



Medizinische Fakultät der
Technischen Universität München

Lehrstuhl für Präventive und Rehabilitative Sportmedizin
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Prof. Dr. Martin Halle)

Einfluss einer randomisierten Ernährungsintervention mittels Formula-Diät auf die Faktoren des Metabolischen Syndroms

Angelika Susanne Jähmig

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Jürgen Schlegel

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. Axel Preßler
2. Priv.-Doz. Dr. Veit Phillip

Die Dissertation wurde am 05.08.2019 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 01.01.2020 angenommen.

INHALTSVERZEICHNIS

Inhaltsverzeichnis.....	1
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1. Einleitung.....	5
1.1. Das Metabolische Syndrom.....	5
1.1.1. Begriff und geschichtlicher Hintergrund.....	5
1.1.2. Definitionen und Diagnosekriterien	6
1.2. Faktoren des Metabolischen Syndroms und deren Pathogenese	7
1.2.1. Gestörte Glukosetoleranz und die Rolle der Insulinresistenz	7
1.2.2. (Abdominelle) Adipositas und viszerales Fettgewebe.....	9
1.2.3. Dyslipoproteinämie und Hypertriglyzeridämie.....	10
1.2.4. Arterielle Hypertonie	12
1.3. Gesundheitliche Risiken des Metabolischen Syndroms.....	13
1.3.1. Koronare Herzkrankheit und Atherosklerose	13
1.3.2. Diabetes Mellitus Typ 2	15
1.4. Epidemiologie und sozioökonomische Folgen des Metabolischen Syndroms.....	16
1.4.1. Epidemiologie	16
1.4.2. Sozioökonomische Folgen des Metabolischen Syndroms.....	17
1.5. Management und Therapie des Metabolischen Syndroms	19
1.5.1. Ernährungsempfehlungen	19
1.5.2. Bewegungstherapie	20
1.6. Formuladiäten und das Mahlzeitenersatzpräparat Almased®.....	21
2. Fragestellung der Arbeit.....	25
3. Material und Methoden.....	27
3.1. Studienrahmen	27
3.2. Studienablauf.....	28
3.2.1. Beide Gruppen	28
3.2.2. Die Meal-Replacement-Gruppe	28
3.2.3. Die Lifestyle-Gruppe	30
3.3. Studienteilnehmer	30
3.3.1. Einschlusskriterien	30

3.3.2 Ausschlusskriterien	31
3.3.3. Umgang mit medikamentöser Therapie	32
3.4. Untersuchungsverfahren	32
3.4.1. Anthropometrische Messungen	32
3.4.2. Bioelektrische Impedanz-Analyse	34
3.4.3. Blutdruckmessung	34
3.4.4. Laboranalyse	35
3.5. Lebensstilintervention	35
3.6. Statistische Verfahren zur Auswertung der Parameter	36
4. Ergebnisse	37
4.1. Darstellung des Gesamtkollektivs bei Studienbeginn	37
4.1.1. Flow Chart	37
4.1.2. Basischarakteristika	38
4.2. Veränderungen der einzelnen Faktoren des MetS	39
4.2.1. Taillenumfang	39
4.2.2. Blutdruck	41
4.2.3. Triglyzeride	42
4.2.4 HDL-Cholesterin	44
4.2.5 Nüchtern-Blutglukose	45
4.3. Betrachtung weiterer Parameter	46
4.3.1. Weitere Zielvariablen zu den Zeitpunkten V2 und V3	46
4.3.2. Veränderungen weiterer Zielvariablen zwischen den Zeitpunkten V1, V2 und V3	47
4.4. Metabolisches Syndrom	49
4.4.1. Prävalenz des Metabolischen Syndroms	49
4.4.2 Anzahl der Faktoren des Metabolischen Syndroms	50
5. Diskussion	53
5.1. Übersicht der wesentlichen Ergebnisse	53
5.2. Einflussnahme auf die Faktoren des Metabolischen Syndroms	54
5.2.1. Taillenumfang und abdominelle Adipositas	54
5.2.2. Nüchtern-Blutglukose und Insulinresistenz	57
5.2.3. HDL-Cholesterin, Triglyzeride und Fettstoffwechselstörungen	59
5.2.4. Hypertonie und systolischer/diastolischer Blutdruck	64

5.3. Einflussnahme auf Körpergewicht und weitere anthropometrische Variablen	66
5.4. Einflussnahme auf Prävalenz und Anzahl der Faktoren des Metabolischen Syndroms	70
5.5. Limitationen und Stärken	71
6. Schlussfolgerung und Ausblick	73
7. Zusammenfassung.....	75
8. Abstract	77
9. Verzeichnisse	79
9.1. Literaturverzeichnis	79
9.2. Abbildungsverzeichnis	87
9.3. Tabellenverzeichnis	88
Danksagung	89
Selbstständigkeitserklärung	90

