteilung.....	46
Tabelle 7: Einfaktorielle ANOVA Analyse der einzelnen Variablen.....	47
Tabelle 8: Mann-Whitney-U Test.....	48
Tabelle 9: Test bei gepaarten Stichproben- Gruppe 1.....	49
Tabelle 10: Test bei gepaarten Stichproben-Gruppe 2.....	49
Tabelle 11: Wilcoxontest Gruppe 1.....	49
Tabelle 12: Wilcoxontest Gruppe 2.....	50

# Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Multifaktorielles Genesemodell.....	5
<b>Abbildung 2:</b> "Ernährungssünden".....	6
<b>Abbildung 3:</b> Life Style Modifikationen.....	17
<b>Abbildung 4:</b> Der JoJo Effekt.....	19
<b>Abbildung 5:</b> Salacia Pflanze.....	26
<b>Abbildung 6:</b> Gewichtsvergleich Gruppe 1.....	50
<b>Abbildung 7:</b> Gewichtsvergleich Gruppe 2.....	51
<b>Abbildung 8:</b> BMI Vergleich Gruppe 1.....	51
<b>Abbildung 9:</b> BMI Vergleich Gruppe 2.....	52
<b>Abbildung 10:</b> HbA1c Vergleich Gruppe 1.....	52
<b>Abbildung 11:</b> HbA1c Vergleich Gruppe 2.....	53

# 1 Hintergrund [55]

Bisherigen Tierstudien (bei Ratten und Mäusen) zufolge könnte der Wirkmechanismus von *Salacia reticulata* eine Unterdrückung der Glukoseaufnahme im Darm und eine dadurch bedingte Verringerung des Blutzuckerspiegels, eine Regulation der Insulinausschüttung mit dem selben Effekt, oder eine Kombination aus verschiedenen Angriffspunkten im Stoffwechselgeschehen sein.[45][46][47] Ebenso wird ein positiver Einfluss auf den Fettstoffwechsel, eine Verringerung der Diabetesinzidenz und des Diabetesrisikos sowie in Folge dessen ein Einfluss auf die Häufigkeit des metabolischen Syndroms erwartet. [21] [48][16][49][50 ][51][20][52] Positive Effekte zeigen sich auch in der Verringerung/Regulierung des Körpergewichts. Interventionsstudien bei Menschen sind noch ausständig.

## 1.1 Bedeutung/ Erkenntnisse

Die Folgen von Übergewicht wie Diabetes und metabolisches Syndrom verursachen jährlich enorme teils vermeidbare Kosten für das Gesundheitssystem.

Mit einem natürlichen Mittel und ohne relevante Nebenwirkungen könnte ein positiver Einfluss auf die Stoffwechselsituation bei Übergewichtigen erzielt werden. Dadurch könnten die direkten Kosten und indirekten Folgekosten der Behandlung dieser Erkrankung gesenkt, sowie die Lebensqualität der Patienten erhöht werden.

## 1.2 Neuigkeitswert

Die Effekte der *Salacia reticulata* Wurzel wurden bei Mäusen und Ratten vielfach beschrieben. Bei Menschen gibt es nur wenige Studien und die Kombination mit Vitamin D3, wie sie in Exadipin® vorkommt, wurde bisher bei Menschen noch nicht untersucht.

Die durch diese Forschung hervorgebrachten Ergebnisse wären ein weiterer Schritt,

naturheilkundliche Präparate im Sinne einer Evidenz basierten Medizin bedenkenlos für verschiedenste Formen von Krankheiten und Dysfunktionen einzusetzen oder als nicht wirksam zu entlarven und abzulehnen bzw. für andere Fragestellungen neu zu untersuchen.

### **1.3 Fragestellung**

Welchen Einfluss hat Exadipin® auf den Stoffwechsel und das Körpergewicht von adipösen erwachsenen Patienten?

### **1.4 Hypothesen**

**Nullhypothese:** Exadipin® hat keinen Einfluss auf die genannten Variablen

**Alternativhypothese:** Durch die oben genannten Erklärungsmodelle bewirkt Exadipin® eine signifikante Gewichtsreduktion, hat einen senkenden Einfluss auf das HbA1c, auf die Triglyceride im Blut sowie auf den LDL/HDL Quotienten.

## 2 Einleitung

### 2.1 Adipositas

Übergewicht und Adipositas zählen zu den sogenannten „Wohlstandserkrankungen“ und werden unserer westlichen Gesellschaft zunehmend zu einem gesundheitlichen als auch volkswirtschaftlichen Problem. Man spricht sogar schon von einer drohenden globalen Adipositaspandemie. Diese besorgniserregende Entwicklung ist u.a. auf die Änderung des Lebensstils in den vergangenen Jahrzehnten zurückzuführen.[58] Problematisch ist, dass sich die mit einer Adipositas assoziierten Beschwerden und Folgeerkrankungen meist erst verzögert manifestieren und daher für viele Betroffene keine unmittelbare Motivation zum Handeln, also zur Gewichtsreduktion, besteht.[56]

#### 2.1.1 Definition von Adipositas

Als Adipositas bezeichnet man das übermäßige Vorhandensein von Körperfett oder schlichtweg „krankhaftes“ Übergewicht durch eine abnorme oder exzessive Fettakkumulation, die mit einem Gesundheitsrisiko einhergehen kann. Dabei kommt es zu einer Vermehrung des Körperfetts als Energiespeicher, während sich die Protein- und Kohlenhydratspeicher nur geringgradig verändern. [56] [57] [1]

Die in der folgenden Tabelle (Tabelle 1) aufgelistete Körpergewichtseinteilung der WHO erfolgt nach dem Body Mass Index ( $BMI = \text{Körpergewicht} / \text{Körpergröße in m}^2$ ). Sie basiert unter anderem auf den Ergebnissen der Framingham-Studie (1983), in der die kardiovaskulären Mortalität und Morbidität ab einem BMI von  $24,4\text{kg/m}^2$  merklich zunehmen.[1]

Diese BMI orientierte Einteilung hat den Nachteil dass sie die Fettverteilung und die Körperzusammensetzung und auch alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede nicht berücksichtigt, ist dafür aber sehr einfach bestimmbar und gut vergleichbar.

Kategorie (nach WHO)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )
Untergewicht	<18,5
Normalgewicht	18,5-24,9
Übergewicht (= Präadipositas)	25-29.9
Adipositas Grad I	30-34,9
Adipositas Grad II	35-39.9
Adipositas Grad III (=Adipositas permagna)	> 40

*Tabelle 1: BMI Grenzwerte und Einteilung von Adipositas bei Erwachsenen*

### **2.1.2 Epidemiologie von Adipositas**

Laut WHO leben weltweit über 300 Millionen Menschen mit Adipositas.

In Österreich sind laut Gesundheitsbefragung 2006/07 rund 14% der Gesamtbevölkerung von Adipositas betroffen; übergewichtig sind sogar rund 45% der Männer und 30% der Frauen. Die Tendenz ist weiterhin steigend. Auffällig ist, dass im Osten Österreichs mehr Menschen betroffen sind als in den westlichen Bundesländern Tirol und Vorarlberg. [59]

Diese regionalen Unterschiede im Gewichtsverhalten können durch die ebenfalls festgestellten regionalen Unterschiede im Bewegungsverhalten erklärt werden. So bewegen sich Männer und Frauen in den östlichen Bundesländern Wien, Niederösterreich und Burgenland deutlich weniger als in den westlichen Bundesländern. Dies ist zum Teil auf natürliche geografische Umweltunterschiede und zum Teil auf soziokulturelle Faktoren zurückzuführen.[9]

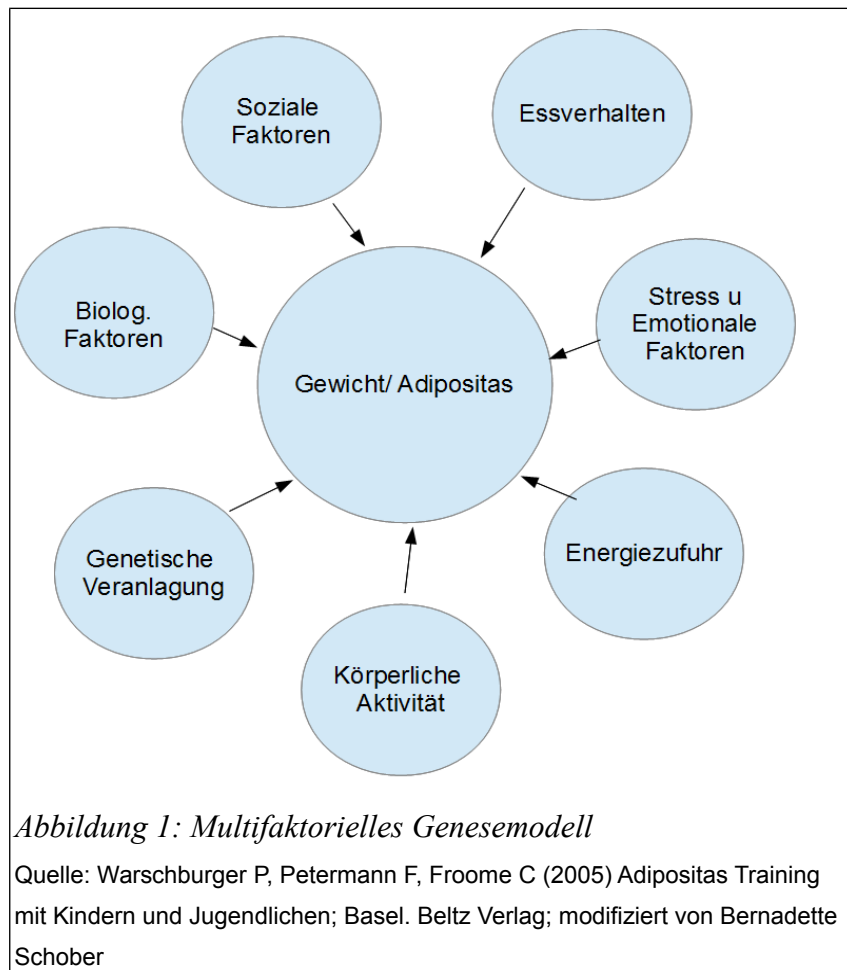
### **2.1.3 Ätiologie von Adipositas**

Krankhaftes Übergewicht ist die Folge eines längerfristigen Missverhältnisses von Energiezufuhr und Verbrauch und der dadurch bedingten Speicherung der überflüssigen Energie in körperliche Fettzellen.[31][69]

Die Ursache für die Entstehung und stetige Zunahme der Adipositas liegt vor allem im Lebensstil der westlichen Welt. Einerseits wird durch die zumeist sitzenden Tätigkeiten und die Technisierung im Beruf wesentlich weniger Energie verbraucht, auf der anderen Seite wird meist durch hyperkalorische Nahrung zu viel Energie aufgenommen. Aus diesem Ungleichgewicht im Energiehaushalt entsteht schließlich ein immer schwerer zu

durchbrechender Teufelskreis.

Insgesamt ist die Entstehung der Adipositas multifaktoriell. (Abbildung 1)



### 2.1.3.1 Genetische Faktoren

Das Risiko für Adipositas ist für Kinder, wenn beide Elternteile betroffen sind, 13-fach erhöht. In Zwillingsstudien zeigte sich, dass die Adoptivkinder keine Korrelation zum Körpergewicht ihrer Adoptiveltern, wohl aber zu dem ihrer leiblichen Eltern haben.

Lediglich die Prädisposition zur Entstehung von Adipositas und nicht die Adipositas als solche wird daher vererbt und die genetische Konstellation stellt nur einen kausalen Faktor von vielen in der multifaktoriellen Genese der Adipositas dar. Man geht heute davon aus, dass die Erblichkeit des BMI in etwa gleich hoch ist, wie die der Körpergröße. [67][68]

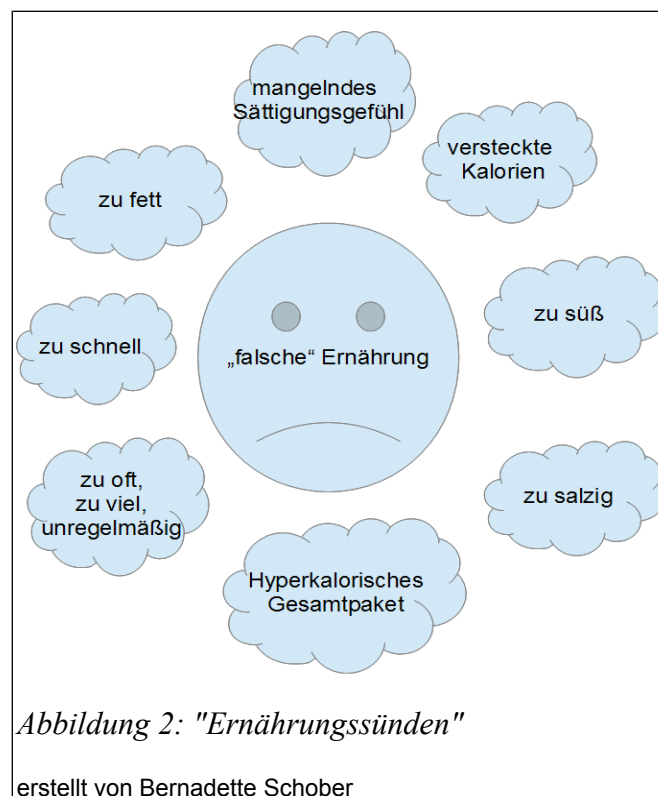
Die Genetik spielt in der individuell unterschiedlichen Metabolisierung von Nährstoffen eine wesentliche Rolle. Das bedeutet, dass mitunter Schlanke genauso viel essen wie Übergewichtige die mit Nährstoffen ökonomischer umgehen, also sog. bessere

„Futterverwerter“ sind. [64] Dieser Mechanismus der „guten Futterverwertung“ ist evolutionsgeschichtlich durchaus ein Vorteil, da Menschen früher in der Altsteinzeit als Jäger und Sammler ständig wechselnden Perioden von Hunger gefolgt von einem reichlichen Nahrungsangebot ausgesetzt waren. Daher setzte sich der „thrifty“, der geizige bzw. effiziente Genotyp durch, der durch die Fähigkeit in Phasen mit ausreichendem Nahrungsangebot am effektivsten Kalorien im Fettgewebe zu speichern den größten Evolutionsvorteil hatte. [65][66]

### 2.1.3.2 Ernährung und Essverhalten

Der Ernährung und dem Essverhalten kommt eine sehr wesentliche Rolle in der Entstehung der Adipositas zu. Das Hauptproblem ist die über einen längeren Zeitraum überhöhte Energiezufuhr.

In Abbildung 2 sind die wichtigsten „Ernährungsünden“ dargestellt.



Problematisch ist vor allem, dass es sich meist nicht lediglich um eine isolierte „schlechte“ Gewohnheit handelt, sondern dass zu oft, zu viel, zu schnell, zu fett, zu süß und zu salzig

gleichermaßen gegessen wird. Man kann all die genannten „Ernährungsünden“ mit dem Begriff „Fast Food“ zusammenfassen. Die ursprüngliche Esskultur geht immer mehr verloren und macht dem Fast Food Platz, welches oft bereits auf dem täglichen Speiseplan steht.

Die überall präsente und teils aggressive Werbung für diverse Nahrungs- und Genussmittel, trägt sicher einen wesentlichen Teil zum zunehmend schlechter werdenden Essverhalten bei. Denn beworben werden in aller Regel nicht die gesunden, wenig verarbeiteten Grundnahrungsmittel, sondern vielmehr hochverarbeitete und meist hochkalorische Produkte. Vor allem für Kinder und Jugendliche ist es bei fehlender Vorbildwirkung sehr schwer, sich den Verführungen zu entziehen.

### **2.1.3.3 „Frustesser“ und Essen als Sucht**

Soziale oder psychische Konflikte führen als Kompensationsmechanismus und Trost oft zu regelrechten Essattacken.

Ein nicht zu vernachlässigender Faktor ist, dass es sich bei Adipositas auch um eine Suchterkrankung handelt.

WHO Definition von Sucht: *„Sucht ist eine Gruppe von Verhaltens-, kognitiven und körperlichen Phänomenen, die sich nach wiederholtem Substanzgebrauch entwickeln. Typischerweise besteht ein starker Wunsch, die Substanz einzunehmen, Schwierigkeiten den Konsum zu kontrollieren und anhaltender Substanzgebrauch trotz schädlicher Folgen.“*[62]

Bei dieser Sucht ist es im Vergleich zu anderen Suchterkrankungen wohl noch schwerer, von der „Droge“ loszukommen, zumal es sich beim Essen um ein lebensnotwendiges Bedürfnis handelt und wir zudem ständig der Werbung für diverse meist ungesunde Nahrung und Genussmittel ausgesetzt sind.

### **2.1.3.4 Bewegungsmangel**

Bewegungsmangel ist neben Überernährung und Genetik die dritte wesentliche Säule in der Adipositasentwicklung. Laut WHO sind zwei Drittel der Erwachsenenpopulation der EU unzureichend körperlich aktiv.[70] Problematisch ist vor allem, dass auch immer mehr

Kinder und Jugendliche zu wenig Bewegung machen und damit der Grundstein für die Entstehung der Adipositas gelegt wird. Auch hier besteht ein Teufelskreis im Zusammenhang mit Übergewicht und mangelnder Bewegung. Denn übergewichtigen Menschen fällt es häufig schwerer sich zu bewegen. Dies wäre jedoch ein essentieller Beitrag zur Gewichtsreduktion. Daraus resultiert häufig eine weitere Gewichtszunahme, welche wiederum die Bewegung noch weiter erschwert. Allerdings ist Bewegungsmangel allein nicht ausreichend um eine Gewichtszunahme hervorzurufen. Diese entsteht erst wenn die Energiezufuhr nicht an das geringe(re) Aktivitätsniveau angepasst wird. [70]

#### **2.1.3.5 Hormonelle Ursachen der Adipositasentstehung**

- Hypothyreose
- Cushing Syndrom
- Mutation am Leptin Gen

Auf die sehr komplexe hormonellen Regulation des Fettgewebes wird später noch genauer eingegangen.

#### **2.1.3.6 Iatrogene Ursachen der Adipositasentstehung**

Auch diverse Arzneimittel können durch ihre Nebeneffekte zu einer verstärkten Gewichtszunahme führen, darunter:

- Insulin
- atypische Neuroleptika
- Antidepressiva
- Lithium

## 2.2 Probleme und Komplikationen von Adipositas

Adipositas in Kombination mit Bewegungsmangel ist ein starker Risikofaktor für eine große Anzahl an Erkrankungen. Diese gesundheitlichen Probleme führen bereits jetzt und in Zukunft wohl noch stärker zu hohen Kosten im Gesundheitssystem. Auch für die gesamte Volkswirtschaft stellt Adipositas mit ihren Komorbiditäten durch verminderte Erwerbsfähigkeit und immer frühere Invalidität ein zunehmendes Problem dar. Gegenwärtig betragen die direkten Ausgaben des Gesundheitssystems für Adipositas und Übergewicht bis zu 6% der Gesamtausgaben für das Gesundheitssystem. Die indirekten Folgekosten durch Krankheit, Arbeitsunfähigkeit, Frühpension oder vorzeitigen Tod sind mindestens doppelt so hoch.[72 ][73]

### 2.2.1 Komorbiditäten von Adipositas:[2][74]

#### ➤ endokrin

- Diabetes mellitus Typ 2 (ab einem BMI von  $\geq 35$  ist das Risiko an DM Typ 2 zu erkranken 20fach erhöht)
- Gicht
- Infertilität und Hypogonadismus
- Pubertas praecox
- Polyzystisches Ovarsyndrom
- Schwangerschaftskomplikationen

#### ➤ kardiovaskulär

- Hyperlipidämie und Dyslipidämie
- Hypertonie
- Koagulopathie
- chronische Entzündung
- Endothelfunktionsstörungen

- ◆ Artherosklerose
- ◆ Koronare Herzkrankheit
- ◆ Schlaganfall
- **gastrointestinal**
  - Fettleber
  - Gallensteine
  - Refluxerkrankung
- **pulmologisch**
  - Schlafapnoe
  - Asthma
  - Belastungsdyspnoe
- **renal**
  - Glomerulosklerose
- **muskuloskeletal**
  - frühzeitige Gelenksabnützung durch Fehl- und Überbelastung (vor allem Kniegelenk)
  - Spreizfüße
  - Genu valgum
  - Wundheilungsstörungen
  - Rückenschmerzen
- **psychosozial**
  - vermindertes Selbstwertgefühl
  - sozialer Rückzug
  - Ausgrenzung (beruflich und sozial)
- **neurologisch und psychiatrisch** [3]

- Depression
- Aufmerksamkeitsdefizit – Lernstörungen
- Verhaltensauffälligkeiten
- **Erhöhtes Krebsrisiko**
  - vor allem für Cervix-, Ovar-, Endometrium-, Colon-, Mamma- und Prostatakarzinome

### **2.2.2 Adipositas als Teil des Metabolisches Syndroms**

Das metabolische Syndrom stellt ein zunehmendes Gesundheitsproblem in unserer Wohlstandsgesellschaft dar und geht mit einem deutlich erhöhten Risiko für die Entstehung einer Herz-Kreislaufkrankung einher.[75]

Nach den Kriterien der IDF (International Diabetes Federation) wird das metabolische Syndrom folgendermaßen definiert: [76]

- Vorliegen einer stammbetonten Adipositas (Taillenumfang von Frauen  $\geq 80$  cm; Taillenumfang von Männern  $\geq 94$  cm) plus mindestens zwei der folgenden Risikofaktoren:
  - Nüchternblutzuckerwerte von  $> 100$ mg/dL oder ein diagnostizierter Diabetes mellitus
  - erhöhte Triglyceridwerte ( $>150$  mg/dL) oder eine bereits eingeleitete Therapie zur Senkung der Triglyceride
  - niedriges HDL-Cholesterin ( $<40$ mg/dL bei Männern und  $<50$ mg/dl bei Frauen) oder eine bereits eingeleitete Therapie zur Erhöhung des HDL
  - Hypertonie (ab  $>130$ mmHg systolisch und  $>85$ mmHg diastolisch) oder bereits behandelte Hypertonie (IDF 2012)

Wie aus diesen Definitionskriterien hervorgeht, ist Adipositas nicht nur ein Teil des metabolischen Syndroms, sondern auch ein Trigger für die weiteren Erkrankungen. Die Rezeptorresistenz von Insulin, LDL Erhöhung und Störungen des Leptinstoffwechsels bilden die pathophysiologische Grundlage des metabolischen Syndroms.

### **2.2.3 Adipositas und die Entwicklung einer Insulinresistenz**

Die Insulinresistenz geht der Manifestation des Diabetes mellitus Typ 2 oft um Jahre voraus und ist ein komplexes metabolisches Erkrankungsbild, dass neben vielen unterschiedlichen Faktoren vor allem durch genetische Veranlagung, Bewegungsmangel und Überernährung entsteht.

Eine Insulinresistenz entsteht bei ständig erhöhter Insulinsekretion und in weiterer Folge durch eine Down Regulation der Insulinrezeptoren an den Erfolgsorganen wie Muskel oder Leberzellen. Diese Rezeptorunempfindlichkeit führt wiederum zu einem erhöhten Insulinbedarf und setzt einen circulus vitiosus zwischen gesteigerter Insulinfreisetzung, Insulinrezeptor Down Regulation und Insulinresistenz in Gang. Daraus folgt, dass immer weniger Glukose in die Zelle gelangt und die Insulin produzierenden Zellen des Pankreas „ermüden“ und geschädigt werden. Letztlich folgt zuerst eine Hyperglykämie und später ein manifester Diabetes mellitus Typ 2. [66][60]

Die Art und Menge der Nahrungsaufnahme wirken unmittelbar auf den durch Insulin gesteuerten Glukosestoffwechsel. Insulin wird in den pankreatischen Betazellen synthetisiert. Die Sekretion wird neben anderen Nährstoffen hauptsächlich durch Glukose hervorgerufen. Allerdings spielen auch die Adipozyten eine entscheidende Rolle im Glukosestoffwechsel indem sie Substanzen wie TNF- $\alpha$  sezernieren. [7]

Von den verschiedenen Fettdepots korreliert das viszerale Fett am besten mit der Insulinsensitivität in Tiermodellen. Die Insulinwirkung ist durch viszerale Adipositas stark beeinträchtigt, während die Reduktion von viszeralem Fett die Entwicklung von Insulinresistenz und Glukoseintoleranz verringert.[16]

### **2.2.4 Adipositas und LDL Resistenz**

Nach einem ähnlichen Prinzip wie bei der Entwicklung der Insulinresistenz führt auch ein Überangebot von LDL zu einer Down Regulation der entsprechenden Rezeptoren. Daraus folgt, dass LDL nur noch unzureichend aus dem Blut entfernt wird und die LDL Werte im Serum ansteigen.

## 2.3 Körpergewichtsregulation

Die physiologische Regulation des Körpergewichts ist komplex und beinhaltet aminostatische und glukostatische Kontrollen des Essens, metabolische Aufspaltung, Einfluss des sympathischen Nervensystems, Signale des Fettgewebes sowie zusätzlich Gewohnheitseinflüsse. Weiters beeinflussen auch die Genetik, Umwelt- und psychosoziale Faktoren diese Regulationsprozesse.

Der Energiehaushalt ist stark von der Nahrungsaufnahme und dem Energieverbrauch, sowie der Fähigkeit Nährstoffe in Oxydations- und Speicher Pathways zu trennen abhängig.[31]

### 2.3.1 Energieverbrauch und Sättigungsregulation

Die Kontrolle der Nahrungsaufnahme ist sehr komplex und erfolgt über kurzzeitige und langzeitige Pathways durch periphere (intestinal) und zentrale (Gehirn) Mechanismen. Eine Reduktion des postprandialen Glukoseanstiegs und der damit verbundenen Insulinantwort unterdrückt Hunger.

Es gibt drei wesentliche Einflussfaktoren, die den Gesamtenergieverbrauch (TEE) des Menschen beeinflussen:

- basale Stoffwechselaktivität (BMR) (diese hat mit 60-70% de höchsten Einfluss bei sitzenden Menschen)
- nahrungsabhängige Thermogenese (DIT) (→ 10%)
- körperliche Aktivität.

Die basale Stoffwechselaktivität ist zu über 80% von der fettfreien Körpermasse abhängig.  
[31]

Die Sättigungsregulierung erfolgt zwischen Magen, Gehirn und Fettgewebe über den Hypothalamus und wird durch zahlreiche Neurotransmitter und Hormone beeinflusst. Wenn diese Regelkreise richtig funktionieren, schwankt die jährliche Energiezufuhr nur minimal. Allerdings kann diese Regulierung durch sensorische und auch kognitive Einflüsse dominiert werden.

Die Sättigung wird bei Magenfüllung durch Dehnungsrezeptoren vermittelt. Auch die

Neurotransmitter Noradrenalin, Serotonin und Cholezystokinin sowie die Hormone Leptin und Insulin wirken anorektisch, während Glucocorticoide, Neuropeptid Y und Galanin die Gewichtszunahme fördern [2]

In den letzten Jahren wurde dem Fettverteilungsmuster mehr Beachtung geschenkt und auch das Fettgewebe selbst als hormonproduzierendes Organ Gegenstand aktueller Forschungsarbeiten.

## **2.4 Das Fettgewebe als eigenständiges „Organ“**

Das Fettgewebe stammt vom Mesenchym ab und ist ein spezieller Bindegewebstyp, der von Kollagenfasern umgeben ist und hauptsächlich aus Adipozyten, die vom autonomen Nervensystem versorgt werden, besteht.

Die Hauptfunktionen des Fettgewebes sind Energiespeicherung und Thermogenese. Die Energiespeicherung (Lipogenese) und Abgabe (Lipolyse) über Triglyceride unterliegt einer hormonellen Kontrolle, vor allem durch Insulin, welches den Zellstoffwechsel zur Lipogenese und Glukoseaufnahme in die Zelle angeregt. [5][7]

Man unterscheidet prinzipiell zwischen dem braunen Baufett, das der Aufrechterhaltung der Thermogenese dient, und dem weißen Speicherfett. Die weißen Adipozyten sind relativ groß und speichern Triglyceride. [7]

In den letzten Jahren waren die endokrinen Funktionen des Fettgewebes von regem Interesse in der Forschung. Es konnten bereits zahlreiche in den Adipozyten sezernierte Substanzen wie TNF $\alpha$ , Angiotensin, Adiponektin, Resistin und Leptin identifiziert werden.

### **2.4.1 Leptin und dessen Rolle in der Adipositasgenese**

Das zytokinähnliche Proteohormon Leptin wird abhängig vom Körperfettanteil einer Person großteils in den Adipozyten gebildet, kann aber auch im Magen produziert werden. Es spielt für die Gewichtsregulation eine entscheidende Rolle, da es das Sättigungsgefühl und den Appetit steuert und durch die Leptinrezeptorstimulierung die Nahrungsaufnahme hemmt.[7][31] Es gehört damit zur Gruppe der anorexigenen Hormone und beeinflusst im

Hypothalamus, wo sich die überwiegende Anzahl der Leptinrezeptoren befinden, die für das Hunger und Sättigungsgefühl verantwortlichen Areale.

Leptin beeinflusst auch das Immunsystem, hemmt die Wirkung von Insulin und Kortisol und hat auch eine Bedeutung für die Fertilität. Durch Fehlen des Gens für die Produktion von Leptin oder durch eine Leptinresistenz verlieren die Betroffenen das Sättigungsgefühl. Es wird immer mehr Fettgewebe akkumuliert, sodass letztlich eine Adipositas entsteht. Bei Mutationen oder vollständigem Fehlen des Leptin Gens ist die Regelung des Hungergefühls schon im Kleinkind- und Säuglingsalter gestört, was bereits in sehr jungem Lebensalter zu einer extremen Adipositas führt.[5][6][7][60] Der Entstehungsmechanismus der Leptinresistenz ist noch nicht zur Gänze geklärt. Es wird eine Transportstörung an der Blut-Hirnschranke, sowie eine Resistenzentwicklung der Rezeptoren durch Down Regulation durch ständig hohe Hormonspiegel, ähnlich wie bei der Entwicklung von Diabetes mellitus Typ 2, vermutet.

Das im Magen produzierte Hormon Ghrelin wirkt appetitanregend und induziert die Nahrungsaufnahme beim Menschen; es ist somit ein wichtiger Gegenspieler von Leptin. Bei adipösen Menschen findet man daher häufig hohe Leptin und niedrige Ghrelin Spiegel vor.[60]

Die folgende Tabelle (Tabelle 2) zeigt die Wirkungen verschiedener Hormone auf die Leptinsynthese.

Hormon	Wirkung auf die Leptinsynthese
Östrogene	↑
Androgene	↓
Insulin	↑
Glukokortikoide	↑
Katecholamine	↓
Schilddrüsenhormone	-/↓

*Tabelle 2: Hormonwirkung auf die Leptinsynthese (modifiziert nach Eugen J. Verspohl)*

### 2.4.2 Adiponektin

Adiponektin ist ein Proteohormon, dass in den Regelkreis der Nahrungsaufnahme

eingreift. Es wird ausschließlich in den Adipozyten gebildet und zirkuliert im Blut. Die Adiponektinspiegel korrelieren direkt mit den HDL-Cholesterinwerten und negativ mit dem BMI, dem HbA1c, den Triglyceridspiegeln und dem Entzündungsparameter CRP, sowie dem Gesamtkörperfett und dem viszeralen Fett. Die positiven Auswirkungen auf den HbA1c Wert werden durch die Insulin sensitive Wirkung, sowie die verminderte hepatische Glukoseproduktion und die erhöhte Glukoseaufnahme in den Skelettmuskel verursacht.

Weiters hat Adiponektin eine antiarteriosklerotische Wirkung.[16]

Die erniedrigten Adiponektinkonzentrationen bei Adipösen stellen einen wichtigen Prognosefaktor für die Entstehung eines Diabetes mellitus Typ 2 dar. Bisher wird Adiponektin nur in der (experimentellen) Diagnostik, nicht jedoch als therapeutischer Parameter verwendet.

### **2.4.3 Die Rolle der Fettverteilung**

Man unterscheidet zwischen subkutanem und viszeralem Fettgewebe. Auch wenn beide Fettdepots metabolisch aktiv sind, ist das viszerale Fettgewebe (VAT) jenes mit den vermutlich für die Pathogenese verschiedener Erkrankungen bedeutenderen Wirkungen. Es wird öfter in Zusammenhang mit der Sekretion von Adipokinen, Mediatoren der Hämostase und Fibrinolyse und Wachstumsfaktoren gebracht. Weiters korreliert das viszerale stärker als das subkutane Fettgewebe mit kardiovaskulären Risikofaktoren wie Hypertonie, Hypertriglyceridämie, erhöhtem Nüchternblutzucker und dem metabolischen Syndrom.[32] Das subkutane Fettgewebe ist hingegen kaum endokrin aktiv. Den Anteil an viszeralem („Bauch“)fett kann man näherungsweise mit Hilfe des Bauchumfanges ermitteln.

Bei Frauen spricht man ab einem Bauchumfang von 88 cm und bei Männern ab 108 cm von einem erhöhten Risiko.[6]

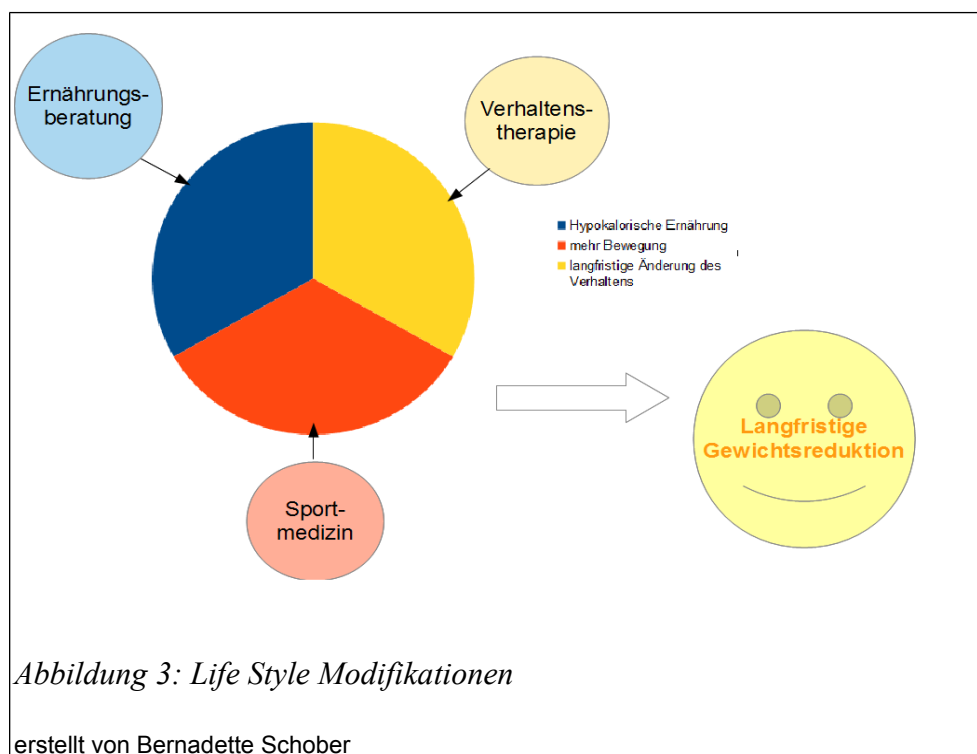
Eine verbesserte Variante zur Risikoabschätzung stellt die Errechnung des Quotienten aus Bauchumfang und Hüftumfang - der sogenannten „**Waist to hip ratio**“ (WHR) dar. Bei Frauen rechnet man ab einem Quotienten von 0,85 und bei Männern ab 1,0 von einem „abdominellen Verteilungsmuster“ und somit einem erhöhten Risiko. Neben dem Bauchumfang und der Art des Fettgewebes spielt auch die Fettverteilung eine große Rolle im Risikoprofil. Hier unterscheidet man zwischen der androiden „Apfelform“ und der

gynoiden „Birnenform“, wobei die androide Form vor allem mit höheren kardiovaskulären und endokrinen Risiken behaftet ist.

## 2.5 Möglichkeiten zur Gewichtsreduktion

Prinzipiell gibt es vier verschiedene Möglichkeiten Gewicht und idealerweise vor allem Fettgewebe zu reduzieren, wobei die beiden ersten auch unter dem Begriff „Life style Modifikationen“ (siehe auch Abbildung 3) zusammengefasst werden.

- Reduktion der Kalorienzufuhr – langfristige Umstellung der Ernährungsgewohnheiten → Verhaltenstherapie, Ernährungsberatung
- Steigerung des Energieverbrauchs durch mehr Bewegung (Sportmedizin)
- Medikamentöse Therapie
- Chirurgische Therapie



Vereinfachend kann man sagen, dass man um Gewicht zu verlieren über einen längeren

Zeitraum eine negative Energiebilanz erzielen muss. Um dieses Ziel zu erzielen ist es notwendig entweder die Kalorienzufuhr zu reduzieren oder sich mehr zu bewegen. Ideal ist eine Kombination beider Maßnahmen.

### **2.5.1 Reduktion der Kalorienzufuhr durch Änderung der Ernährungsgewohnheiten**

Ein erster Schritt ist es, ein detailliertes und lückenloses Ernährungstagebuch über einige „durchschnittliche“ Tage anzulegen, um einen objektiven Überblick über die tatsächliche Nahrungs- und vor allem Kalorienaufnahme zu bekommen. Es sollte auch auf die Getränke geachtet werden, da diese oft versteckte Kalorien beinhalten. Prinzipiell sollte angestrebt werden, vor allem stark fett- und oder zuckerhaltige Nahrungsmittel und Getränke gegen solche mit geringerem Energiegehalt auszutauschen.

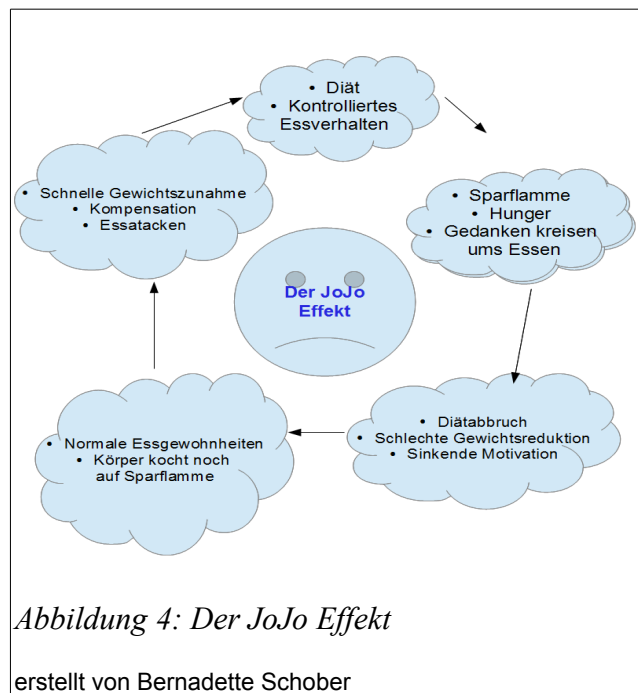
#### **CAVE versteckte Fette und Zucker!!**

Vor allem wenn es darum geht, größere Mengen an Gewicht zu verlieren, ist es unumgänglich ein professionell unterstütztes multimodales Konzept mit Ernährungsberatung und regelmäßigen Erfolgskontrollen unter medizinischer Überwachung zu entwickeln, dass auch über einen längeren Zeitraum durchführbar ist. Die zahlreichen „Wunder“ und Blitzdiäten von denen ständig neue Varianten propagiert werden, sind so gut wie nie langfristig zielführend und oftmals auch durch sehr einseitige Ernährung längerfristig gesundheitsschädlich. In fast jedem Fall enden sie früher oder später im sogenannten Jojo Effekt. (Abbildung 4)

Dieser vielzitierte Jojo Effekt bedeutet, dass man nach erfolgreicher Gewichtsreduktion (meist viel Gewicht in kurzer Zeit), sehr schnell, oft über das Ausgangsgewicht hinaus, wieder zunimmt. Das ist vor allem darauf zurückzuführen, dass unser Körper evolutionsgeschichtlich darauf programmiert ist, Hungerperioden bestmöglich zu überstehen.

Eine Crash Diät bedeutet für den Körper „Alarm“ oder Hungersnot; deshalb entwickeln wir uns in Zeiten geringeren Nahrungsangebots zu wesentlich besseren Nahrungsverwertern und der Körper schaltet auf „Sparflamme“. Dieser Mechanismus bleibt auch in der Zeit nach der Diät bestehen und führt somit zu einer verbesserten Energieaufnahme aus der zugeführten Nahrung, die dann auch kompensatorisch gespeichert wird.

Verhindern kann man diesen Effekt nur durch ein ausgewogenes und langfristiges Ernährungsumstellungsprogramm.



### 2.5.2 Steigerung des Energieverbrauchs durch mehr Bewegung

Der Energiebedarf des Menschen setzt sich aus dem dem Grundumsatz (auch Ruheumsatz) und dem Arbeitsumsatz zusammen.

Der Grundumsatz ist abhängig von Körpermasse (insbesondere der Muskelmasse), Alter, Geschlecht, Tageszeit, der Temperatur, hormonellen und zentralvenösen Einflüssen und liegt bei Männern durchschnittlich bei 8500 kJ pro Tag (rund 2000 kcal) und bei Frauen bei 7000 kJ pro Tag (rund 1600 kcal).

Der um rund 10% geringere Grundumsatz von Frauen ist einerseits auf den relativ höheren Anteil an Fettgewebe und den relativ geringeren Anteil an stoffwechselaktiver Muskelmasse zurückzuführen. Weiters wirken die männlichen Sexualhormone ebenfalls stoffwechselsteigernd.

Eine Erhöhung der Muskelmasse führt zu einer Erhöhung des Grundumsatzes von bis zu 5%. Das sind umgerechnet bei einem Mann pro Woche rund 700 kcal (was rund 3 großen Bier oder eineinhalb Tafeln Milka Schoko pro Woche entspricht).