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACOORH	Almased Concept against Overweight and Obesity and Related Health Risk
AHA/ NHLBI	American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute
BIA	Bioelektrische Impedanz-Analyse
BMI	Body Mass Index
CRP	C-reaktives Protein
DBP	Diastolic Blood Pressure/Diastolischer Blutdruck
ESC-Score	European Society of Cardiology - Systematic Coronary Risk Evaluation
FBGlu	Fasting Blood Glucose/Nüchtern-Blutglukose
FM	Fettmasse
GI	Glykämischer Index
GL	Glykämische Last
HDL-Cholesterin	High Density Lipoprotein-Cholesterin
IDF	International Diabetes Federation
KHK	Koronare Herzkrankheit
LBM	Lean Body Mass/Fettfreie Masse
LDL-Cholesterin	Low Density Lipoprotein-Cholesterin
LS	Lifestyle-Gruppe
MetS	Metabolisches Syndrom
MR	Meal-Replacement-Gruppe
Mrd.	Milliarden
OGTT	oraler Glukosetoleranz-Test
OSHA	Occupational Safety and Health Administration
PAI-1	Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1
PROCAM	Prospective Cardiovascular Münster Study
SBP	Systolic Blood Pressure/Systolischer Blutdruck
SD	Standardabweichung
seca-mBCA 515	medical Body Composition Analyzer der seca GmbH & Co. KG
TG	Triglyzeride
TNF-α	Tumornekrosefaktor- α
VLDL-Cholesterin	Very Low Density Lipoprotein-Cholesterin
WC	Waist Circumference/Taillenumfang
WHR	Waist to Hip Ratio

1. EINLEITUNG

1.1. DAS METABOLISCHE SYNDROM

1.1.1. BEGRIFF UND GESCHICHTLICHER HINTERGRUND

Unter dem Begriff des Syndroms versteht man im medizinischen Fachjargon per definitionem ein Krankheitsbild, das sich aus dem Zusammentreffen verschiedener charakteristischer Symptome ergibt (Scholze-Stubenrecht und Wermke 2009). Analog dazu zeichnet sich auch das sogenannte „Metabolische Syndrom“ (MetS) durch das gemeinsame Auftreten von vier wesentlichen Symptomen aus: abdominale Adipositas, gestörten Glukosetoleranz bzw. Diabetes mellitus Typ 2, Dyslipidämie und arterielle Hypertonie.

Da es sich bei diesen Charakteristika um kardiovaskuläre Risikofaktoren handelt, die mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko vergesellschaftet sind, wird das MetS auch gerne als „tödliches Quartett“ bezeichnet.

Obwohl der Terminus „Metabolisches Syndrom“ selbst erst in den letzten Jahren Eingang in die klinische Medizin gefunden hat, ist das MetS kein modernes Krankheitsbild. Erste Darstellungen finden sich bereits in der Antike. Im 17. Jahrhundert stellte der niederländische Chirurg Nicolaus Tulp dann ein typisches Zusammengehen von Adipositas und erhöhten Blutfetten fest. Knapp einhundert Jahre später konstatierte der bekannte Anatom Giovanni Battista Morgagni erstmals eine Verbindung zwischen viszeraler Fettsucht, Hypertonie, Gicht, Schlafapnoe und Arteriosklerose (Hanefeld et al. 2007).

Weitere Literaturnachweise finden sich im Zeitalter der beiden Weltkriege. Hier wurde die „Zuckerkrankheit“ als zusätzliche pathophysiologisches Element aufgenommen. (Kylin 1921; Maranon 1922) Die Gicht, die in besagten Arbeiten noch als zentrale Komponente dieses „Hypertonie-Hyperglykämie-Hyperurikämie-Syndroms“ Bestand hatte, trat in den folgenden Jahren zusehends in den Hintergrund (Kylin 1923).

Mit Gerald Reaven wurde Ende der 80er schließlich eine neue Forschungsära eingeleitet. Er postulierte die Existenz eines „Syndrom X“ und machte als dessen Ursache die sogenannte Insulinresistenz aus (Reaven 1988). Im Zuge der weiteren Forschungsarbeit auf diesem Gebiet, setzte sich neben den bisherigen Bezeichnungen „Syndrom X“, „Reaven“- und „Wohlstandssyndrom“ letztlich der Begriff des Metabolischen Syndroms durch.

Nachdem vor allem in der viszeralen Adipositas ein wichtiger Schrittmacher der Insulinresistenz ausgemacht werden konnte, steht nun die Rolle der Fettzellhormone und der

subklinischen Entzündungsreaktionen im Zentrum der aktuellen wissenschaftlichen Bemühungen (Hanefeld et al. 2007).

1.1.2. DEFINITIONEN UND DIAGNOSEKRITERIEN

Trotz zahlreicher Bestrebungen unterschiedlicher Expertengruppen, einheitliche Diagnosekriterien zu formulieren, konnte sich bis dato nicht auf eine allgemeingültige Definition geeinigt werden. So existieren weltweit mehrere Definitionen, von denen sich vor allem zwei international etabliert haben: die im Jahr 2005 veröffentlichten Definitionen der AHA/NHLBI und der IDF.

Beide Definitionen stimmen hinsichtlich der einzelnen Kriterien in weiten Teilen überein (siehe **Tabelle 1**). Gefordert werden jeweils ein erhöhter Blutdruck (>130/85 mmHg) und Triglyzeridwerte über 150 mg/dl. Die Grenzwerte bezüglich des HDL-Cholesterins differieren für Frauen und Männer. Bei Frauen ist der Wert mit 50 mg/dl höher angesetzt als für Männer. Weiteres Diagnosekriterium ist das Vorliegen einer erhöhten Nüchtern-Blutglukose mit einer Plasmakonzentration ≥ 100 mg/dl. Ein manifester Diabetes mellitus kann, muss dabei aber nicht vorliegen (Wirth und Hauner 2013).

Der Unterschied der beiden Definitionen liegt vor allem in der Wertung der Adipositas und der dafür nötigen Kriterien. In beiden Fällen wird zwar ein erhöhter Taillenumfang gefordert, die IDF sieht in der Stammfettsucht allerdings eine Kernkomponente des MetS und gewichtet diese stärker. Die Diagnose „Metabolisches Syndrom“ bedarf hier einer viszeralen Adipositas sowie zusätzlich mindestens zwei weiterer Komponenten. Nach der Definition von AHA/NHLBI müssen lediglich drei der fünf aufgeführten Kriterien erfüllt sein. Zudem liegen die Grenzwerte des Taillenumfanges der IDF-Definition deutlich unter dem von AHA und NHLBI. Nach IDF ist ein Taillenumfang ab 94 cm bei Männern (bei Frauen >80 cm), während AHA und NHLBI die Schwelle erst bei 102 cm (bzw. 88 cm) setzen. Im Rahmen dieser Arbeit wurde sich an den Diagnosekriterien der IDF orientiert.

Tabelle 1: Definition des metabolischen Syndroms nach Kriterien der AHA/NHLBI und der IDF (Wirth und Hauner 2013)

	AHA/NHLBI	IDF
Bewertung der Komponenten	<i>≥ 3 der untenstehenden Risikofaktoren</i>	<i>Taillenumfang + mindestens zwei weitere Risikofaktoren</i>
Taillenumfang		
Männer	> 102 cm	> 94 cm
Frauen	> 88 cm	> 80 cm
HDL-Cholesterin		
Männer	< 40 mg/dl	< 40 mg/dl
Frauen	< 50 mg/dl oder Medikamente	< 50 mg/dl
Triglyzeride	≥ 150 mg/dl oder Lipidsenker	≥ 150 mg/dl
Nüchtern-Blutglukose	≥ 100 mg/dl oder Antidiabetika	≥ 100 mg/dl
Blutdruck	≥ 130 mmHg SBP ≥ 130 mmHg DBP oder Antihypertensiva	> 130 mmHg > 85 mmHg

1.2. FAKTOREN DES METABOLISCHEN SYNDROMS UND DEREN PATHOGENESE

1.2.1. GESTÖRTE GLUKOSETOLERANZ UND DIE ROLLE DER INSULINRESISTENZ

Auf den ersten Blick lässt sich zwischen Adipositas, Hypertonie, gestörter Glukosetoleranz und Dyslipoproteinämie bzw. Hypertriglyzeridämie kein direkter Zusammenhang erkennen und so war lange Zeit unklar, warum es zum gemeinsamen Auftreten dieser heterogenen Symptome kommt.

Heute weiß man, dass die Insulinresistenz das gesuchte Bindeglied zwischen den verschiedenen Faktoren des MetS darstellt. Bei allen Einzelkomponenten finden sich Hinweise für eine Insulinresistenz und eine kompensatorische Hyperinsulinämie (Ströhle und Worm 2012).