Der Energie- oder Arbeitsumsatz ist wie der Name schon sagt abhängig von der Art und Intensität der Arbeit bzw. Bewegung und den Umgebungsbedingungen.

Um langfristig abzunehmen oder das Idealgewicht zu halten, kann man durch Kleinigkeiten im Alltag viel erreichen. Das heißt, unabhängig von einem richtigen Trainingsprogramm sollten alle Möglichkeiten genutzt werden Bewegung in den Alltag einzubauen indem man beispielsweise die Treppen statt dem Lift verwendet oder kurze Wege anstatt mit dem Auto zu Fuß oder mit dem Rad zurücklegt.

Laut WHO sollte das moderate (Ausdauer)Training an den meisten Tagen der Woche, das bedeutet mindestens viermal wöchentlich, erfolgen, um einen positiven Effekt auf die Gesundheit zu erzielen. Die gesundheitswirksame Dosis beträgt 150 Minuten (2 ½ Stunden) pro Woche bei mittlerer Intensität. Idealerweise sollte es sich um eine Kombination aus Ausdauer- und muskelkräftigender Bewegung handeln. [9]

Um langfristig sein Idealgewicht zu halten empfiehlt die WHO sich mindestens eine Stunde pro Tag körperlich zu betätigen.[78]

Um den Effekt der Bewegung zu objektivieren wurde der Begriff des MET geschaffen, der im folgenden Zitat beschrieben ist.

*MET: Das Metabolische Äquivalent (MET) vergleicht die Sauerstoffaufnahme in Ruhe mit der Sauerstoffaufnahme bei Belastung. Ein MET entspricht bei einem gesunden Erwachsenen dem Sauerstoffverbrauch von 3,5ml pro Kilogramm Körpergewicht pro Minute. MET beschreibt die Belastung als ein Vielfaches des Ruheumsatzes. Für Zufußgehen ins Büro werden durchschnittlich 3,5 METs veranschlagt, für Radfahren ins Büro bereits 6 METs. Bei diesen Aktivitäten wird demnach das 3,5-fache bzw. das 6-fache des Ruheumsatzes verbraucht. Ein MET entspricht einem Kalorienverbrauch von 1 Kilokalorie pro Kilogramm Körpergewicht pro Stunde. Über MET Angaben kann so auch der kalorische Verbrauch einer Bewegungseinheit abgeschätzt werden. Ein umfassendes Kompendium körperlicher Aktivitäten mit detaillierten MET Angaben ist verfügbar. (Ainsworth et al., 2000)[9]*

Um einen kurzfristigen Gewichtsverlust von 1-3% zu erzielen benötigt man ohne zusätzliche Ernährungsinterventionen ein wöchentliches Bewegungsausmaß von 780-1560 MET Minuten, was beispielsweise einem Nordic Walking- Programm von 4-5 mal pro Woche über je 30-60 Minuten mit mittlerer Intensität (6METs) entspricht. Um einen Gewichtsverlust von mehr als 5% zu erzielen ist es jedenfalls erforderlich, auch, wie

bereits beschrieben, Ernährungsinterventionen durchzuführen.

Um einen deutlichen Gewichtsverlust langfristig beizubehalten sollte ein Energieverbrauch von rund 4 kcal pro Stunde (4 METs) durch Bewegung sichergestellt werden, was beispielsweise durch schnelles Gehen von täglich einer Stunde erreicht werden kann. [9]

Es wird immer wieder beschrieben, dass sich unter regelmäßiger (moderater) Bewegung das Hungergefühl insgesamt reduziert. Eine plausible Erklärung hierfür ist ebenfalls evolutionsbedingt. In Ruhephasen ist der Körper darauf eingestellt die Depots für eventuelle Notzeiten zu füllen; während in Belastungsphasen auch über Stoffwechselregulationen versucht wird, so wenig unnötigen Ballast wie nötig mitzuschleppen.

Ein weiterer Benefit der regelmäßigen Ausdauerbewegung, sowie eines Kräftigungstrainings zur Erhaltung und zum Aufbau der Muskulatur ist, dass dadurch die Körperzusammensetzung sukzessive verändert wird indem Fettgewebe gegen stoffwechselaktives Muskelgewebe ersetzt wird. Dadurch wird wie vorhin schon erwähnt der Grundumsatz angekurbelt und damit der Energiebedarf in Ruhe gesteigert.

Das Risiko, ein metabolisches Syndrom zu entwickeln oder an einer Stoffwechselerkrankung wie Diabetes mellitus Typ 2 zu erkranken, sinkt mit zunehmendem körperlichen Aktivitätsniveau. Laut WHO sind jedoch zwei Drittel der Europäer unzureichend körperlich aktiv. [78]

### **2.5.3 Medikamentöse Therapie**

Die medikamentöse Antiadipositas Therapie verfolgt abhängig von der jeweiligen Substanz verschiedene Ansätze:

- Reduktion der intestinalen Fettaufnahme aus der Nahrung → (Orlistat)
- Steigerung der Stoffwechselaktivität und zügeln des Appetits → Sibutramin (Reductil)
- Erhöhung des körpereigenen Energieverbrauchs durch gesteigerte Thermogenese und insgesamt gesteigerte Stoffwechselaktivität → Amphetamine (Ephedrin und Synephrin)
- Verminderung von Blutzuckerspitzen und dem damit verbundenen nachfolgenden

Heißhunger vor allem auf Süßes → Salacia reticulata (Exadipin)

- Reduktion des Hungers durch Blockade des Cannabinoid 1 Rezeptors → Rimonabant

Die ständig zunehmende Zahl an diversen Abnehmpillen, die häufig ihre Werbeversprechen nicht halten können, wird immer unüberschaubarer. Problematisch ist vor allem, dass viele dieser, häufig auch „illegalen“ Präparate, die über das Internet mittlerweile problemlos aus der ganzen Welt bezogen werden können, mitunter sehr ernsthafte gesundheitliche Risiken nach sich ziehen können.

Von den verschreibungspflichtigen Arzneimitteln zur Gewichtsreduktion ist zur Zeit nur Xenical mit dem Wirkstoff Orlistat zugelassen.

Reductil (Wirkstoff Sibutramin) und Rimonabant wurden wegen ihres Nebenwirkungsprofils wieder vom Markt genommen.

Einen wesentlich größeren Anteil haben die nicht verschreibungspflichtigen Substanzen: Ephedrinhaltige Schlankheitspillen (z.B.: in den „Therma Power diet pills“) sind zwar nach wie vor am Markt, aber auf jeden Fall als gefährlich einzustufen. Es sind sogar Todesfälle bekannt.

Seit einiger Zeit ist auch ein Präparat mit dem Inhaltsstoff Orlistat (Alli) am Markt.

Ein neuer Ansatz in der medikamentösen Therapie von Adipositas ist der Versuch den Glukosestoffwechsel zu beeinflussen und dadurch gemeinsam mit Life Style Modifikation Gewicht zu verlieren, z.B. mit (Exadipin®). Auf dieses Präparat wird später noch in einem eigenen Kapitel eingegangen.

### **2.5.3.1 Orlistat**

Das Antiadiposium Orlistat gehört zur Gruppe der Lipasehemmer und ist zugelassen bei Patienten mit einem BMI von über 30 kg/m<sup>2</sup> bzw. von über 28 kg/m<sup>2</sup>, wenn ein begleitender gewichtsabhängiger Risikofaktor wie z.B. Diabetes mellitus vorliegt.

Durch Orlistat werden die Lipasen des Verdauungstraktes irreversibel inaktiviert. Dadurch wird verhindert, dass Fett aus der Nahrung weiter in resorbierbare freie Fettsäuren zerlegt wird. Das hat zur Folge, dass das Fett aus der Nahrung unverdaut in Form von Fettstühlen

wieder ausgeschieden wird. Diese unterdrückte Fettresorption führt bei längerer Anwendung zu einem Mangel an den fettlöslichen Vitaminen A, D, E und K, sowie zu vermehrter Flatulenz und einem gesteigerten Stuhldrang.

### **2.5.4 Chirurgische Therapie[10][11][12]**

Es gibt folgende chirurgische Möglichkeiten in der Adipositas therapie:

- verstellbares Magenband
- Magenbypass
- vertikale bandverstärkte Gastroplastik
- Magenteilresektion (sleeve gastrectomie)
- bilipankreatische Diversion mit Duodenalswitch
- *Fettabsaugung (Liposuktion)*

Mit Ausnahme der Liposuktion handelt es sich hier um restriktive Verfahren, die die Kapazität des Magens beschränken.

Das Einsetzen eines Magenbands ist nach wie vor die am häufigsten durchgeführte Methode in der bariatrischen Chirurgie. Die Sleeve Operationen gewinnen jedoch zunehmend an Bedeutung. Die Liposuktion wird auf Grund der schlechten Langzeitergebnisse im Bezug auf die Reduktion der Komorbiditäten und der fehlenden dauerhaften Gewichtsreduktion nicht zur chirurgischen Adipositas therapie gezählt und spielt lediglich in der plastischen Chirurgie eine Rolle.

#### **2.5.4.1 Indikationen und Voraussetzungen zur chirurgischen Therapie:**

- BMI >40kg/m<sup>2</sup>
- BMI >35kg/m<sup>2</sup> und eine und eine adipositas assoziierte Begleiterkrankung wie Diabetes mellitus Typ 2, Schlafapnoesyndrom, Hypertonie usw.
- Eigenverantwortlichkeit und Bereitschaft des Patienten an den Nachsorgeprogrammen teilzunehmen

- biologisches Alter zwischen 18 und 65 Jahren - allerdings stellt bei gutem Allgemeinzustand auch ein Alter von über 65 Jahren keine Kontraindikation dar; die Indikation der Operation sollte jedoch besonders begründet werden. Das Ziel des Eingriffs ist oft die Verhinderung von Immobilität und Pflegebedürftigkeit.
- Bei extrem adipösen Jugendlichen kann auch unter 18 Jahren ein chirurgischer Eingriff als ultima ratio nach Scheitern wiederholter multimodaler konservativer Therapien in Betracht gezogen werden.
- Bestehen des Übergewichts seit mindestens 3 Jahren
  - ausgeschöpfte konservative Methoden im Sinne eines multimodalen Trainingsprogramms über 6-12 Monate
  - keine bestehende Suchtproblematik (wegen der Möglichkeit der Verlagerung)

#### **2.5.4.2 Evaluation und Diagnostik**

- Sekundäre Ursachen der Adipositas sind vor der bariatrischen Maßnahme auszuschließen. (Generell trifft dies für die Hypothyreose zu; bei klinischen Anzeichen auch für andere.)
- bereits präoperativ sollen die Patienten von einer Ernährungsfachkraft mitbetreut werden
- Große Oberbaucheingriffe wie die bariatrischen Operationen bedürfen einer umfassenden Vorbereitung mit gründlicher Anamneseerhebung unter Erfassung und Dokumentation aller Begleiterkrankungen, der aktuellen Medikation, Beschwerden und Symptome
- In Abhängigkeit von der Komorbidität des adipösen Patienten sollen weitere Fachdisziplinen und Experten hinzugezogen werden. Insbesondere sollte bei allen Patienten die Konsultation eines möglichst in der Therapie der Adipositas tätigen klinischen Psychologen oder Psychiaters in Betracht gezogen werden.

#### **2.5.4.3 Kontraindikationen**

- Konsumierende Grunderkrankungen

- Neoplasien
- Chronische Erkrankungen wie Leberzirrhose oder andere Grunderkrankungen welche sich durch den postoperativen katabolen Stoffwechsel verschlechtern können.

#### **2.5.4.4 Outcome [12][13][14]**

Der Anteil der Patienten mit einem nachhaltigen Gewichtsverlust von mehr als 20% liegt beim Magenbypass bei über 70% und beim Magenband bei über 25%. Dieser nachhaltige Gewichtsverlust ging mit signifikanten Verbesserungen der Lebensqualität sowie der Verringerung der Begleiterkrankungen wie Hypertonie und Diabetes einher und führte auch zu einer Verminderung der Inzidenz und Sterblichkeit von kardiovaskulären und anderen mit Adipositas assoziierten Folgeerkrankungen.

Der lebenslangen professionellen Nachsorge kommt bei diesem Patientengut jedoch eine enorme Bedeutung zu. Es ist wichtig die Folgen der Malabsorption zu kontrollieren und beheben. Eine besondere Rolle spielen hier Vitamine B12 und Vitamin D, sowie Eisen und Kalzium, die rechtzeitig, regelmäßig und ausreichend substituiert werden sollten.

#### **2.5.4.5 Komplikationen und Risiken**

Die möglichen frühzeitigen Komplikationen sind weitgehend identisch mit den „allgemeinen“ Operations- und Narkoserisiken und sind abhängig vom jeweiligen Allgemein- und Gesundheitszustand.

##### **Frühkomplikationen:**

- Wundheilungsstörungen
- Anastomoseninsuffizienz

##### **Spätkomplikationen: [11][15]**

- Magenpouchdilatation
- Pouchentleerungsstörungen
- Reflux
- Ösophagusdilatation

- Ulzeration
- Dumping Syndrom
- Slipping oder Erosion des Magenbandes
- Anastomosenstenose oder Insuffizienz
- Ileus

## 2.6 Salacia reticulata als Option in der Adipositas therapie

### 2.6.1. Allgemeines über Salacia reticulata

Die hölzerne Kletterpflanze Salacia reticulata, auch als Kothala himbunta bekannt, ist eine in den Wäldern von Indien und Sri Lanka beheimatete Pflanze aus der Familie der Hippocrateaceae.



*Abbildung 5: Salacia Pflanze*

Quelle: [www.exadipin.com](http://www.exadipin.com) (22.1.2014)

In der traditionellen Ayurvedischen Medizin wurden Extrakte aus Wurzeln und Blättern bereits seit der Antike zur Therapie und Prävention von Diabetes und Adipositas, aber

auch zur Behandlung von Rheuma und Hauterkrankungen eingesetzt.[16][17][18][19][21]  
Salaciawurzeln werden auch in Japan, den USA und anderen Ländern als  
Nahrungsergänzungsmittel zur Prävention und Behandlung von Diabetes und Adipositas  
eingesetzt.[20]

Es konnte bereits in einigen in vitro Studien und Tierstudien mit adipösen Ratten und  
Mäusen ein Gewichtsverlust durch Extrakte aus Salacia reticulata Wurzeln oder Blättern  
nachgewiesen werden. [25][38][39][40]

### **2.6.2 Die phytochemischen Komponenten von Salacia reticulata**

*(mittels Bioassay Analysen aus Wurzeln und Blättern ermittelt) [19][21][43]*

- Triterpene
- Aldose Reduktase
- $\alpha$ -Glykosidasehemmer[38]
  - Kotalanin-16-Acetat (1999)
  - Kotanolol (1998)
  - Salacinol (2002)
- Polyphenole
  - Mangiferin (2001)
  - Katechine
    - ◆ EC (Epikatechin)
    - ◆ ECG (Epikatechingallat)
  - Tannine

### **2.6.3 Wirkungen von Salacia reticulata**

Folgende pharmakologische Wirkmechanismen von Pflanzen der Salacia Familie konnten  
in verschiedenen Studien gezeigt werden:[20][22][42]

- Hemmung der Alpha Glucosidase im Intestinum

- Aktivierung von PPAR $\alpha$
- Hemmung von Angiotensin II Typ 1 Rezeptoren
- Hemmung der Aldose Reduktase [39]
- Hemmung der Fructose-1,6-Bisphosphatase (FBP)
- Hemmung der Pankreaslipase
- Erhöhung des Sauerstoffverbrauchs
- Steigerung der Lipolyse [38]

Der hohe Anteil an Polyphenolen (24%) wie Mangiferin, Katechinen und kondensierten Tanninen im Extrakt von *Salacia Reticulata*, könnte verantwortlich für die Senkung des Körpergewichts bei Einnahme in höheren Dosen sein.

Diese Phenole des *Salacia*extrakts hemmen dosisabhängig die Pankreaslipase, steigern die Lipolyse und hemmen die Fett einlagernden Enzyme. Die potenteste Wirkung wird den Katechinen gefolgt von den Tanninen zugeschrieben. [18][16]

Die Ergebnisse wiesen darauf hin, dass die Adipositas hemmende Wirkung durch eine verspätete intestinale Absorption von zugeführtem Fett erzielt wird und so die Gewichtszunahme, sowie die Zunahme an viszeralem Fett reduziert wird. [16]

Die Hemmung der intestinalen Fettaufnahme (wie bei Orlistat) ist ein bereits bekannter Mechanismus um die Gewichtszunahme zu reduzieren. Auch pflanzliche Wirkstoffe wie Chitin-Chitosan und Chondrotin Sulfat wirken nach dem selben Prinzip.

Lipasen, die im Fettgewebe oder in den Blutgefäßen rund um dieses gefunden werden, beeinflussen die Fettakkumulierung in den Adipozyten. High sensitiv Lipase (HSL) wird durch Norepinephrin aktiviert und bewirkt die Lipolyse von gespeicherten Triglyceriden. LPL (Lipoproteinlipase) hydrolysiert Triglyceride aus den Chylomicronen und LDL und wirkt auf das in den Adipozyten gespeicherte Fett. Interessanterweise wird durch *Salacia reticulata* die fettgewebsabhängige LPL Aktivität stark gehemmt, nicht aber die HSL Aktivität. Daraus kann man schließen, dass das *Salacia* Extrakt die Fettakkumulation ins Fettgewebe aus den Blutgefäßen hemmt. [18]

Es wird auch über eine Verminderung der intrahepatischen Fettakkumulation und über eine geringere Adipozytenhypertrophie, sowie eine Reduktion der subkutanen und viszeralen Fettzunahme berichtet. [16][17][18][19][20][21][22] Man glaubt, dass Veränderungen der Hormonsekretion von Leptin und Insulin an der Hemmung des Appetits beteiligt sein könnten. [18] *Salacia* Extrakt soll die Aktivität der hormonsensitiven

Lipase die in die Lipolyse eingebunden ist steigern.[21] Weiters soll *Salacia reticulata* die Insulinfreisetzung aus den Betazellen im Pankreas erhöhen, wodurch die Blutglukosespiegel bei Diabetikern bis nahezu in den Normalbereich gesenkt werden könnten.[17] Seit bekannt ist, dass die Zunahme an Fettgewebe und Fett in der Leber zu Insulinresistenz führt, glaubt man dass die Hemmung der Fettzunahme sowie die Reduktion der Leberfette durch die Behandlung mit *Salacia* teilweise zu einer Verbesserung der Insulinresistenz führen könnten.[21] Über den Mechanismus der Blutzuckerregulation soll *Salacia reticulata* auch als Antiadiposium wirken, indem es die blutzuckerabhängigen Heißhungerattacken verhindern soll. Adipositas kann im weiteren Sinn als kohlehydratabhängige Erkrankung betrachtet werden. Daher ist es ein möglicher effektiver Ansatz dieser mit einer Drosselung der intestinalen Kohlehydratverdauung zu begegnen. Man vermutet, dass die verringerte Absorption von Glukose aus Nahrungskohlehydraten durch den Alpha-Glykosidase hemmenden Effekt von *Salacia reticulata* eine Rolle in der Blutzuckersenkung spielen könnte. In klinischen Studien wurde herausgefunden, dass *Salacia reticulata* die HBA1c-Werte bei Typ-2-Diabetikern reduziert, die Anstiege der Blutzucker und Insulinspiegel verringert und den Glukosestoffwechsel insgesamt positiv beeinflusst.

Weiters wird berichtet das Salacinol und Kotalanol aus *Salacia reticulata* Pflanzen Alpha-Glykosidase hemmende Effekte aufweisen, die vergleichbar sind mit denen von Ascarbose, welche klinisch zur Hemmung der postprandialen Hyperglykämie eingesetzt wird.[21]

Bezüglich der Wirkung auf die Triglycerid- und Cholesterinspiegel im Serum liegen kontroverse Ergebnisse vor.[16][17] [21]

Als weitere Polyphenolbestandteile in den *Salacia reticulata* Wurzeln wurden Katechine wie EC und ECG gefunden, die auch in grünem Tee enthalten sind.[39]

Von einigen Pflanzen der *Salacia* Spezies weiß man, dass sie die Aldose reductase (AR) hemmen. AR ist das erste und limitierende Enzym im Poloyl Pathway. Die AR abhängige Synthese von Poyolen (bes. Sorbitol) umgewandelt von Glucose könnte einer der Mechanismen sein, die zu den diabetischen Komplikationen wie Katarakt, Neuropathie und Nephropathie führt. Daher hofft man, dass Extrakte aus der Wurzel oder den Stengeln der *Salacia* Pflanze Diabetes und dessen Komplikationen effektiv vorbeugen können. Es werden jedoch noch weitere Untersuchungen zur Identifikation der aktiven

Komponenten von *Salacia reticulata* und deren Wirksamkeit erforderlich sein.[19]

## 2.7 Vitamin D

Vitamin D ist zur Zeit Gegenstand zahlreicher Forschungsarbeiten und es ist längst bekannt, dass es weit mehr Regelkreise beeinflusst, als „nur“ den Kalzium – und Knochenstoffwechsel.

Es gibt eindeutige Hinweise für den Einfluss von Vitamin D auf zahlreiche Erkrankungen und Regelkreise wie allen voran auf das kardiovaskuläre System, das endokrine System (unter anderem mit der Genese von Diabetes mellitus Typ 2) und das Immunsystem, sowie die Fettverteilung.[29][39][43]

### 2.7.1 Vitamin D Stoffwechsel – Synthese und Aktivierung[24]

Beim 1,25 Dihydroxy-Vitamin D (1,25(OH)<sub>2</sub>D oder Calcitriol) handelt es sich um kein Vitamin sondern ein Steroidhormon.

Cholecalciferol, das sogenannte Vitamin D<sub>3</sub> (Calcio) ist der wichtigste Vertreter der D Vitamine. Es entsteht durch UV Bestrahlung in der Haut aus dem Provitamin, dem 7-Dehydrocholesterin.[25] Während der Sonnenexposition penetrieren UVB Photonen in die Haut und werden von 7-Dehydrocholesterol absorbiert und induzieren die Entstehung von Provitamin D. Dieses ist sehr instabil und wird unmittelbar zu Vitamin D<sub>3</sub> (Cholecalciferol) umgewandelt. Vitamin D<sub>2</sub> (Ergocalciferol) ist die Form von Vitamin D, die in Pflanzen vorkommt. Beide Vitamin D Formen werden im Blutkreislauf an ein Protein gebunden zur Leber transportiert. Dort wird Vitamin D mit Enzymen der Mitochondrien zum Metaboliten 25(OH)D hydroxyliert, welcher die vorherrschende zirkulierende Speicherform im Körper ist. 25(OH)D ist zu mehr als 80% an das Vitamin D bindende Protein gebunden. [43]

Die endgültige Aktivierung des Hormons erfolgt schließlich in der Niere durch eine 1 $\alpha$ -Hydroxylierung.

Die Halbwertszeit von 25(OH)D beträgt 2-3 Wochen.

Polare Metaboliten von 1,25(OH)<sub>2</sub>D werden über die Galle ausgeschieden und unterliegen dem enterohepatischen Kreislauf.

1,25-Dihydroxyvitamin D ist der endokrin aktive Vitamin D Metabolit.

### **2.7.2 Wirkungen von Vitamin D**

Die Wirkungen von 1,25(OH)<sub>2</sub>D werden über die Bindung an den, zur Superfamilie der nukleären Rezeptoren gehörenden, Vitamin D Rezeptor (VDR) vermittelt, der in zahlreichen Zellen und Geweben (auch in solchen die nicht am Mineralstoffwechsel beteiligt sind) exprimiert wird. Dessen Affinität gegenüber 1,25(OH)<sub>2</sub>D ist 1000- mal höher als gegenüber anderen Vitamin D Metaboliten.

VDR Rezeptoren werden in über 38 verschiedenen Geweben gefunden, wo sie den Knochenstoffwechsel, oxidative Schäden, chronische Erkrankungen und Entzündungen beeinflussen. VDR wird von dendritischen Zellen und Makrophagen exprimiert, was darauf hinweist, dass Vitamin D eine Rolle in der Entzündungsantwort spielen könnte.[43]

### **2.7.3 Vitamin D (Mangel) und Adipositas**

Adipositas und Vitamin D Mangel werden weltweit als große Public Health Probleme betrachtet und es gibt steigende Evidenz dafür, dass hierbei ein Zusammenhang besteht, auch wenn dieser noch nicht vollständig geklärt ist. Adipositas war in vorangegangenen Studien eines der am häufigsten genannten klinischen Merkmale im Zusammenhang mit einem Vitamin D Mangel.

Erniedrigte 1,25-Dihydroxyvitamin D Konzentrationen werden oft bei adipösen Patienten gefunden und es liegen experimentelle Daten vor, die besagen, dass Vitamin D Mangel zu einer zunehmenden Adipositas führen kann. Daher wird Adipositas als Risikofaktor für einen Vitamin D Mangel erkannt.[32][38][34] Umgekehrt zeigen viele Studien einen negativen Zusammenhang zwischen dem Vitamin D Spiegel und der Inzidenz von Adipositas und anderen metabolischen Störungen. Es ist jedoch weiterhin unklar ob der Zusammenhang von einem niedrigen Vitamin D Status mit steigender Adipositas ursächlich oder eine indirekte Folge ist.

Möglicherweise ist dieser Zusammenhang auch dadurch bedingt, dass übergewichtige Personen weniger Outdoor Aktivitäten nachgehen als Schlanke und dadurch auch eine geringere Sonnenexposition vorweisen können. Es gibt allerdings auch die Hypothese des direkten negativen Effekts von Adipositas auf den Vitamin D Status. Der Hauptgrund dafür

ist möglicherweise die geringere Bioverfügbarkeit des fettlöslichen Vitamins, das sich in übermäßigem Fettgewebe sammelt und die Bioverfügbarkeit von endogen produziertem Vitamin D im Blut herabsetzt. Hohes Körpergewicht könnte auch die Gesamtmenge des verfügbaren Vitamin D beeinflussen. Dies wäre eine logische Erklärung dafür, dass die Serumkonzentrationen von 25(OH)D mit dem Anstieg des BMI sinkt. Andererseits besitzt Fettgewebe sowohl Vitamin D Rezeptoren als auch die Fähigkeit 1,25-Dihydroxyvitamin D zu synthetisieren. Es gibt Hinweise dafür, dass Vitamin D die Fettgewebssmasse und deren Differenzierung regulieren könnte und es besteht ein starker Zusammenhang zwischen dem Vitamin D Status und dem Anteil an Körperfett, insbesondere dem viszeralen Fett.[30][31][32][34] Zusammengefasst führen eine vermehrte nahrungsabhängige Vitamin D Aufnahme und höhere Serum 25(OH)D Spiegel zu signifikant geringerer viszeraler Fettmasse und Adipozytengröße.[39]

Die Rolle von Vitamin D im Adipozytenstoffwechsel ist sehr komplex. Ein Mechanismus beinhaltet die Interaktion mit VDR. Neue Daten deuten an, dass Vitamin D Rezeptoren (VDR) und 1,25(OH)<sub>2</sub>D eine Rolle in der Lipogenese und Adipozytendifferenzierung spielen könnten. Die aktive Form von Vitamin D, 1,25 Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>, bindet den Vitamin D Rezeptor (VDR). Eine Studie zeigte, dass 1,25 Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> über Interaktionen mit VDR die Frühphase von der Differenzierung von Präadipozyten zu Adipozyten hemmt.

Calcitriol, die aktive Form von Vitamin D, ist ein wichtiger Regulator vieler Gene die im Zusammenhang mit Lipolyse, Lipogenese, Adipozytendifferenzierung und Thermogenese stehen.

Höhere Calcitriolspiegel bewirken einen Rückgang der Fettmasse bedingt durch verstärkte Thermogenese und Stimulation der Lipogenese mit Hemmung der Lipolyse. [31]

Vitamin D Mangel wird auch mit Insulinresistenz und dem metabolischen Syndrom in Verbindung gebracht. [32] Vitamin D ist essentiell für die Insulinsekretion und die periphere Wirkung durch das Binden des Vitamin D Rezeptors an pankreatische Betazellen. Durch die Vitamin D Supplementierung wird die Insulinsensitivität erhöht.[40]

Dabei konnte eine mutmaßliche Rolle von Vitamin D im Energiehaushalt und der Substratbereitstellung durch die Erhöhung der Insulinsensitivität gefunden werden. Die Steigerung der Insulinsensitivität durch Vitamin D könnte auch das Hungergefühl reduzieren, die Sättigungsgefühl steigern und dadurch die Nahrungs- (Kalorienaufnahme) reduzieren.[30][31]

### **2.7.4 Vitamin D Bedarf**

Der tägliche Vitamin D Bedarf liegt bei 20 µg pro Tag, was 800 IE entspricht.[26]

Umrechnung: 1µg entspricht 40 IE.

### **2.7.5 Vitamin D Mangel**

Vitamin D Mangel stellt ein globales Problem in der dar; 2008 wurde die Anzahl der Personen mit Vitamin D Mangel auf 1 Milliarde geschätzt. [43]

Er spiegelt sich in zirkulierendem **25(OH)D Spiegel** **von unter 20ng/ml im Serum** und hat eine Prävalenz von mehr als 50% bei Erwachsenen mittleren Alters und Älteren in den Industrieländern. Die Prävalenz von Vitamin D Mangel (25(OH)D<20ng/ml) ist bei Personen mit einem hohen Körperfettanteil (insbesondere bei einem hohen Anteil an viszeralem Fett) dreimal höher als bei denen mit einem niedrigen Körperfettanteil und steigt auch bei schlanken Personen mit steigendem Anteil an viszeralem Fett. [32] Neben den muskuloskelettalen Effekten erhärtet sich wie schon zuvor beschrieben, die Meinung, dass Personen mit einem Vitamin D Mangel einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität ausgesetzt sind. [32]

#### ***2.7.5.1 Ursachen für Vitamin D Mangel***

Ein Vitamin D- Mangel kann durch die ungenügende Bildung des Vitamins in der Haut, eine ungenügende Zufuhr mit der Nahrung, Vitamin D Verluste, die mangelnde Aktivierung des Vitamins und die Wirkungsresistenz gegenüber 1,25(OH)<sub>2</sub>D entstehen.

Die Vitamin D Bildung durch die Haut geht bei verminderten Einwirken des UV-Lichts durch Melanin oder Sonnenschutzcremes zurück. Die abnehmende Sonnenexposition und das zunehmende Bewusstsein für den Gebrauch von Sonnenschutzmitteln machen vor allem in der westlichen Welt immer mehr Menschen von der oralen Vitamin D Aufnahme über Nahrungsmittel oder Substitution abhängig.

Weitere mögliche Ursachen sind Malabsorption, ein erhöhter Abbau (durch Barbiturate, Phenytoin, Rifampicin), sowie Leber- oder Nierenerkrankungen.

Insgesamt ist es individuell sehr variabel wie sich der Vitamin D Spiegel verhält.

Die saisonalen Unterschiede im Vitamin D Spiegel könnten auch das saisonal gehäufte Auftreten verschiedener Erkrankungen erklären.[34]

#### ***2.7.5.2 Interaktion von Vitamin D Mangel mit kardiovaskulären Risikofaktoren:[27]***

- Entzündung
- Arterielle Hypertonie
- Dyslipidämie
- Diabetes mellitus
- Hyperparathyroidismus
- chronische Niereninsuffizienz

#### ***2.7.5.3 Diagnostik von Vitamin D Mangel***

Der etablierte Screening Test beim ansonsten Gesunden ist die Bestimmung des 25(OH)2D Spiegels im Serum.[34] Obwohl der Normwert variiert sind Werte unter 15ng/ml oft bereits mit erhöhten PTH Spiegeln und einer verminderten neuromuskulären Funktionskapazität sowie einer verminderten Knochendichte und einem erhöhtem Frakturrisiko assoziiert. Optimale Vitaminspiegel liegen bei >30ng/ml. Ab Werten von über 88ng/ml spricht man von einer Überversorgung.

#### **2.7.4 Vitamin D Quellen in der Nahrung**

Die wichtigsten Vitamin D Quellen aus der Nahrung sind Fischöle, Eigelb und Milchprodukte. Vitamin D pflanzlichen Ursprungs liegt als Vitamin D2 (Ergocalciferol) vor, während Vitamin D tierischen Ursprungs als Vitamin D3 (Cholecalciferol) vorliegt, wobei die Bioverfügbarkeit von Vitamin D3 wesentlich höher ist.

#### **2.7.5 Substitution**

Das Wissenschaftliche Komitee für Ernährung der EU Kommission empfiehlt für Erwachsenen über 65 Jahren eine tägliche Vitamin D Substitution von 400 IE.[28]

Bei normaler Nierenfunktion und ungestörter Aktivierung erfolgt die initiale Therapie mit hochdosiertem Vitamin D (20.000-50.000 IE pro Woche für 3-12 Wochen) und einer anschließenden Erhaltungsdosis von 800-1000 IE pro Tag.[24]

Die therapeutische Breite von Vitamin D ist sehr groß: Eine Intoxikation ist erst bei Dosen von über 40000 IE pro Tag bei längerfristiger Einnahme zu befürchten.[24]

In einem aktuellen Review wurde in der Metaanalyse der Beobachtungsstudien errechnet, dass eine Vitamin D Supplementierung von >500 IU pro Tag das Risiko an Diabetes mellitus Typ 2 zu erkranken im Vergleich zu einer Supplementierung von <200IU pro Tag um 13% senken kann. [29]

## **2.8 Exadipin®**

Exadipin® ist ein diätetisches Lebensmittel (Nahrungsergänzungsmittel) zur unterstützenden Behandlung von Adipositas.

### **2.8.1 Auszug aus der Gebrauchsinformation:[44]**

*Exadipin®*

- *reguliert die Blutzuckerwerte nach der Nahrungsaufnahme*
- *hält den Blutzuckerspiegel auf natürliche Weise konstant*
- *dient der Gewichtsreduktion im Rahmen einer Adipositasbehandlung*
- *trägt zur Verbesserung der Blutfettwerte bei*
- *gilt als Radikalfänger und hat antioxidative Eigenschaften*

*Exadipin® ist ein diätetisches Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke (Bilanzierte Diät) zur diätetischen Behandlung von Adipositas*

*Exadipin® bewirkt eine Normalisierung des Blutzuckerspiegels und führt in Verbindung mit einer Adipositasbehandlung und einer kohlenhydrat- und kalorienreduzierten Ernährung zu einer deutlichen Verringerung des Körpergewichts. Zahlreiche Studien belegen die Wirkung dieser Pflanze (*Salacia reticulata*). Zusätzlich kommt es zur deutlichen Verbesserung der Blutfettwerte.*

*Exadipin® Kapseln sind ein hochentwickeltes Qualitätsprodukt von Dr. Auer® und eine international registrierte Schutzmarke.*

### **Salacia reticulata**

*Diese Pflanzenart wird seit Jahrhunderten als natürliches Produkt in Indien eingesetzt. Die in der Pflanze enthaltenen Wirkstoffe besitzen nicht nur regulierende Eigenschaften auf den Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel, sondern normalisieren auch den Blutzuckerspiegel und ermöglichen dadurch eine Gewichtsabnahme.*

### **Vitamin D3**

*Durch die Zugabe von Vitamin D3 wird die Insulinausschüttung bei Patienten mit erhöhtem Blutzuckerspiegel verbessert und eine Verringerung der Insulinresistenz erreicht.*

*Exadipin® Kapseln enthalten erstmalig nachgewiesene pflanzliche Blutzuckersenkler, die sich schon über lange Zeiträume hinweg bewährt haben, wie zahlreiche Studien zeigen. Der Vitalstoffkomplex ist auf die Bedürfnisse von Menschen mit Adipositas abgestimmt. Er senkt und stabilisiert den Blutzuckerspiegel, aber auch die Blutfettwerte. Die optimale Wirkstoffkombination wirkt einem starken Absinken des Blutzuckerspiegels entgegen und unterstützt die Gewichtsabnahme.*

### **Welche positiven Effekte hat Exadipin® für Sie?**

*In zahlreichen Forschungen wurde belegt, dass die Stabilität des Blutzuckerspiegels ausschlaggebend für den Erfolg der Gewichtsabnahme bzw. -erhaltung ist. Die Blutzuckerregulierung ist eine wichtige Voraussetzung für viele Funktionen im Körper (Homöostase). Ähnlich einer Wippe schwankt der Blutzuckerspiegel in einem bestimmtem Bereich nach oben und unten. Nach einer Mahlzeit steigt er sprunghaft an und bewirkt eine verstärkte Insulinausschüttung (Zuckermoleküle werden in die Zellen transportiert), was zu einem raschen Absinken des Blutzuckerspiegels führt. Die Folge daraus ist der bekannte Heißhunger. Auch der Fettstoffwechsel wird vom erhöhten Zuckerspiegel beeinflusst, er hemmt den Fettabbau und regt zusätzlich die Umwandlung von Glukose in Fett an. Der Blutzuckerspiegel wird niedrig gehalten, der Aufbau von Fettzellen behindert. Bei kataboler Stoffwechsellage wird der Abbau von Fettdepots gefördert, es kommt zur Gewichtsreduktion.*

### **Wichtiger Hinweis:**

*Exadipin<sup>®</sup> Kapseln sollen über einen längeren Zeitraum eingenommen werden und eignen sich nicht als alleinige Nahrungsquelle.*

*Die Einnahme von Exadipin<sup>®</sup> wirkt unterstützend bei der Behandlung von Adipositas. Es gelten die Grundsätze einer ausgeglichenen Ernährung in Verbindung mit einer angemessenen Lebensweise, ausreichender körperlicher Bewegung, Gewichtskontrolle und der Einnahme von anderen Medikamenten, die vom Arzt Ihres Vertrauens verordnet wurden.*

*Die Kapseln sind nicht als alleinige Nahrungsquelle bestimmt.*

### **Nebenwirkungen:**

*Bei der Einnahme von Exadipin<sup>®</sup> sind nach heutigem Stand des Wissens keine Nebenwirkungen zu erwarten.*

*In einzelnen Fällen können Flatulenzen auftreten. Weiters besteht die Möglichkeit von gastrointestinalen autonomen Reaktionen wie Nausea und Emesis.*

*Von den Wirkstoffen sind in den bisherigen Studien keine toxischen Effekte beschrieben worden. Die Wahrscheinlichkeit, dass schwerwiegende unerwünschte Ereignisse eintreten wird als äußerst gering eingestuft.*

### **Dosierung:**

*Die Tagesempfehlung von Exadipin<sup>®</sup> sind 3 Kapseln. Die empfohlene Tagesdosis sollte nicht überschritten werden.*

*Exadipin<sup>®</sup> Kapseln sind von einem internationalen wissenschaftlichen Team unterstützend für Personen mit Adipositas entwickelt worden und wirken nachhaltig auf den Körper bei der natürlichen Gewichtsregulierung.*

### 2.8.2 Inhaltsstoffe von Exadipin®

	Tagesdosis (3 K.)	100g	RDA%
Salacia reticulata	600,0 mg	72,7g	-
Davon Saponine	180,0 mg	21,8 g	-
Vitamin D3	4,8 µg (= 192 IE)	0,5 mg	96,00%

*Tabelle 3: Exadipin® Inhaltsstoffe*

Die aktuellen Empfehlungen besagen, dass der Tagesdarf an Vitamin D bei 800IE [26][28] pro Tag liegt; demzufolge wird mit der Einnahme von Exadipin rund ein Viertel des täglichen Bedarfs gedeckt.

## **3 Methodik [55]**

### **3.1 Studiendesign**

Prospektive, plazebo-kontrollierte, randomisierte, einfachblinde monozentrische Pilotstudie bei 17 von 20 geplanten Patienten.

### **3.2 Population**

Die Studienpopulation setzt sich aus 2 Patientengruppen zu je 9 und 8 Personen (geplant waren je 10 Personen pro Gruppe) zusammen.

Es wurden um eine gewissen Ausfallreserve zu haben, 27 Patienten in die Studie eingeschlossen. Allerdings sind von diesen letztlich nur 17 zur Zweituntersuchung erschienen. Kein Studienabbruch war durch „severe adverse events (SAEs) begründet.

#### **3.2.1 Einschlusskriterien**

- BMI 30-50 kg/m<sup>2</sup>
- Alter 30-65 Jahre
- Adipöse Körperkonstitution; nicht muskulös
- Unterschriebene Einverständniserklärung (im Anhang zu finden)

#### **3.1.2 Ausschlusskriterien**

- Mangelnde Compliance
- Bewegungseinschränkung

### **3.3 Ablauf**

Nach Erfüllung der Ein/ Ausschlusskriterien und Aufklärung wurden die Studienteilnehmer

in 2 Gruppen eingeteilt. Der erste eingeschlossene Studienteilnehmer wurde der Gruppe 1 (Verum) zugeteilt; der zweite der Gruppe 2 (Placebo), der dritte wieder der Gruppe 1 etc.. Die Patienten waren bezüglich des Präparates verblindet.

Gruppe 1: Exadipin® Medikation

Gruppe 2: Placebo Medikation

Von allen Patienten wurde das Körpergewicht in kg mit einer geeichten Waage, der HbA1c Wert, Triglyceride im Blut, der LDL/HDL Quotient und das Gamma GT als Leberfunktionsparameter bestimmt. Die Leberfunktion wurde bestimmt, da im Tierversuch eine leberprotektive Wirkung sowohl von Vitamin D als auch von Salacia reticulata nachgewiesen werden konnte. [53]

Anschließend wurde jedem Patienten eine standardisierte Anweisung gegeben den Lifestyle mit Beginn der Studie zu ändern. Das detaillierte Patientenmerkblatt mit den Life Style Anweisungen ist im Anhang zu finden. Da diese Maßnahmen sowohl in der Verum- als auch in der Placebogruppe erfolgte, sollte daher der Effekt von Exadipin im Gruppenvergleich unbeeinflusst bleiben.

Weiters wurde den Patienten beider Gruppen die Anweisung gegeben, drei mal täglich eine Kapsel zu den Mahlzeiten einzunehmen.

Das Einhalten der Maßnahmen wurde mit einem an die Patienten ausgehändigten Dokumentations- und Fragebogen erfasst.