Die Insulinresistenz zeichnet sich im pathophysiologischen Sinne in einer mangelhaften Reaktion des Zielgewebes auf Insulin aus. Betroffen sind hiervon in erster Linie Skelettmuskulatur, Fettgewebe, und Leber als zentrale Faktoren der Glukose-Homöostase. Insulin als anaboles Hormon steigert im Gesunden die Aufnahme von Glukose in Muskel- und Fettgewebe und induziert die Synthese von Glykogen, Lipiden und Proteinen. Gleichzeitig hemmt es in den Adipozyten die Lipolyse und die Glukoneogenese in der Leber (Kumar et al. 2013). Im Zustand der Insulinresistenz sind all diese Effekte des Insulins vermindert. Damit resultiert peripher unter anderem eine verminderte Glukoseaufnahme in die betroffenen

Gewebe sowie eine reduzierte Glykolyse. In der Leber ist zudem die Fettsäureoxidation gestört und die Glukoneogenese enthemmt. Kompensatorisch lässt sich eine gesteigerte Insulinsekretion der pankreatischen Beta-Zellen beobachten, die noch über Jahre hinweg einen normalen Blutzuckerspiegel aufrechterhalten kann.

Die Insulinresistenz ist eng mit der Entwicklung eines Typ 2 Diabetes mellitus assoziiert und geht in den meisten Fällen der Entwicklung einer nachweisbaren Hyperglykämie zeitlich voran. In diesen frühen Stadien ist sie üblicherweise von einer Beta-Zell-Überfunktion und einer sekundären Hyperinsulinämie begleitet. Diese Hyperinsulinämie bewirkt ihrerseits eine Downregulation der peripheren Insulinrezeptoren und verstärkt somit die Insulinresistenz weiter. Mit fortschreitender Dysfunktion der insulinproduzierenden Zellen entwickelt sich postprandial eine gestörte Glukosetoleranz, die sich klinisch in einem pathologischen OGTT diagnostizieren lässt (Nüchtern-Blutzucker: zwischen 100 und 125 mg/dl, 2-Stunden-Glukosewert: zwischen 140 und 200 mg/dl). Dieser sogenannte Prädiabetes mündet schließlich durch weiteren Untergang der Beta-Zellen in einem manifesten Diabetes mellitus Typ 2. Wodurch es zum Beta-Zell-Versagen kommt ist bis heute noch nicht abschließend geklärt.

Eine wichtige Rolle könnten hierbei die unter dem MetS auftretenden Fettstoffwechselstörungen spielen (siehe Gliederungspunkt 1.2.3.). Freie Fettsäuren induzieren in den pankreatischen Zellen Entzündungsprozesse und wirken damit lipotoxisch. Sie reduzieren so die Insulinsekretion und begünstigen auf diese Weise nicht nur die Entstehung einer Glukoseintoleranz, sondern hemmen in den Gewebezellen auch die Insulinsignaltransduktion. Zudem reduzieren sie die hepatische Insulin-clearance und verstärken die durch eine Insulinresistenz hervorgerufene Hyperinsulinämie (Wirth 2013).

Wie bei den meisten Erkrankungen wird auch bei der Entstehung der Insulinresistenz der genetischen Prädisposition eine gewisse Rolle zuteil (Kumar et al. 2013). Entscheidend für das Ausmaß der Manifestation sind jedoch in erster Linie Umweltfaktoren. Hyperkalorische und qualitative Fehlernährung sowie körperliche Inaktivität zählen zu den zentralen Promotoren. Speziell dem Übergewicht kommt dabei bei der Entwicklung einer Insulinresistenz eine zentrale Bedeutung zu.

1.2.2. (ABDOMINELLE) ADIPOSITAS UND VISZERALES FETTGEWEBE

Die Adipositas ist nicht nur augenfälliges Leitsymptom des MetS, sondern hat zudem eine wichtige pathophysiologische Schrittmacherfunktion inne.

Die bei adipösen Personen erhöhte Körperfettmasse, insbesondere das viszerale Fett, geht üblicherweise mit einer Insulinresistenz einher und begünstigt die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 (Deutsche Adipositas-Gesellschaft e.V. 2014). Zahlreiche Kohortenstudien zeigen konsistent eine direktproportionale Beziehung zwischen BMI und Diabetesrisiko, was auch einen Zusammenhang von Körperfett und Insulinresistenz vermuten lässt (Hauner 2013; Kumar et al. 2013).