Die aktive Studiendauer wurde auf 12 Wochen beschränkt, da in bereits publizierten Studien durch Gabe von Vitamin D im selben Zeitraum eine signifikante Reduktion des HbA1c- Wertes und Anstieg der Insulinsensitivität beobachtet werden konnte. [54]

Nach diesen 12 Wochen wurde bei allen Patienten noch einmal das Körpergewicht und die entsprechenden Laborparameter bestimmt.

### **3.4 Patientenrekrutierung**

Potentielle Studienteilnehmer wurden in der Universitätsklinik für Innere Medizin, Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel über die Möglichkeit der Teilnahme an der Studie

informiert, im Detail aufgeklärt und eingeschlossen. (Freiwilligkeit)

Vor der Teilnahme an der Studie wurde von den Patienten (Studienteilnehmern) bestätigt, dass sie mit der Vorgehensweise einverstanden sind (informed consent). Dazu erhielten die Patienten die dafür nötigen Informationen in allgemein verständlicher schriftlicher Form. Es wurde ihnen ausreichend Zeit gegeben, offene Fragen zu klären. Weiters wurden sie auch darüber aufgeklärt, dass sie jederzeit und ohne Angabe von Gründen die Einverständniserklärung widerrufen und aus der Studie aussteigen könnten, ohne dass dadurch ein Nachteil für ihre weitere medizinische Betreuung entsteht.

Diese gesamte Einverständniserklärung ist ebenfalls im Anhang zu finden.

## **3.5 Statistische Methoden und Auswertung**

### **3.5.1 Fallzahlberechnung:**

Die geringe Fallzahl von 20 Patienten ergibt sich dadurch, dass diese Studie als Pilotstudie geplant wurde, da keine wissenschaftliche Information über die Wirkung der Kombination aus Salcia reticulata und Vitamin D3 beim Menschen vorhanden ist. Durch diese Pilotstudie könnte eine Tendenz der Wirksamkeit des Präparats Exadipin® erkannt werden, welche Folgestudien rechtfertigen würden. Je nach Ausgang dieser Pilotstudie könnte man eine realistischere Fallzahlberechnung für eine Folgestudie durchführen.

### **3.5.2 Datenmanagement**

Die Erfassung der Daten (BMI, Labor und Fragebogen) erfolgte mittels Eingabe in Microsoft Excel und die statistische Auswertung durch SPSS.

### **3.5.3 Auswertung**

Als primäre Endpunkt-Variable wurde der Gewichtsverlust in Kilogramm definiert und als sekundäre Endpunkt-Variablen die erhobenen Laborparameter.

Eingeleitet wurden die statistischen Berechnungen mit deskriptiven Analysen für alle Variablen in den 2 Patientengruppen und zu den 2 Zeitpunkten.

Die Ergebnisse wurden als Mittelwert der Einzelwerte dargestellt. Außerdem wurden Quartilen-, Minimum und Maximum, sowie die Standardabweichungen errechnet.

Zur Überprüfung der Art der Verteilung wurde der Kolmogorov Smirnov Test verwendet.

Um Unterschiede der einzelnen Variablen zwischen den beiden Gruppen herauszufinden wurde eine einfaktorielle ANOVA (analysis of variace) durchgeführt und auf Grund der kleinen Stichprobe auch ein Mann Whitney U Test durchgeführt.

Zur Feststellung von Unterschieden innerhalb der Gruppen wurde ein T-Test für gepaarte Stichproben und auf Grund der kleinen Stichprobe ein Wilcoxon test berechnet.

Zur grafischen Darstellung der zeitlichen Veränderungen zwischen den Untersuchungszeitpunkten für jeden Patienten innerhalb der Gruppe wurden Balkendiagramme verwendet.

### **3.6 Sicherheitsparameter und Patientensicherheit**

Sämtliche Diagnose- und Therapieentscheidungen im Beobachtungszeitraum wurden durch die jeweils betreuenden Ärzte getroffen.

Für die Dokumentation und Meldung (schwerwiegender) unerwünschter Ereignisse war der für den Patienten zuständige Arzt verantwortlich.

#### **3.6.1 Ethische Aspekte**

Die Studie ist gemäß den Richtlinien des *Good Clinical Practice* angelegt und entspricht den Anforderungen der Deklaration von Helsinki 2008 zur Durchführung klinischer Studien an Menschen.

In dieser Studie wurden klinisch allgemein anerkannte Untersuchungs- und Diagnoseverfahren eingesetzt. Die einzige therapeutische Besonderheit war die diätetische Behandlung mit der Kombination aus *Salacia reticulata* und Vitamin D bei Adipositas.

Es war keine Testung neuer Medikamente nach Arzneimittelgesetz oder invasiver

Therapieverfahren vorgesehen, daher fällt diese Studie nicht unter das Arzneimittelgesetz oder Medizinproduktegesetz. Eine zusätzliche Patientenversicherung nach AMP/MPG war daher nicht erforderlich. Exadipin® ist als diätetisches Nahrungsmittel zugelassen. Die Studiendurchführung erfolgte nach positivem Votum der zuständigen Ethikkommission sowie nach Aufklärung und Einwilligung der einzelnen Patienten.

### **3.6.2 Datenschutz**

Alle Patienten wurden ausführlich über den Studienaufbau und die Durchführung informiert und gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Untersuchung und Studie und zur Veröffentlichung der anonymisierten Daten. Die personenbezogenen Daten wurden alle durch Zuweisung einer Patientenummer anonymisiert und vertraulich behandelt. Alle Unterlagen der klinischen Studie wurden sorgfältig archiviert und an einem sicheren Ort aufbewahrt.

## 4 Ergebnisse

In allen folgenden Analysen beträgt Alpha 5%.

Beim zu Beginn der Auswertung durchgeführten Kolmogorov-Smirnov Anpassungstest wurde festgestellt, dass alle Variablen normal verteilt sind. Daher wird für die folgenden Analysen der Mittelwert und die Standardabweichung angezeigt.

Der Wert\_1 zeigt jeweils den Messwert zu Studienbeginn an und der Wert\_2 den Messwert zum Studienabschluss.

### 4.1 Deskriptive Statistik

In den folgenden Tabellen (Tabelle 4 und Tabelle 5) wird die deskriptive Statistik der beiden Gruppen mit dem Mittelwert, der Standardabweichung, sowie dem Minimum und dem Maximum dargestellt.

Deskriptive Statistik- Gruppe 1 (Verum)					
	Anzahl	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Alter (in Jahren)	9	25,0	68,0	51,1	13,6
Gewicht_1	9	84,0	168,0	106,4	28,4
BMI_1	9	30,0	54,2	37,6	8,5
HbA1c_1	9	5,4	10,5	6,3	1,6
Triglyceride_1	9	53,0	435,0	152,1	115,6
LDL/HDL_1	9	2,4	7,5	4,1	1,5
CRP_1	8	1,0	11,0	5,2	4,1
GGT_1	9	10,0	49,0	28,4	11,7
Gewicht_2	9	82,0	176,0	107,1	30,9
BMI_2	9	29,2	56,8	37,8	9,3
HbA1c_2	9	5,6	10,1	6,3	1,4
Triglyceride_2	9	63,0	262,0	156,0	64,8
LDL/HDL_2	9	2,3	6,3	4,1	1,1
CRP_2	3	1,0	6,9	3,6	3,0
GGT_2	9	12,0	56,0	29,8	13,9
Fragebogen Ernährung (1-10)	9	1,0	9,0	5,0	2,6
Fragebogen Bewegung (1-10)	9	1,0	9,0	5,6	2,9

Tabelle 4: Deskriptive Statistik Gruppe 1

Die Verumgruppe (Gruppe 1) setzt sich aus 9 Personen im Alter zwischen 25 und 68 Jahren mit einem Mittelwert von 106,43 kg (84 kg-168 kg) zu Beginn und 107,1 kg (82 kg-176 kg) zusammen. Der mittlere BMI zu Studienbeginn liegt bei 37,6 (30- 54,2) zu Beginn und bei 37,8 (29,9- 56,8) am Ende der Studie. Die Auswertung des Fragebogens bezüglich der Einhaltung der Ernährungs- und Bewegungsempfehlungen (1 = nichts davon eingehalten, 10 = alles eingehalten) am Ende der Studie ergibt einen Mittelwert von 5,0 (1- 9) bei der Ernährung und 5,6 (1- 9) bei der Bewegung.

**Deskriptive Statistik- Gruppe 2 (Placebo)**

	Anzahl	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard abweichung
Alter (in Jahren)	8	29,0	67,0	50,1	11,5
Gewicht_1	8	89,0	163,0	107,3	24,8
BMI_1	8	30,8	52,6	38,2	7,8
HbA1c_1	8	5,4	9,2	6,2	1,3
Triglyceride_1	8	66,0	233,0	124,6	60,7
LDL/HDL_1	8	2,1	4,6	3,4	0,7
CRP_1	6	1,8	14,4	6,8	5,3
GGT_1	8	28,0	119,0	52,1	29,3
Gewicht_2	8	89,0	164,4	106,7	24,8
BMI_2	8	31,5	53,1	37,9	7,6
HbA1c_2	8	5,6	6,8	6,0	0,4
Triglyceride_2	8	74,0	206,0	133,1	53,8
LDL/HDL_2	8	2,4	4,9	3,5	0,8
CRP_2	3	0,6	13,7	8,0	6,7
GGT_2	8	25,0	221,0	59,9	65,5
Fragebogen Ernährung (1- 10)	8	2,0	7,0	4,3	1,7
Fragebogen Bewegung (1- 10)	8	3,0	9,0	4,9	2,0

*Tabelle 5: Deskriptive Statistik Gruppe 2*

Die Placebogruppe (Gruppe 2) setzt sich aus 8 Patienten im Alter von 29 bis 67 Jahren zusammen. Der Mittelwert des Gewichts liegt bei 107,31 kg (89 kg-163 kg) zu Beginn und 106,65 kg (89 kg-164,4 kg) zum Studienabschluss. Der mittlere BMI zu Studienbeginn ist 38,15 (30,80- 52,60) und 37,9 (31,5- 53,10) am Ende.

Der Mittelwert bei der Auswertung des Fragebogens am Ende der Studie (1 = nichts davon eingehalten, 10 = alles eingehalten) ergibt 4,25 (2- 7) bezüglich der Einhaltung der Ernährungsempfehlung 4,88 (3- 9) für die Einhaltung der Bewegungsempfehlungen.

Die nächste Tabelle (Tabelle 6) zeigt die Geschlechterverteilung aller Patienten.

	Anzahl	Prozent
weiblich	13	76,5
männlich	4	23,5
Total	17	100

*Tabelle 6: Geschlechterverteilung*

Aufgrund dieser inhomogenen Geschlechterverteilung wurde wegen mangelnder Vergleichbarkeit auf eine geschlechtergetrennte Auswertung der Daten verzichtet.

## **4.2 Unterschiede zwischen den Gruppen**

Die nachfolgend dargestellten Ergebnisse der einfaktoriellen ANOVA (Tabelle 7) der einzelnen Variablen zeigen bis auf das GGT keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen zu Studienbeginn. Die beiden Gruppen sind trotzdem vergleichbar, da das GGT nicht die primäre Variable darstellt.

Am Studienabschluss zeigt sich in keiner der Variablen ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

ONEWAY ANOVA						
		Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
Gewicht_1	Zwischen den Gruppen	3,3	1,0	3,3	0,00	0,95
	Innerhalb der Gruppen	10769,4	15,0	718,0		
	Gesamt	10772,7	16,0			
BMI_1	Zwischen den Gruppen	1,3	1,0	1,3	0,02	0,89
	Innerhalb der Gruppen	997,2	15,0	66,5		
	Gesamt	998,4	16,0			
HbA1c_1	Zwischen den Gruppen	0,1	1,0	0,1	0,04	0,85
	Innerhalb der Gruppen	31,6	15,0	2,1		
	Gesamt	31,7	16,0			
Triglyceride_1	Zwischen den Gruppen	3199,7	1,0	3199,7	0,36	0,56
	Innerhalb der Gruppen	132782,8	15,0	8852,2		
	Gesamt	135982,5	16,0			
LDL/HDL_1	Zwischen den Gruppen	1,8	1,0	1,8	1,26	0,28
	Innerhalb der Gruppen	21,5	15,0	1,4		
	Gesamt	23,3	16,0			
CRP_1	Zwischen den Gruppen	9,0	1,0	9,0	0,42	0,53
	Innerhalb der Gruppen	259,5	12,0	21,6		
	Gesamt	268,5	13,0			
GGT_1	Zwischen den Gruppen	2375,0	1,0	2375,0	5,01	0,04
	Innerhalb der Gruppen	7105,1	15,0	473,7		
	Gesamt	9480,1	16,0			
Gewicht_2	Zwischen den Gruppen	0,9	1,0	0,9	0,00	0,97
	Innerhalb der Gruppen	11971,6	15,0	798,1		
	Gesamt	11972,5	16,0			
BMI_2	Zwischen den Gruppen	0,0	1,0	0,0	0,00	0,99
	Innerhalb der Gruppen	1091,1	15,0	72,7		
	Gesamt	1091,1	16,0			
HbA1c_2	Zwischen den Gruppen	0,6	1,0	0,6	0,52	0,48
	Innerhalb der Gruppen	17,8	15,0	1,2		
	Gesamt	18,4	16,0			
Triglyceride_2	Zwischen den Gruppen	2216,2	1,0	2216,2	0,62	0,44
	Innerhalb der Gruppen	53804,9	15,0	3587,0		
	Gesamt	56021,1	16,0			
LDL/HDL_2	Zwischen den Gruppen	1,8	1,0	1,8	1,98	0,18
	Innerhalb der Gruppen	13,5	15,0	0,9		
	Gesamt	15,2	16,0			
CRP_2	Zwischen den Gruppen	29,0	1,0	29,0	1,07	0,36
	Innerhalb der Gruppen	108,3	4,0	27,1		
	Gesamt	137,3	5,0			
GGT_2	Zwischen den Gruppen	3836,5	1,0	3836,5	1,82	0,20
	Innerhalb der Gruppen	31598,4	15,0	2106,6		
	Gesamt					

Tabelle 7: Einfaktorielle ANOVA Analyse der einzelnen Variablen

Da es bei statistischen Auswertungen mittels ANOVA vorkommen kann, dass bei sehr kleinen Stichproben signifikante Ergebnisse als nicht signifikant gewertet werden wurde zusätzlich der nicht parametische Mann-Whitney-U Test durchgeführt.

Mit Ausnahme des GGTs, mittels des Mann-Whitney-U Test konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der primären und sekundären Endpunkt-Variablen detektiert werden. (siehe Tabelle 8)

	Alter (in Jahren)	Gewicht 1	BMI 1	HbA1c 1	Triglyceride 1	LDL/HDL 1	GGT 1	Gewicht 2	BMI 2	HbA1c 2	Triglyceride 2	LDL/HDL 2	GGT 2
Mann-Whitney-U	28,5	29,5	33,0	33,0	35,0	29,0	12,5	29,0	35,0	32,5	30,0	21,0	19,0
Wilcoxon-W	64,5	74,5	78,0	69,0	80,0	65,0	57,5	74,0	80,0	68,5	66,0	57,0	64,0
Z	-.7	-.6	-.3	-.3	-.1	-.7	-2,3	-.7	-.1	-.3	-.6	-1,4	-1,6
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,5	,5	,8	,8	,9	,5	,0	,5	,9	,7	,6	,1	,1
Exakte Signifikanz [2*(1-seitig Sig.)]	,5	,5	,8	,8	1,0	,5	,0	,5	1,0	,7	,6	,2	,1

Tabelle 8: Mann-Whitney-U Test

### 4.3 Unterschiede innerhalb der Gruppen

Der beiden folgenden Tabellen (Tabelle 9 und Tabelle 10) zeigen die Auswertung der gepaarten T-Tests für beide Gruppen.

Es wurden jeweils die Mittelwerte der Variablen zu Studienbeginn (Variable\_1) mit denen vom Abschluss (Variable\_2) verglichen. Dabei konnte in beiden Gruppen bei keiner Variable ein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Test bei gepaarten Stichproben- Gruppe 1 (Verum)

		Gepaarte Differenzen				T	df	Sig. (2-seitig)	
		Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes	95% Konfidenzintervall der Differenz				
					Untere				Obere
Paar 1	Gewicht_1 – Gewicht_2	-,69	3,18	1,06	-3,1	1,8	-,7	8,0	,5
Paar 2	BMI_1 - BMI_2	-,24	1,07	,36	-1,1	,6	-,7	8,0	,5
Paar 3	HbA1c_1 - HbA1c_2	-,02	,24	,08	-,2	,2	-,3	8,0	,8
Paar 4	Triglyceride_1 – Triglyceride_2	-3,89	77,24	25,75	-63,3	55,5	-,2	8,0	,9
Paar 5	LDL/HDL_1 – LDL/HDL_2	-,03	,76	,25	-,6	,6	-,1	8,0	,9
Paar 6	GGT_1 - GGT_2	-1,33	2,96	,99	-3,6	,9	-1,4	8,0	,2

Tabelle 9: Test bei gepaarten Stichproben- Gruppe 1

Test bei gepaarten Stichproben- Gruppe 2 (Placebo)

		Gepaarte Differenzen				T	df	Sig. (2-seitig)	
		Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes	95% Konfidenzintervall der Differenz				
					Untere				Obere
Paar 1	Gewicht_1 – Gewicht_2	,66	2,36	,83	-1,3	2,6	,8	7,0	,5
Paar 2	BMI_1 – BMI_2	,25	,88	,31	-,5	1,0	,8	7,0	,4
Paar 3	HbA1c_1 - HbA1c_2	,23	,89	,32	-,5	1,0	,7	7,0	,5
Paar 4	Triglyceride_1 – Triglyceride_2	-8,50	26,97	9,53	-31,0	14,0	-,9	7,0	,4
Paar 5	LDLHDLQ_1 - LDLHDL_2	-,04	,20	,07	-,2	,1	-,5	7,0	,6
Paar 6	GGT_1 - GGT_2	-7,75	39,29	13,89	-40,6	25,1	-,6	7,0	,6

Tabelle 10: Test bei gepaarten Stichproben-Gruppe 2

Da es sich um eine kleine Stichprobe handelt, sind in den folgenden Tabellen die Ergebnisse des Wilcoxontests angeführt, die für beide Gruppen nicht signifikant sind.

	Gewicht_2 – Gewicht_1	HbA1c_2 - HbA1c_1	Triglyceride_2 – Triglyceride_1	LDL/HDL_2 – LDL/HDL_1	GGT_2 - GGT_1	BMI_2 - BMI_1
Z	-,2	,0	-,9	-,2	-1,3	-,3
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,9	1,0	,4	,8	,2	,8

Tabelle 11: Wilcoxontest Gruppe 1

	Gewicht_2 – Gewicht_1	HbA1c_2 – HbA1c_1	Triglyceride_2 – Triglyceride_1	LDLHDL_2 – LDLHDLQ_1	GGT_2 – GGT_1
Z	-,7	-,3	-,7	-,6	-,6
Asymptotische Signifikanz (2- seitig)	,5	,8	,5	,5	,6

Tabelle 12: Wilcoxontest Gruppe 2

#### 4.4 Unterschiede zwischen den Patienten

Die folgenden Grafiken zeigen die Veränderungen des Körpergewichts, des BMI und des HbA1c Werts der einzelnen Patienten im Studienverlauf.

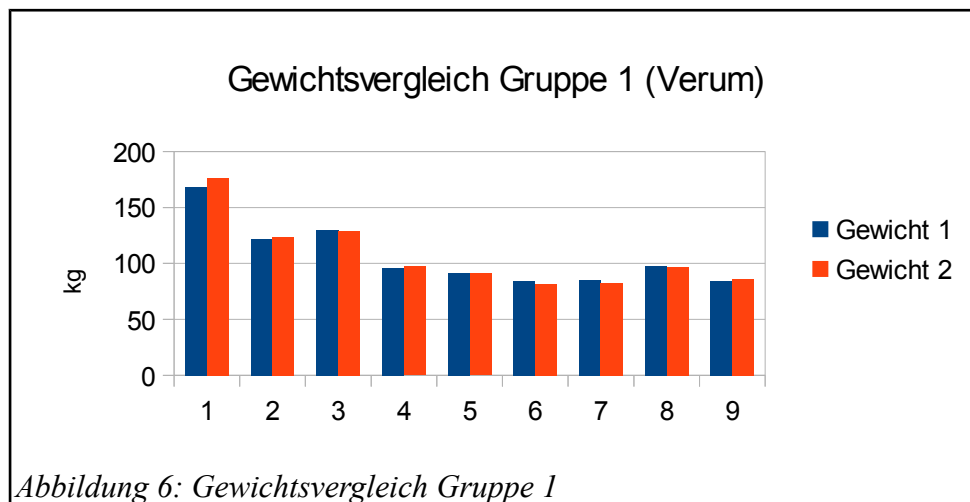
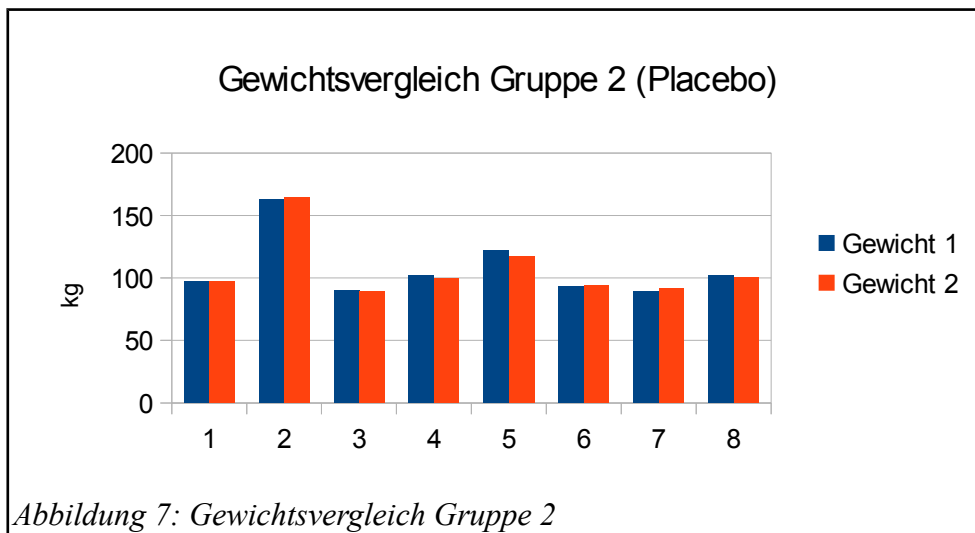
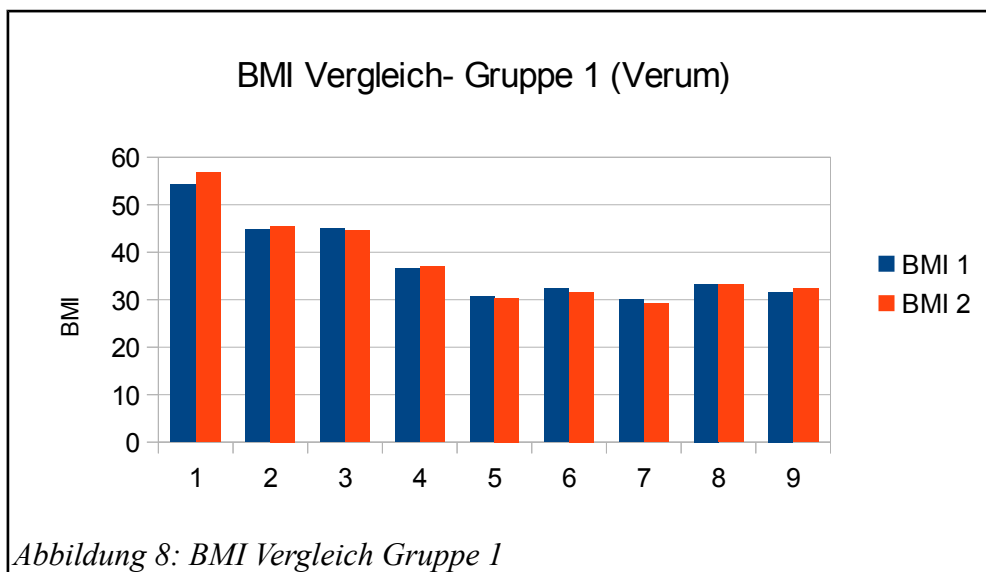


Abbildung 6: Gewichtvergleich Gruppe 1

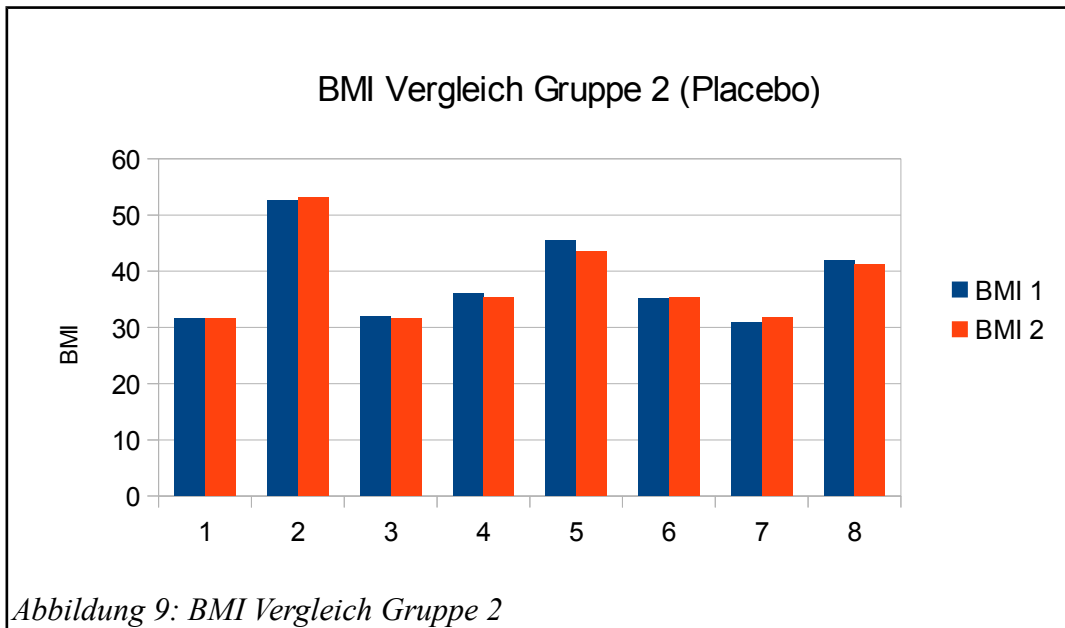
Diese Abbildung zeigt, dass die Gewichtsschwankungen mit Ausnahme des Patienten Nr.1 (+8kg) innerhalb der Patienten relativ gering sind.



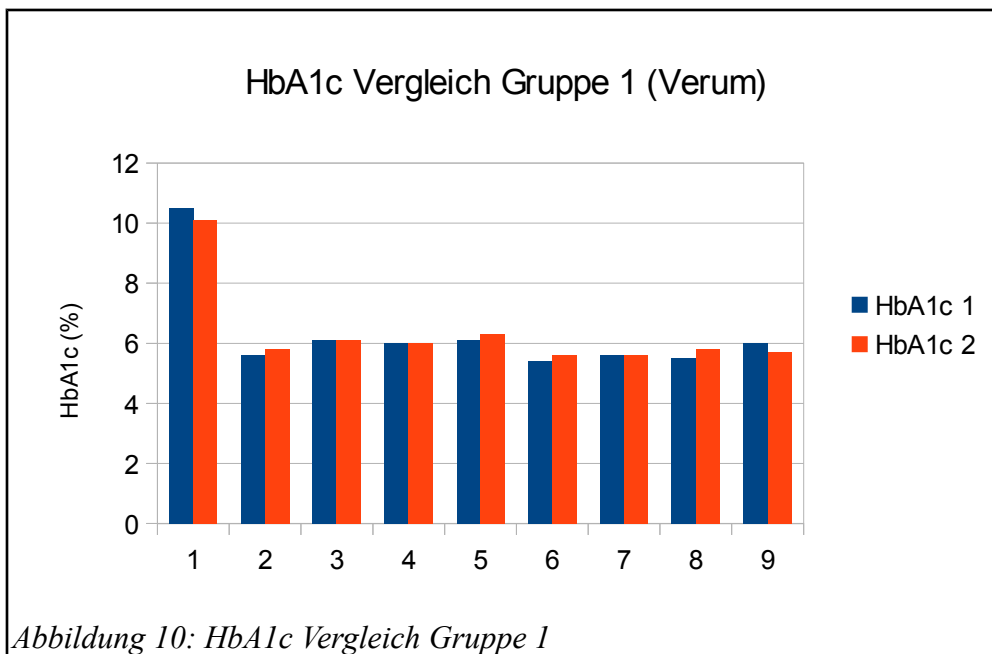
In Gruppe 2 ist kein so großer Ausreißer wie in der ersten Gruppe zu finden, aber es ist auffällig, dass beim Patienten Nr. 5 ein etwas größerer Gewichtsverlust (-5kg) stattgefunden hat.



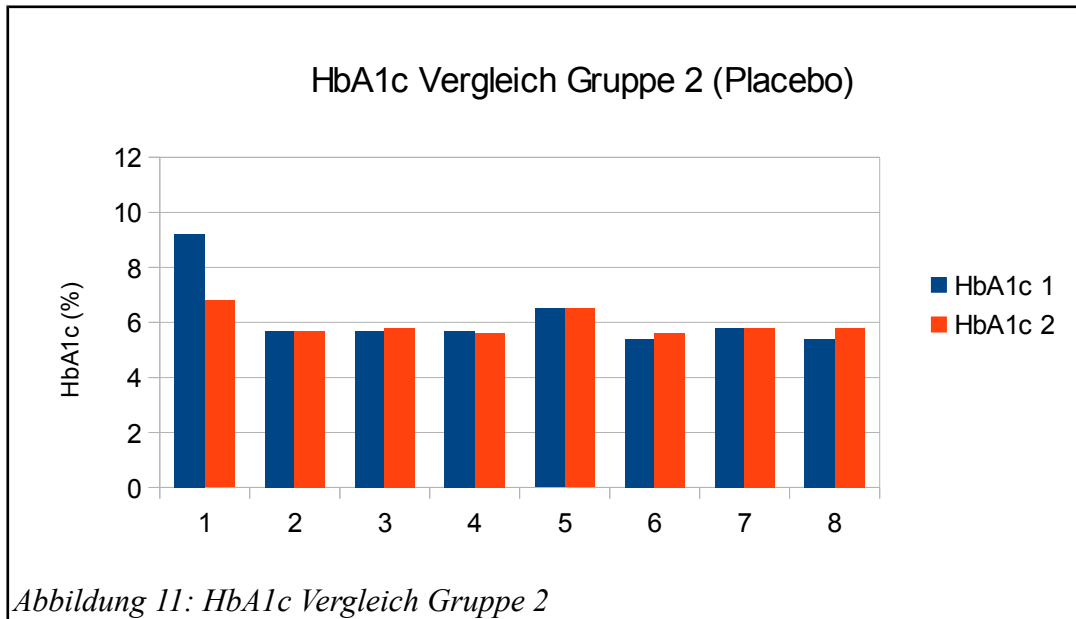
Der BMI Vergleich aller Studienteilnehmer zeigt, dass es sich beim Patienten Nr. 1 sowohl bei der Gewichtszunahme im Studienverlauf als auch beim BMI (>50) um einen sog. „Ausreißer“ handelt.



In dieser Abbildung sieht man, dass beim Patienten Nr. 5 auch ein Rückgang des BMI erfolgte.



Die HbA1c Ausgangswerte der Patienten sind mit Ausnahme des Patienten Nr. 1 (10,5) recht homogen (5,4- 6,1). Bei zwei Patienten (Nr.1 und Nr.9) ist ein Rückgang des HbA1c Wertes zu sehen, während er bei drei Patienten völlig unverändert blieb und bei vier ein Anstieg zu beobachten ist.



Auch in Gruppe 2 sind die Werte mit Ausnahme des Patienten Nr. 1 recht homogen. Auffällig ist bei diesem Patienten neben dem hohen Ausgangswert vor allem die deutliche Reduktion des HbA1c Wertes (-2,4%) im Studienverlauf.

## 5 Diskussion

### 5.1 Interpretation der Ergebnisse

#### 5.1.1 Deskriptive Statistik

##### 5.1.1.1 Gruppe 1 (*Verum*)

Beim Vergleich der Mittelwerte zu den beiden Zeitpunkten (Wert\_1 =Einschluss, Wert\_2 ist Abschluss) ist bei allen Variablen, mit Ausnahme des CRP ein leichter Anstieg zu verzeichnen. Die Werte für das CRP sind jedoch nur eingeschränkt beurteilbar, da für den Zeitpunkt des Studienabschlusses nur 3 Messwerte vorhanden sind.

Die Ergebnisse des Fragebogens (siehe Tabelle 4) mit einem Mittelwert von 5,0 bei der Einhaltung der Ernährungsempfehlungen bzw. 5,6 bei der Einhaltung der Bewegungsempfehlungen lassen vermuten, dass die Studienteilnehmer sich nur eingeschränkt an die Empfehlungen zur Life Style Modifikation gehalten haben könnten. (10 = alles eingehalten, 1 = nichts eingehalten)

##### 5.1.1.2 Gruppe 2 (*Placebo*)

In dieser Gruppe ist ein leichter Rückgang des Mittelwerts beim Gewicht, dem BMI und dem HbA1c am Studienende verglichen mit den zu Studienbeginn gemessenen Parametern festzustellen, während der Mittelwert für die Triglyceride, den LDL/HDL Quotienten und das CRP leicht angestiegen ist.

Auch in diesem Fall ist das CRP nur eingeschränkt beurteilbar, da es für den Studienabschluss nur 3 Messwerte gibt.

Die Gruppe 2 hat sich den Ergebnissen des Fragebogens (siehe Tabelle 5) zufolge möglicherweise noch weniger an die Empfehlungen zur Life Style Modifikation gehalten (Mittelwerte von 4,25 bei der Einhaltung der Ernährungsempfehlungen und 4,88 bei der Einhaltung der Bewegungsempfehlungen)

Allerdings ist auch in Gruppe 2 die Stichprobe zu klein um ein aussagekräftiges Ergebnis zu erhalten.

## 5.1.2 Unterschiede zwischen den Gruppen

### ANOVA und Mann-Whitney-U Test

Mit Ausnahme des GGTs gibt es zu Beginn der Studie bei keiner Variable einen signifikanten Unterschied. Das bedeutet, dass die beiden Gruppen grundsätzlich miteinander vergleichbar sind. Der signifikante Unterschied beim GGT\_1 ist darin begründet, dass - bei grundsätzlich kleiner Fallzahl - ein Proband von Gruppe 2 mit einem Ausgangswert von 119 deutlich höher lag als die restlichen Gruppenmitglieder.

Am Ende der Studie zeigte sich im Gruppenvergleich bei keiner der Variablen ein signifikanter Unterschied.

### 5.1.3 Unterschiede zwischen den Patienten innerhalb einer Gruppe

Studienteilnehmer 1 wurde als sog. Statistischer „Ausreißer“ definiert: der Gewichtsvergleich (+8 kg) der Gruppe 1 (Verum) (siehe Abbildung 17) könnte sich durch mangelnde Compliance bzw. mangelnde Lebensstiländerung dieses Studienteilnehmers erklären, da laut Fragebogen weder beim Ernährungs- noch beim Bewegungsverhalten Veränderungen aufgezeichnet wurden (beide Fragen wurden mit 1 beantwortet).

Außerdem ist das Ausgangsgewicht mit 168 kg bereits deutlich höher als das Ausgangsgewicht der restlichen Gruppenmitglieder.

Der höhere Gewichtsverlust im Studienverlauf (-5kg) von Studienteilnehmer Nr. 5 in Gruppe 2 (siehe Abbildung 18) ist auf Rückfrage durch eine deutliche Änderung des Lebensstils begründbar.

Das Verhalten des BMIs folgt naturgemäß dem Gewicht und wird daher nicht gesondert diskutiert.

Beim HbA1c Vergleich in Gruppe 1 ist Studienteilnehmer Nr. 1 ebenfalls ein Ausreißer nach oben, was ebenfalls mit einer mangelnden Compliance begründet werden könnte.

In Gruppe 2 ist bei Studienteilnehmer Nr. 1 mit eine Reduktion des HbA1c Wertes von 9,2 auf 6,8 ein deutlicher Rückgang (-2,4) im Studienverlauf ersichtlich. Erklärt werden könnte dieser Abfall durch die vom Studienteilnehmer angegebene Lebensstiländerung, vor allem im Bezug auf die Ernährung (Ergebnisse des Fragebogens: Ernährung 7, Bewegung 6).

## **5.2 Mögliche Erklärungsmodelle**

### **5.2.1 Geringe Fallzahl**

Da die Studie als Pilotstudie geplant wurde, ist die geringe Fallzahl vertretbar. Unerwarteterweise konnten trotz einer zusätzlichen Rekrutierung von sieben Studienteilnehmern, daher insgesamt 27 eingeschlossenen Studienteilnehmern, nicht die geplanten 20 sondern lediglich Daten der 17 Studienteilnehmer zum Studienabschluss ausgewertet werden.

### **5.2.2 Inhomogener Einschlusszeitpunkt**

Ein weiterer Faktor, der die Ergebnisse eventuell verfälschen könnte, ist die Tatsache, dass der Einschlusszeitpunkt sehr inhomogen war und sich von April bis Oktober 2012 erstreckte. Vor allem die Personen die im Herbst 2012 eingeschlossen wurden, berichteten vermehrt über eine in erster Linie „wetterbedingt“ fehlende Motivation zur Bewegung. Als zusätzlicher Aspekt sollte auch eine vermehrte Kalorienaufnahme während der Adventzeit bedacht werden.

### **5.2.3 Mangelnde Compliance**

Die Patienten gaben mehrheitlich an, sich nicht ausreichend an die Ernährungs- und Bewegungsempfehlungen gehalten zu haben. Diese wären jedoch eine Voraussetzung zur Gewichtsabnahme gewesen. In den Abschlussgesprächen erklärten mehrere Studienteilnehmer, dass sie in den ersten drei bis vier Wochen nach Einschluss in die Studie sehr motiviert waren und sowohl die Ernährungs- als auch die Bewegungsempfehlungen größtenteils eingehalten haben. In dieser Anfangsphase haben die meisten Studienteilnehmer, laut Angabe, auch drei bis vier Kilogramm abgenommen. Nach ca. 6 Wochen konnte diese Tendenz nicht beibehalten werden. Zahlreiche Studienteilnehmer zeigten sich lt. Angabe ab diesem Zeitpunkt auch als nachlässiger in der Einhaltung der Life Style Modifikationen, was sich natürlich auch beim Gewicht in der Abschlussuntersuchung bemerkbar machte.

Daraus könnte man den Schluss ziehen, dass es effektiver gewesen wäre, bei den eingeschlossenen Patienten engmaschigere Gewichtskontrollen durchzuführen, um die Motivation zur Beibehaltung der Lifestylemaßnahmen besser aufrechtzuerhalten. Durch ein Gesamtprogramm, das Verhaltenstherapie, Bewegung und laufende

Ernährungsberatung beinhaltet könnten in Zukunft – im Rahmen weiterer ähnlicher Untersuchungen – eine adäquatere Begleitung der Studienteilnehmer erfolgen.

Es wurden bereits einige erfolgreiche Modelle, die diesen Ansatz verfolgen, initiiert. Das wohl bekannteste ist WeightWatchers®, das bereits seit 1974 erfolgreich in Österreich tätig ist. Ein weiteres sehr interessantes Projekt ist STYJOBS in der Medizinischen Universität Graz und u.a. ätiologischer Faktoren der juvenilen Adipositas evaluiert.

### **5.3 Schlussfolgerungen**

Bezogen auf die Fragestellung und die Hypothese bedeutet die Auswertung der Ergebnisse, dass die Alternativhypothese nicht eingetreten ist. Den Ergebnissen zufolge ist die Wirkung von Exadipin® auf das Körpergewicht und den Fettstoffwechsel als nicht signifikant einzustufen. Ob Exadipin® eine unterstützende Rolle bei der Gewichtsabnahme von Adipositas parallel zu Lifestylemassnahmen hat, konnte durch unsere kleine Piltostudie nicht geklärt werden.

Die effektivste Maßnahme zur Prävention und Behandlung von metabolischen „Wohlstanderkrankungen“ sind Lifestylemaßnahmen. Nicht zuletzt kann durch körperliche Aktivität auch den Anteil an HDL erhöht und somit einen günstigeren HDL/LDL Quotienten erreicht werden.

#### **5.3.1 Änderungsvorschläge für eine eventuelle Folgestudie**

- größere Stichprobe
- kürzere Einschlussdauer
- engmaschigere Gewichtskontrolle (in 3-wöchigen Abständen)
- gemeinsames Sportprogramm (min. einmal pro Woche um die Motivation zu steigern)
- Einschluss von Patienten mit rezidivierenden Heißhungerattacken

## **5.4 Meine persönliche Sicht zum Thema Gewichtsreduktion**

Ich war 13 Jahre als Leistungssportlerin im Radsport im Einsatz, wo das Gewicht eine enorme Rolle bei der Leistungsfähigkeit spielt und habe selbst oft nach dem Winter mit dem einen oder anderem Kilogramm zu viel gekämpft. Durch diese Erfahrung kann ich selbst sehr gut nachvollziehen wie schwer es ist Gewicht zu verlieren, obwohl es sich bei mir maximal um 4 oder 5 Kilo handelte. Wenn es dann darum geht, dass eigentlich 10 oder gar 40 Kilo wegmüssen wird es sicher ungleich schwerer. Denn selbst wenn jemand mit massiver Adipositas 10 Kilo verliert, was ja als echter Erfolg einzustufen ist, merkt man rein äußerlich noch kaum etwas. Daher ist bei dieser Gruppe eine psychologische Begleitung aus meiner Sicht fast unumgänglich. Dazu kommt noch, dass für massiv Übergewichtige Bewegung anfangs kaum Spaß macht, da alles durch das eigene Körpergewicht erschwert ist und die „anderen“ leichter und schneller sind.

## 6 Anhang

### 6.1 Patienteninformation und Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der klinischen Studie

#### **„Effektivität von EXADIPIN bei adipösen erwachsenen PatientInnen mit einem Diabetes mellitus Typ 2 – eine randomisierte, doppel-blinde, Plazebo-kontrollierte Pilot-Studie\*“**

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient!

Wir laden Sie ein, an der oben genannten klinischen Prüfung, teilzunehmen. Die Aufklärung darüber erfolgt in einem ausführlichen ärztlichen Gespräch.

**Ihre Teilnahme an dieser klinischen Prüfung erfolgt freiwillig. Sie können jederzeit ohne Angabe von Gründen aus der Studie ausscheiden. Die Ablehnung der Teilnahme oder ein vorzeitiges Ausscheiden aus dieser Studie hat keine nachteiligen Folgen für Ihre medizinische Betreuung.**

Klinische Prüfungen sind notwendig, um verlässliche neue medizinische Forschungsergebnisse zu gewinnen. Unverzichtbare Voraussetzung für die Durchführung einer klinischen Prüfung ist jedoch, dass Sie Ihr Einverständnis zur Teilnahme an dieser klinischen Prüfung schriftlich erklären. Bitte lesen Sie den folgenden Text als Ergänzung zum Informationsgespräch mit Ihrem Arzt sorgfältig durch und zögern Sie nicht Fragen zu stellen.

Bitte unterschreiben Sie die Einwilligungserklärung nur

- wenn Sie Art und Ablauf der klinischen Prüfung vollständig verstanden haben,
- wenn Sie bereit sind, der Teilnahme zuzustimmen und
- wenn Sie sich über Ihre Rechte als Teilnehmer an dieser klinischen Prüfung im Klaren sind.

Zu dieser klinischen Prüfung, sowie zur Patienteninformation und Einwilligungserklärung wurde von der zuständigen Ethikkommission eine befürwortende Stellungnahme abgegeben.

#### **1. Was ist der Zweck der klinischen Prüfung?**

Der Zweck dieser klinischen Studie ist die Prüfung der Effektivität eines natürlichen Präparates namens Exadipin, das von Aapospa und Dr. Auer für besondere diätetische Zwecke entwickelt wurde.

\* Erklärung: Effektivität = Wirkung; Adipös = Stark übergewichtig; Randomisiert = per Zufall zugeteilt; Doppelblind = Arzt und Sie wissen nicht in welcher Gruppe Sie sind; Placebo-kontrollierte Pilotstudie = Erstmalige Studie zur Wirkung eines Präparates mit Kontrolle eines Scheinpräparates.

Das Präparat soll folgende Eigenschaften haben:

- reguliert die Blutzuckerwerte nach der Nahrungsaufnahme
- hält den Blutzuckerspiegel auf natürliche Weise konstant
- dient der Gewichtsreduktion im Rahmen einer Adipositasbehandlung
- trägt zur Verbesserung der Blutfettwerte bei
- gilt als Radikalfänger und hat antioxidative Eigenschaften (ähnlich wie Vitamine)

Einige Studien bestätigen bereits die Wirksamkeit der einzelnen Substanzen die in Exadipin® enthalten sind. Dieses Präparat selbst wurde jedoch noch nicht explizit wissenschaftlich im Rahmen einer klinisch randomisierten Studie (RCT) untersucht.

Folgende Voraussetzungen müssen zur Teilnahme erfüllt sein:

- ✓ BMI: 30-50
- ✓ Alter: 30-65 Jahre
- ✓ Körperkonstitution: adipös, nicht muskulös
- ✓ Unterschriebene Einwilligungserklärung nach Aufklärung
- ✓ Keine Bewegungseinschränkung

## 2. Welche anderen Behandlungsmöglichkeiten gibt es?

Adipositas ist eine deutlich ausgeprägte Form von Übergewicht und bedarf einer Behandlung, da die Folgen teils schwerwiegende Gesundheitsbeeinträchtigungen haben können.

Als Basis der Behandlung steht immer eine Lifestylemodifikation, die darauf abzielt eine negative Kalorienbilanz mit ausgewogenen Nahrungsmitteln zu erreichen sowie eine Einheit von mehreren Minuten aktiver Bewegung fix im Tagesablauf zu integrieren.

Unterstützend dazu können Nahrungsergänzungsmittel oder diätetische Präparate eingesetzt werden, die den Stoffwechsel durch verschiedenste Wirkmechanismen unterstützen besser Fett abzubauen und neues nicht so leicht aufzubauen. Exadipin® gehört in diese Kategorie indem es an mehreren Orten des Körpers gezielt unterstützend eingreift.

Ebenso sind klassische Medikamente wie Orlistat als Behandlung zur Verfügung. Diese haben aber oft unangenehme Nebenwirkungen wie Fettstühle, Durchfall und starke Blähungen, Bauchschmerzen, u.a.

Bei sehr schweren Formen der Adipositas steht noch eine chirurgische Intervention mit einem Magenband (gastric banding) zur Verfügung. Dabei wird ein Band um den Magen implantiert, das diesen verkleinert und somit weniger Platz für Nahrungsmittel schafft. Diese Methode ist leider ebenfalls mit den hohen Risiken einer Operation verbunden (Narkoserisiko, Infektion, Nachblutung, etc.) und bringt auf Dauer auch oft nicht den gewünschten Effekt (das Band könnte sich z.B. auch verschieben).

## 3. Wie läuft die klinische Prüfung ab?

Diese klinische Prüfung wird an der Medizinischen Universität Graz durchgeführt, und es werden insgesamt 20 Patienten daran teilnehmen.

Vor Aufnahme in diese klinische Prüfung wird die Vorgeschichte Ihrer Krankheit erhoben, und Sie werden einer umfassenden ärztlichen Untersuchung unterzogen.

Ihre Teilnahme an dieser klinischen Prüfung wird voraussichtlich 12 Wochen dauern.

Im Rahmen dieser klinischen Prüfung werden die teilnehmenden Patienten Computerprogramm in eine von 2 Gruppen zugeteilt. Sie selbst und auch Ihr behandelnder Arzt wissen nicht und sollten auch nicht wissen in welcher Gruppe Sie sind um eine spezifische Erwartungshaltung auszuschließen.

Nur falls es notwendig sein sollte, kann Ihr Arzt jederzeit in Erfahrung bringen, in welcher Gruppe Sie eingeteilt sind.

Die Gruppen sind:

- Gruppe GP: Placebo-Präparat (ohne Wirkstoff)
- Gruppe GE: Exadipin-Präparat

Von allen Patienten wird zu Beginn der Studie das Körpergewicht, der HbA1c Wert (Langzeitblutzuckerwert) sowie ein Lipidprofil (verschiedene Fettparameter im Blut) bestimmt.

Folgend werden Sie eine genaue Anweisung bekommen Ihren Lebensstil in den nächsten 12 Wochen etwas zu ändern und bestimmte Dinge nach Anleitung einzuhalten. Dies wird vor allem Ihre Ernährung und etwas den Faktor Bewegung betreffen. Dafür erhalten Sie ein eigenes Dokument: „Lifestyle Anweisung zur Exadipin Pilot Studie“

Alle teilnehmenden Patienten sollten in dieser Zeit zu jeder Mahlzeit eine Kapsel Ihres Präparates dazu zu nehmen.

Sie sollten versuchen diese Anweisungen so genau als möglich zu befolgen. Alle Abweichungen davon und größeren Ausrutscher bitten wir anhand des beigelegten Fragebogens zu dokumentieren. Ebenso sollten darauf vermeintliche Nebenwirkungen und unerwünschte Ereignisse dokumentiert werden. (siehe mögliche Nebenwirkungen)

Wir bitten Sie nach diesen 12 Wochen auf einer zehn-teiligen Skala zu beurteilen wie genau Sie alle Anweisungen eingehalten haben:

1= nichts davon eingehalten

10= alles eingehalten.

Zu diesem Zeitpunkt kommen Sie noch einmal in zur Untersuchung an die Universitätsklinik Graz, wobei Ihr Gewicht und die anfänglich bestimmten Laborparameter (Langzeitblutzuckerwert, Fettparameter) noch einmal gemessen werden.

Nach dieser Abschlussuntersuchung ist die Studie für Sie beendet.

Wir bitten Sie dennoch einige Strategien, die Sie im Rahmen dieser Studie gelernt haben zum Wohle Ihrer Gesundheit beizubehalten.

Eine Reihe von Untersuchungen und Eingriffen werden im Zuge Ihrer Behandlung

durchgeführt, gleichgültig, ob Sie nun an dieser klinischen Prüfung teilnehmen oder nicht. Diese werden von Ihrem Arzt im Rahmen des üblichen ärztlichen Aufklärungsgespräches mit Ihnen besprochen.

Folgende Maßnahmen werden ausschließlich aus Studiengründen durchgeführt:

- Zusätzliche Behandlung zur Lifestylemodifikation mit Placebo od. Exadipin®
- Fragebogen zur Dokumentation von Nebenwirkungen und Compliance

Die Einhaltung der Besuchstermine, einschließlich der Anweisungen des Prüfarztes ist von entscheidender Bedeutung für den Erfolg dieser klinischen Prüfung.

#### **4. Was ist Exadipin®?**

Exadipin® ist ein von Aapospa und Dr. Auer entwickeltes Produkt aus natürlichen Inhaltsstoffen (Salacia reticulata, Vit D3) für besondere diätetische Zwecke.

Salacia reticulata ist eine indische Heilpflanze, die in der ayurvedischen Tradition schon seit vielen hundert Jahren Anwendung in der Stoffwechselregulation, bei Übergewicht und der Behandlung von Diabetes findet (siehe Punkt 1).

Vitamin D3 (Cholecalciferol) ist ein in allen nicht pflanzlichen Lebewesen (genauer: Eukaryonten) vorkommender Stoff, der mit Hilfe von Sonnenlicht gebildet, oder als Nahrungsergänzungsmittel zugeführt wird, mit zahlreichen positiven Eigenschaften und für folgende Erkrankungen als Vorbeugung und teils zur Behandlung wirksam ist:

- Immunologischen Erkrankungen (Autoimmunerkrankungen, Infektionen, etc.)
- Bluthochdruck
- Dickdarmkrebs und andere Krebsarten
- Osteoporose
- Herz-Kreislauf Erkrankungen
- Metabolisches Syndrom
- Muskelschmerzen- und Schwäche
- Hirnleistung u.ä.

Weitere Informationen auf [www.exadipin.at](http://www.exadipin.at)

#### **5. Worin liegt der Nutzen einer Teilnahme an dieser Klinischen Studie?**

Mit der zusätzlichen Einnahme von Exadipin® könnte möglicherweise Ihr Übergewicht deutlich reduziert werden und Ihr Wohlbefinden gesteigert werden. Außerdem könnte dadurch Ihre Lebensqualität verbessert werden und Sie könnten sich viel Zeit, Geld und Mühe ersparen, wenn Sie mögliche weitere Therapieverfahren erst gar nicht in Anspruch nehmen bräuchten.

Die Ergebnisse dieser klinischen Prüfung könnten dazu beitragen, dass für andere Patienten, die dieselbe Erkrankung haben wie Sie, eine bessere effektivere Behandlung gefunden wird als derzeit bekannt und üblich ist. Daraus würde die Allgemeinheit profitieren und für die medizinische Wissenschaft wäre es ein enormer Fortschritt. Die dadurch möglicherweise zu gewinnenden Erkenntnisse könnten wahrscheinlich auch in anderen Therapien eingesetzt werden.

Es ist jedoch auch möglich, dass Sie durch Ihre Teilnahme an dieser klinischen Prüfung keinen direkten Nutzen für Ihre Gesundheit ziehen.

## **6. Gibt es Risiken, Beschwerden und Begleiterscheinungen?**

Ein adipöses Erscheinungsbild ist bereits vorhanden, das von den meisten Patienten als unangenehm empfunden wird.

Exadipin® ist ein Produkt aus natürlichen Inhaltsstoffen. Bisher sind kaum Nebenwirkungen beschrieben worden.

In einzelnen Fällen können Blähungen, Übelkeit, Erbrechen oder Kopfschmerzen auftreten.

Schlechtestenfalls könnte sich eine weitere Gewichtszunahme einstellen.

Von den Wirkstoffen sind in den bisherigen Studien keine toxischen Effekte beschrieben worden.

Die Wahrscheinlichkeit dass schwerwiegende unerwünschte Ereignisse eintreten wird als äußerst gering eingestuft.

Eine eigene Auskunft der möglichen Nebenwirkungen wird bei Studieneinschluss in einem detaillierten Aufklärungsgespräch erläutert.

## **8. Hat die Teilnahme an der klinischen Prüfung sonstige Auswirkungen auf die Lebensführung und welche Verpflichtungen ergeben sich daraus?**

Sie sollten versuchen die Anweisungen zum Lebensstil so genau als möglich einzuhalten.

Des Weiteren ist aus diesem Grund jede andere Behandlungsform, die nicht Teile der Studie sind zu vermeiden.

## **9. Was ist zu tun beim Auftreten von Symptomen, Begleiterscheinungen und/oder Verletzungen?**

Sollten im Verlauf der klinischen Prüfung irgendwelche Symptome, Begleiterscheinungen oder Verletzungen auftreten, müssen Sie diese Ihrem Arzt mitteilen, bei schwerwiegenden Begleiterscheinungen umgehend, ggf. telefonisch (Telefonnummern, etc. siehe unten) informieren.

## **10. Versicherung**

Da in dieser Studie kein neues Medikament (lediglich ein diätetisches Präparat) untersucht wird und keine Gefährdung von Patienten erwartet wird, ist für diese Studie keine Patientenversicherung vorgeschrieben.

## **11. Wann wird die klinische Prüfung vorzeitig beendet?**

Sie können jederzeit auch ohne Angabe von Gründen, Ihre Teilnahmebereitschaft widerrufen und aus der klinischen Prüfung ausscheiden ohne dass Ihnen dadurch

irgendwelche Nachteile für Ihre weitere medizinische Betreuung entstehen.

Ihr Prüfarzt wird Sie über alle neuen Erkenntnisse, die in Bezug auf diese klinische Prüfung bekannt werden, und für Sie wesentlich werden könnten, umgehend informieren. Auf dieser Basis können Sie dann Ihre Entscheidung zur **weiteren** Teilnahme an dieser klinischen Prüfung neu überdenken.

Es ist aber auch möglich, dass Ihr Prüfarzt (oder gegebenenfalls der Auftraggeber dieser klinischen Prüfung) entscheidet, Ihre Teilnahme an der klinischen Prüfung vorzeitig zu beenden, ohne vorher Ihr Einverständnis einzuholen. Die Gründe hierfür können sein:

- a) Sie können den Erfordernissen der Klinischen Prüfung nicht entsprechen;
- b) Ihr behandelnder Arzt hat den Eindruck, dass eine weitere Teilnahme an der klinischen Prüfung nicht in Ihrem Interesse ist;
- c) der Auftraggeber trifft die Entscheidung, die gesamte klinische Prüfung abubrechen, oder lediglich Ihre Teilnahme vorzeitig zu beenden.

Sofern Sie sich dazu entschließen, vorzeitig aus der klinischen Prüfung auszuschneiden, oder Ihre Teilnahme aus einem der oben genannten Gründe vorzeitig beendet wird, ist es für Ihre eigene Sicherheit wichtig, dass Sie sich einer normalen Kontrolluntersuchung unterziehen. Diese besteht meistens aus einer körperlichen Untersuchung.

**12. In welcher Weise werden die im Rahmen dieser klinischen Prüfung gesammelten Daten verwendet?**

Sofern gesetzlich nicht etwas anderes vorgesehen ist, haben nur die Prüfer und deren Mitarbeiter, sowie in- und ausländische Gesundheitsbehörden Zugang zu den vertraulichen Daten, in denen Sie namentlich genannt werden. Diese Personen unterliegen der Schweigepflicht.

Die Weitergabe der Daten im In- und Ausland erfolgt ausschließlich zu statistischen Zwecken und Sie werden ausnahmslos darin nicht namentlich genannt und anonymisiert. Auch in etwaigen Veröffentlichungen der Daten dieser klinischen Prüfung werden Sie nicht namentlich genannt.

**13. Entstehen für die Teilnehmer Kosten? Gibt es einen Kostenersatz oder eine Vergütung?**

Durch Ihre Teilnahme an dieser klinischen Prüfung entstehen für Sie keine zusätzlichen Kosten.

Die Fahrtkosten für die Untersuchungs- und Therapietermine sind vom Patienten selbst zu tragen.

#### **14. Möglichkeit zur Diskussion weiterer Fragen**

Für weitere Fragen im Zusammenhang mit dieser klinischen Prüfung stehen Ihnen Ihr Prüfarzt und seine Mitarbeiter gern zur Verfügung. Auch Fragen, die Ihre Rechte als Patient und Teilnehmer an dieser klinischen Prüfung betreffen, werden Ihnen gerne beantwortet.

##### Studienleitung:

Name der Kontaktperson: Dr. Michael Ofner

Ständig erreichbar unter: 0650 4690288

##### Studiendurchführung/ Prüfarzt:

Name der Kontaktperson: Dr. Stefan Korsatko

Ständig erreichbar unter: 0316/385-12383

## 15. Einwilligungserklärung

Name des Patienten in Druckbuchstaben: .....

Geb.Datum: ..... Code: .....

Ich erkläre mich bereit, an der klinischen Prüfung „Effektivität von EXADIPIN bei adipösen erwachsenen PatientInnen mit einem Diabetes mellitus Typ 2 – eine randomisierte, doppelt-blinde, Plazebo-kontrollierte Pilot-Studie“ teilzunehmen.

Ich bin von Herrn/Frau (*Dr.med.*) ..... ausführlich und verständlich über die möglichen Belastungen und Risiken, sowie über Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung, sowie die sich für mich daraus ergebenden Anforderungen aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text dieser Patientenaufklärung und Einwilligungserklärung, die insgesamt 8 Seiten umfasst gelesen. Aufgetretene Fragen wurden mir vom Prüfarzt verständlich und genügend beantwortet. Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden. Ich habe zurzeit keine weiteren Fragen mehr.

Ich werde den ärztlichen Anordnungen, die für die Durchführung der klinischen Prüfung erforderlich sind, Folge leisten, behalte mir jedoch das Recht vor, meine freiwillige Mitwirkung jederzeit zu beenden, ohne dass mir daraus Nachteile für meine weitere medizinische Betreuung entstehen.

Ich bin zugleich damit einverstanden, dass meine im Rahmen dieser klinischen Prüfung ermittelten Daten aufgezeichnet werden und die bereits erhobenen Befunde (Daten) zum Zwecke dieser klinischen Studie verwendet werden. Um die Richtigkeit der Datenaufzeichnung zu überprüfen, dürfen Beauftragte der zuständigen Behörden beim Prüfarzt Einblick in meine personenbezogenen Krankheitsdaten nehmen.

Beim Umgang mit den Daten werden die Bestimmungen des Datenschutzgesetzes beachtet.

Eine Kopie dieser Patienteninformation und Einwilligungserklärung habe ich erhalten. Das Original verbleibt beim Prüfarzt.

.....  
(Datum und Unterschrift des Patienten)

.....  
(Datum, Name und Unterschrift des verantwortlichen Arztes)

***(Der Patient erhält eine unterschriebene Kopie der Patienteninformation und Einwilligungserklärung, das Original verbleibt im Studienordner des Prüfarztes.)***

## **6.2 Lifestyle-Anweisungen zur Exadipin-Pilotstudie**

### **1. Ernährung fängt beim Einkauf an**

Man kann es drehen und wenden wie man will, was nicht zu Hause ist, kann man nicht essen. Wenn der abendliche Blick in den Kühlschrank vorwiegend Kalorienbetonte „Zwischendurchsnacks“ als Angebot bringt, wird es sehr schwer sein, sich zu beherrschen. Wenn die Schokoladenlade immer gut gefüllt ist, und sich Zuckerl mit Chips und fett und zuckergetränkten Keksen mischen, wird das Durchhalten sehr schwierig. Also guter Tipp: Raus mit fettem, ungesunden, Zuckerhältigen Zeug aus Deinem Zuhause. Dann wird die Versuchung umso kleiner sein, und der Erfolg beim Abnehmen wird sich bald einstellen.

### **2. Nütze Dein Wissen**

Jeder Mensch, der Probleme mit seinem Gewicht oder mit seiner Körperform hat, weiß bestens Bescheid, was ihm gut tut und was ihm schadet. Entscheidend ist nur, wie man dieses Wissen umsetzt. Also Finger weg von Zucker und kurzkettigen Kohlenhydraten (weißes Mehl und Mehlspeisen). Dass Bewegung nicht unbedingt schadet, wenn man Abnehmen will, ist auch allgemein bekannt. Entscheidend ist vor allem: Zu Wissen wie es geht alleine ist zu wenig, Du musst es auch tun, selbst wenn es DIR schwerfällt.

### **3. Trinke keinen Alkohol und zuckerhältige Getränke**

Zumindest nicht über die Maße. Vor allem sei niemals betrunken – denn wenn der Alkohol Dich beherrscht, beherrscht du Dich nicht mehr. Den Weg zum Kühlschrank und zu den Süßigkeiten zeigt Dir der sogenannte Postalkoholische Hunger. Und dieser ist Dein Feind, wenn Du abnehmen willst. Alkohol besitzt außerdem „leere“ Kalorien, Alkohol löst erhöhten Zuckerspiegel aus und dieser wird sofort in nutzloses Körperfett umgewandelt. Und wieder sehr schwer abgebaut.

Einen massiven Ernährungsfehler stellen auch Getränke mit Zucker dar. Man isst fast nichts, ist ständig auf Diät und trinkt jeden Tag 2000 kcal zu viel. Auch Fruchtsäfte, selbstgemacht oder gekauft sind eine echte Kalorienbombe.

### **4. Verzichte auf nichts, aber nur selten**

Es gibt eigentlich nichts worauf Du für immer verzichten musst, die Frequenz und die Menge bestimmen Deinen Genuss. Je seltener Du Dich Deinen vergangenen „Ernährungs-Sünden“ hingibst, desto weniger werden sie Dir fehlen. Genehmige Dir von Zeit zu Zeit auch Deine Feinde – mit Maß und Ziel. So kannst Du auch erkennen, ob Du nach bestimmten Ernährungsgewohnheiten „süchtig“ bist. Dies kommt besonders häufig bei Süßigkeiten und Schokolade vor. Also verbiete Dir nichts, aber behalte die Kontrolle über Deine Ernährung.

### **5. Kein Zucker, kein Fett, keine Kohlenhydrate ohne Genuss**

Essen soll auch Genuss bedeuten, und das in höchstem Maße. Unbewusstes in Sich hineinfressen von Tausenden leeren Kalorien bedeutet Fett werden ohne Genuss. Und das ist schade und kontraproduktiv. Wichtig ist, dass manche Lebensmittel, die uns eigentlich schaden, ja vom Geschmack her ein Hammer sind. Wenn Du schon „sündigst“, dann bewusst und mit vollem Genuss. Aber bitte sehr, sehr selten.

### **6. Bei Essen nur höchste Qualität**

Es ist äußerst wichtig, bei der Ernährung auf höchste Qualität zu achten. Am besten frische Ware, selbst zubereitet und am besten kaum verändert, also ehrliches Essen, ohne

versteckte Zutaten, Transfette, Zucker und Kalorien. Je natürlicher die Ernährung, umso gesünder und Genussreicher ist sie. Und Du sollst immer wissen, woher Dein Essen kommt und was wirklich drinnen ist.

### **7. Lass Dich nicht belügen und belüge Dich nicht selbst**

Du wirst täglich belogen, wenn es um Deine Ernährung geht. Ernährungswissenschaft ist keine Wissenschaft, sondern ein Sammelbegriff für Vermutungen, die nur für einen gewissen Prozentsatz gilt. „Fitness“müsli und „Fitness“ Cornflakes bestehen teilweise fast zu 100 % aus Fett und Zucker. Diese machen über den Insulinspiegel hungrig, hungrig, hungrig und danach fett, fett, fett. Dass Obst in jeder Form gesund ist, ist ebenfalls eine Lüge, so wie wir mindestens 100 echte Ernährungslügen kennen, die Dich fett und andere glücklich machen. Denk über Dein Essen nach und kehre zu Punkt 2 zurück.

### **8. Kein Essen ohne Denken.**

Fett macht vor allem das „Frustessen“, also unnütze Sachen in sich reinstopfen, weil man gerade nichts Besseres zu tun hat oder sich ablenken möchte. Dabei futtert man meist unbewusst riesige Mengen von leeren und unnützen Kalorien in sich hinein. Oder abendliche Hungerattacken, die meist unbeherrschbar sind ( Siehe Punkt 1-7 ). Also vorher denken, dann essen und genießen, aber niemals ohne vorher sein Hirn einzuschalten.

### **9. Bewegung muss Spaß machen.**

Dass Bewegung allein schlank macht, siehe Punkt 7. Gerade am Anfang einer Periode zum Abnehmen versuchen viele gleich weiter zu essen und nur durch Bewegung abzunehmen. Um 1000 Kalorien zu verbrauchen, muss ein durchschnittlich untrainierter Mensch ungefähr 2 Stunden intensiven Sport betreiben, das sind die Kalorien von 150 g Schokolade. Und nach dem „Sport“ wird über das Insulin oft Heißhunger hervorgerufen, der mehr als das Doppelte an Kalorien in den Körper bringt. Wichtig ist vor allem: Bewegung ist gut, muss aber Freude machen. Wer nicht gerne läuft, soll halt etwas anderes machen, das Freude macht. Jeder kann für sich selbst das optimale Bewegungsmuster finden. Und wenn der Wille nach weniger Kilos und einem schöneren Körper dominiert, kann man auch Freude am Überwinden finden. Und die Heißhungerattacken nach der Bewegung beherrschen.

### **10. Regelmäßige Gewichtskontrollen sind wichtig.**

Täglich auf die Waage muss nicht sein, aber ohne Gewichtskurve wird diese wieder steil nach oben zeigen, denn das Gewicht, das in langer „Anstrengung“ verloren ging, geht in wenigen Wochen wieder hinauf, wenn Du Punkt 1-10 nicht mehr beachtest. Also mindestens einmal die Woche auf die Waage, gerade wenn Du mit Deinem Gewicht zufrieden bist, sonst bist Du es bald nicht mehr....

Weitere Informationen auf [www.exadipin.at](http://www.exadipin.at)

***Viel Erfolg!***

## Literaturverzeichnis

- 1, Horst de Marées, Sportphysiologie, 2003, 9. Auflage, Sportverlag Strauß , Ernährung und körperliche Aktivität, 397-433
- 2, Renate Horeshi, SSM: Modernste Methoden zur Messung der Body Composition, 2010, Vorlesung, Medizinische Universität Graz
- 3, Neal Halfon, Kandyce Larson, Wendy Slusser, Associations Between Obesity and Comorbid Mental Health, Developmental, and Physical Health Conditions in a Nationally Representative Sample of US Children Aged 10 to 17, Academic Pediatrics, 2013, 13 , 6-13
- 5, Renate Horejsi, SSM 05: Modernste Methoden zur Messung der Body Composition, Physiologie des Fettgewebes, 2010, Vorlesung, Medizinische Universität Graz
- 6, Renate Horejsi, SSM 05: Modernste Methoden zur Messung der Body Composition, Pathophysiologie des Fettgewebes, 2010, , Medizinische Universität Graz
- 7, Verspohl Eugen J, Das viszerale Fettgewebe- Basis für chronisch entzündliche Erkrankungen, Schweizer Zeitschrift für Ernährungsmedizin, 2008, 6 (1) , 11-15
- 9, Bachl Norbert, Bauer Robert, Dorner Thomas E., Gäbler Christian, Gollner Erwin, Halbwachs Christian, Lercher Piero, Miko Hans-Christian, Ring-Dimitriou Susanne, Samiz Günter, Schober Peter, Stein Viktoria, Titze Sylvia, Windhaber Jana, Österreichische Empfehlungen für gesundheitswirksame Bewegung, Bundesministerium für Gesundheit, Gesundheit Österreich GmbH., Geschäftsbereich Fonds Gesundes Österreich, 2010, , 1-44
- 10, Österreichische Gesellschaft für Adipositaschirurgie, [www.adipositaschirurgie.at](http://www.adipositaschirurgie.at) , 2006, (Zitat vom 21.5.2013)
- 11, Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie, <http://www.adipositas-gesellschaft.de/fileadmin/PDF/Leitlinien/ADIP-6-2010.pdf> , 2010, (Zitat vom 18.4.2013)
- 12, Runkel n, Colombo-Benkmann N, Hüttl TP, Tigges H, Mann O, Sauerland S, Clinical practice guideline: Bariatric surgery, Deutsches Ärzteblatt Int., 2011, 20 , 341-6
- 13, Sjöstrom L, Lindroos AK, Peltonen M, et al, Life style, diabetes and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery, New England Journal of Medicine, 2004, 351 , 2683-93
- 14, Sjöström L, Narbr K, Sjöström CD, et al, Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects, New England Journal of Medicine, 2007, 357 , 753-61

- 15, Himpens J, Doppeleir J, Peeters G, Long-term results of laparoscopic sleeve gastrectomy for obesity, *Annual Surgery*, 2010, 252 , 319-24
- 16, Kishino E, Ito T, Fujita K, Yoshihiro Kiuchi, A mixture of the *Salacia reticulata* (Kotala himbutu) Aqueous Extract and Cyclodextrin Reduces the Accumulation of Visceral Fat Mass in Mice and Rats with High Fat Diet- Induced Obesity, *American Society for Nutrition*, 2006, 136 , 433-439
- 17, Radha R, Amrithaveni M, Role of medical plant *Salacia Reticulata* in the mangagement of Type2 Diabetic subjects, *Ancient Science of Life*, 2009, 29 , 14-16
- 18, Masayuki Yoshikawa, Hiroshi Shimoda, Norihisa Nishida, Miki Takada, *Salacia reticulata* and it`s Polyphenolic Constituents with Lipase Inhibitory and Lipolytic Activities Have Mild Antiobesity Effects in Rats, *American Society for Nutritional Sciences*, 2002, 132 , 1819-1824
- 19, Kyoji Yoshino, Yuko Miyauchi, Takashi Kanetaka, Yasutaka Takagi, Kunimasa Koga, Anti- Diabetic Activity of a leaf extract prepared from *Salacia reticulata* in mice, *Bioscience, Biotechnology, Biochemistry*, 2009, 73(5) , 1096-1104
- 20, Li Y, Huang TH, Yamahara J, Review: *Salacia* root, a unique Ayurvedic medicine, meets multiple targets in diabetes and obesity, *Life Sciences*, 2008, 82 , 1045-49
- 21, Tomoko Akase, Tsutomu Shimada, Yukiko Harasawa, Tomohide Akase, Yukinobu Ikeya, Eiichi Nagai, Seiichi Iizuka, Gojiro Nakagami, Shinji Iizaka, Hiromi Sanada and Masaki Aburada, Preventive Effects of *Salacia reticulata* on Obesity and Metabolic Disorders in TOSD Mice, *Hindawi Publishing Corporation*, 2011, , 1-10
- 22, Tsutomu Shimada, Eiichi Nagai, Yukiko Harasawa, Tomoko Akase, Takashi Aburada, Seiichi Iizuka, Ken-ichi Miyamoto, Masaki Aburada, Metabolic disease prevention and suppression of fat accumulation by *Salacia reticulata*, *Journal of natural medicines*, 2010, 64 , 266-274
- 24, Fauci, Braunwald, Kasper, Hauser, Longo, Jameson, Loscalzo, *Harrisons Innere Medizin*, Band 2, 2009, 17. Auflage, ABW Wissenschaftsverlag , Vitamin D, 2928-32
- 25, Klinker Rainer, Silbernagel Stefan, *Lehrbuch der Physiologie*, 2003, 4. Auflage, Thieme Verlag , Salz- und Wasserhaushalt- Kalzium- und Phosphatbilanz, 357-362
- 26, Österreichische Gesellschaft für Ernährung,  
[http://www.multisportaustria.at/files/doc/Training/Vitamine\\_Mineralstoffe\\_Spurenelemente.pdf](http://www.multisportaustria.at/files/doc/Training/Vitamine_Mineralstoffe_Spurenelemente.pdf) , 2007,  
 (Zitat vom 18.4.2013)
- 27, Pilz S et al, Vitamin D, cardiovascular disease and mortality, *Clin. Endocrinology*, 2011, 75(5) , 575-

28, EU Kommission- Wissenschaftlicher Lebensmittelausschuss der Europäischen Kommission, Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Vitamin D , 2002,

29, Mitri J, Muraru MD, Pittas AG, Vitamin D and type 2 diabetes; a systematic review, European Journal of Clinical Nutrition, 2011, 65 , 1005-15

30, Earthman CP, Beckman LM, Masodkar K, Sibley SD, Review: The link between obesity and low circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations: considerations and implications, International Journal of Obesity, 2012, 36 , 387-396

31, Soares KJ, Murhadi LL, Kurpad AV, Chen She Ping-Delfos WL, Piers LS, Etiology and Pathophysiology: Mechanistic roles for calcium and vitamin D in the regulation of body weight, Obesity reviews, 2012, 13 , 13, 592-605

32, Cheng S, Massaro JM, Fox CS, Larson MG, Keyes MJ, McCabe EL, Robins SJ, O'Donnell CJ, Hoffmann U, Jaques PF, Booth SL, Vasan RS, Wolf M, Wang T, Adiposity, Cardiometabolic risk and Vitamin D status: The Framingham Heart Study, Diabetes, 2010, 59 , 242-248

34, Lagunova z, Porojnicu AC, Vieth R, Lidnerberg FA, Hexeberg S, Moan J, Serum 25-Hydroxyvitamin D is a Predictor of Serum 1,25-Dihydroxyvitamin D in Overweight and obese Patients, The Journal of Nutrition, 2011, 141 , 112-117

38, Ochs- Balcom HM, Chennamaneni R, Millen AE, Shields PG, Marain C, Trevisan M, Freudenheim JL, Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with adiposity phenotypes, American Journal for Clinical Nutrition, 2011, 93 , 5-10

39, Caron- Jobin M, Morriset AS, Tremblay Am Huot C, Legare D, Tchernof A, Elevated Serum 25(OH)D Concentrations, Vitamin D, and Calcium Intakes are associated with reduced adipocyte size in women, Obesity, 2011, 19(7) , 1335-1341

40, Del Gobbo L, Song Y, Dannenbaum DA, Dewailly E, Egeland GM, Serum 25-Hydroxyvitamin D is not associated with Insulin Resistance or Beta cell function in Canadian Cree, The Journal of Nutrition, 2011, 141 , 290-295

42, Parikh SJ, Edelman M, Uwaifo GI, Freedman RJ, Semega-Janneh M, Reynolds J, Yanovski A, The Relationship between Obesity and Serum 1,25-Dihydroxy Vitamin D Concentrations in Healthy Adults, J Endocrinol Metabol , 2004, 89 , 1196-1199

43, James, The changing faces of Vitamin D, Nutrition Reviews, 2008, 66 , 286-290

- 44, AAPO-SPA natürliche Heilmittel GmbH, [www.exadipin.com](http://www.exadipin.com) , 2010, (Zitat vom 25.4.2013)
- 45, Matsuura T, Yoshikawa Y, Masui H, Sano M, Suppression of glucose absorption by various health teas in rats, *Yakugaku Zasshi*, 2004, 124 , 217-23
- 46, Collene AL, Hertzler SR, Williams JA, Wolf BW, Effects of a nutritional supplement containing *Salacia oblonga* extract and insulinogenic amino acids on postprandial glycemia and insulinemia, and breath hydrogen responses in healthy adults, *Nutrition*, 2005, 21 , 848-854
- 47, Heacock P, Hertler SR, Williams JA, Wolf BW, Effects of a medical food containing a herbal alpha-glucosidase inhibitor on postprandial glycemia and insulinemia in healthy adults, *Journal of the American Diet Ass.*, 2005, 105 , 65-71
- 48, Huang TH, Yang Q, Harada M, Uberai J, Radford J, Li GQ, Yamahara J, Roufogalis BD, Li Y , *Salacia oblongata* root improves cardiac lipid metabolism in Zucker diabetic fatty rats: modulation of cardiac PPAR-alpha-mediated transcription of fatty acid metabolic genes, *Toxicol Appl pharmacol*, 2006, 210 , 78-85
- 49, Shimada T, Nagai E, Harasawa Y, Akase T, Aburada T, Izuka S, Miyamoto K, Aburada M, Metabolic disease prevention and suppression of fat accumulation by *Salacia reticulata*, *J Natural Medicine*, 2010, 64 , 266-74
- 50 , Huang TH, He L, Qin Q, Ynag Q, Peng G, Harada M, Qi Y, Yamahara J, Roufogalis BD, Li Y, *Salacia oblongata* root decreases cardiac hypertrophy in Zucker diabetic fatty rats: inhibition of cardiac expression of angiotensin II type I receptor, *Diabetes Obes Metabol*, 2008, 10 , 574-85
- 51, Jayawardena MH, De Alwis NM, Hettigoda V, Fernando DJ, A double blind placebo controlled cross over study of herbal preperation containing *Salacia reticulata* in the treatment of type 2 diabetes , *Ethnopharmacol*, 2005, 97 , 215-218
- 52, Yoshino K, Miyauchi Y, Kanetaka T, Takagi Y, Koga K, Anti - diabetic activity of a leaf extract prepared from *Salacia reticulata* in mice, *Biosci Biotechnoö Biochem*, 2009, 73 , 1096-1104
- 53, Yoshikawa M, Ninomiya K, Shimoda H, Nishida N, Matsuda H, Hepatoprotective and antioxidative properties of *Salacia reticulata*: preventive effects of phenolic constituents on CC14-induced liver injury in mice, *Biol Pharm Bull*, 2002, 25 , 72-76
- 54, Aljabri KS, Bokhari SA, Khan MJ, Glycemic changes after vitamin D supplementation in patients with type 1 diabetes mellitus and vitamin D deficiency, *Ann Saudi Med*, 2010, 30 , 454-458
- 55, Ofner M, Effektivität von Exadipin bei adipösen erwachsenen PatientInnen - eine randomisierte

- doppelblinde, plazebeokontrollierte Pilot-Studie, 2012, Studienprotokoll, Medizinische Universität Graz
- 56, Classen, Diehl, Kochsiek, Innere Medizin, 2003, 5. Auflage, Urban & Fischer in Elsevier , Ernährung: Ernährungsbedingte Krankheiten, 1418
- 57, WHO: Obesity and overweight, [www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html) , 2006, (Zitat vom 23.5.2013)
- 58, Chopra et al., A global response to a global problem: The pandemic of overnutrition, Bull World Health Organisation , 2002, 80(12) , 952-158
- 59, Statistik Austria: Gesundheitsbefragung 2006/07, [http://www.statistik.at/dynamic/wcmsprod/idcplg?IdcService=GET\\_NATIVE\\_FILE&dID=50766&dDocName=030197](http://www.statistik.at/dynamic/wcmsprod/idcplg?IdcService=GET_NATIVE_FILE&dID=50766&dDocName=030197) , 2007, (Zitat vom 23.5.2013)
- 60, Popper Magdalena, Adipositas therapie bei Kindern und Jugendlichen, 2011, Diplomarbeit, Medizinische Universität Graz
- 62, Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information, <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2009/zusatz-kommentar.htm> , 2009, (Zitat vom 26.1.2013)
- 64, Toplak H, Ätiologie und Pathogenese der viszeralen Adipositas, Journal für Ernährungsmedizin-Ausgabe für Österreich, 2001, 3 , 7-10
- 65, Chakravatary et al., Eating, exercise and "thrifty" genotypes: connecting the dots towards an evolutionary understanding of modern diseases, J Appl Physiol., 2004, 96 , 3-10
- 66, Hanserl Anna, Erhebung von Referenzwerten für die Körperkompartimente mit Hilfe von Ganzkörper- und Segmentaler Impedanz, 2012, , Medizinische Universität Graz
- 67, O`Rahilly S, Farouqi IS, Genetics of Obesity, Philos Trans R Soc Lond B Biol. Sci, 2006, 361(1471) , 1096-105
- 68, Maes HH, Neale MC, Eaves LJ, Genetic and environmental factors in relative body weight and human adiposity, Behav. Genet., 1997, 27 , 325-351
- 69, Francesco Branca, Haik Nikogosian, Tim Lobstein, The challenge of obesity in the WHO European region and strategies for response: Dietary determinants of obesity, WHO, 2007, ISBN: 978 92 890 1408 3 , 46-54
- 70, Francesco Branca, Haik Nikogosian and Tim Lobstein, The challenge of obesity: Physical activity,

sedentary behaviour, physical fitness and obesity, WHO, 2007, ISBN: 978 92 890 1408 3 , 35-43

72, Francesco Branca, Haik Nikogosian, Tim Lobstein, The challenge of obesity: Economic consequences of obesity, WHO, 2007, ISBN: 978 92 890 1408 3 , 28-32

73, Bundesministerium für Gesundheit: Nationaler Aktionsplan Ernährung, [http://bmg.gv.at/cms/home/attachments/1/3/0/CH1046/CMS1264514565545/nape\\_2012\\_final.pdf](http://bmg.gv.at/cms/home/attachments/1/3/0/CH1046/CMS1264514565545/nape_2012_final.pdf) , 2012, (Zitat vom 23.5.2013)

74, Francesco Branca, Haik Nikogosian, Tim Lobstein, The challenge of obesity: Impact of obesity on health, WHO, , ISBN: 978 92 890 1408 3 , 20-27

75, Karow et al., Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 2008, , Eigenverlag , ,

76, IDF-International Diabetes Federation: The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome , [http://www.idf.org/webdata/docs/IDF\\_Meta\\_def\\_final.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf) , 2006, (Zitat vom 12.2.2013)

78, Francesco Branca, Haik Nikogosian and Tim Lobstein, The challenge of obesity in the WHO European Region and the strategies for response: Physical activity, sedentary behaviour, physical fitness and obesity, WHO, 2007, ISBN 978 92 890 1408 3 , 35-45