Eine plausible Hypothese dieser Korrelation basiert auf der Erkenntnis, dass Fettgewebe nicht nur ein passiver Speicherort ist, sondern zudem als endokrines Organ fungieren kann. Es setzt eine Vielzahl von Faktoren frei, die direkt oder indirekt zur Entwicklung einer Insulinresistenz und begleitenden metabolischen Störungen beitragen. Besondere Aufmerksamkeit unter diesen, auch als Adipokine bezeichneten Sekretionsprodukten kommt hierbei dem Tumor-Nekrose-Faktor- α zu. Er interferiert mit der Insulinsignalkette und übt ausgeprägte katabole Effekte im Glukose- und Lipidstoffwechsel aus (Hauner 2013; Hube und Hauner 1999). Dem in gleicher Weise durch Adipozyten freigesetzten Adiponektin hingegen werden Insulinsensibilisierende Eigenschaften zugeschrieben. Die Synthese von Adiponektin ist bei Adipositas vermindert, weshalb niedrige Adiponektinspiegel ebenfalls mit Insulinresistenz und metabolischen Störungen in Verbindung gebracht werden.

Insbesondere der viszeralen Fettmasse, d.h. dem in der freien Bauchhöhle eingelagerten Fett, das die inneren Organe umhüllt, wird dabei eine spezielle Relevanz beigemessen. Je größer sie ist, desto höher ist auch die plasmatische TNF- α -Konzentration und desto niedriger sind die Adiponektinspiegel (Ströhle und Worm 2012). Mehrere Studien konnten nachweisen, dass Personen mit diesem Fettverteilungsmuster ein deutlich höheres Risiko für Typ-2-Diabetes und andere metabolische und kardiovaskuläre Komplikationen als Menschen mit peripherer Fettverteilung haben (Kloting et al. 2010; Garg 2004).

Intraabdominale Adipozyten sind nicht nur lipolytisch aktiver und produzieren mehr Entzündungsmediatoren als subkutane, sondern haben durch ihre höhere Kapillardichte und Innervation auch eine ausgeprägte metabolische Aktivität. Da ihre Sekretionsprodukte über die Portalvene direkt in die Leber gelangen, können sie dort eine hepatische Insulinresistenz auslösen (Hauner 2013).

Diese zentrale Rolle, die das viszerale Fettgewebe in der Pathophysiologie des MetS einnimmt, spiegelt sich ebenfalls in den Diagnosekriterien von AHA/NHLBI und IDF wider. Entgegen den Diagnosemerkmalen einer Adipositas beruft man sich hier nicht auf den BMI, sondern auf den Taillenumfang als Maß für das abdominale Fettgewebe.

1.2.3. DYSLIPOPROTEINÄMIE UND HYPERTRIGLYZERIDÄMIE

Die unter dem MetS auftretenden Dyslipidämien sind typischerweise durch ein Überangebot an Triglyzeriden, ein erniedrigtes HDL-Cholesterin und der Vermehrung von kleinen, dichten LDL („small-dense-LDL“) gekennzeichnet.

Diese Lipidveränderungen stehen in enger Verbindung zur Adipositas. Zahlreiche Untersuchungen belegen, dass sich Fettstoffwechselstörungen bei übergewichtigen Personen signifikant häufiger als bei Normalgewichtigen nachweisen lassen (Cremer et al. 1994; Manson et al. 1995; Schulte et al. 1999; Klop et al. 2013).

Auch hier ist die Fettverteilung von entscheidender Bedeutung. Dyslipidämien treten vor allem bei viszeraler Adipositas auf. Wie schon unter dem Gliederungspunkt 1.1.2. erläutert, weisen die intraabdominal gelegenen Adipozyten eine hohe Lipolyseaktivität auf. So kommt es bei Vermehrung der Körperfettmasse, insbesondere der viszeralen Depots, zur vermehrten Freisetzung von Fettsäuren aus dem Fettgewebe. Als Folge dieses Fettsäureüberschusses wird die hepatische VLDL-Cholesterin-Synthese und Sekretion gesteigert, der Fettsäureumsatz ist insgesamt erhöht (Hauner 2006).

Hypertriglyzeridämie

Die erhöhten Serumtriglyzeride reflektieren eine gesteigerte Produktion bei gleichzeitig vermindertem Abbau triglyzeridreicher Lipoproteine. Neben dieser Akkumulation von vor allem VLDL-Cholesterin bedingen Veränderungen des postprandialen Lipidstoffwechsels bei Patienten mit MetS zudem ein erhöhtes Angebot von Chylomikronen-Remnants im Plasma. Diese Lipoproteine, die sich hauptsächlich aus im Darm resorbierten Triacylglyceriden und Cholesterin zusammensetzen, lassen sich, im Gegensatz zu gesunden Personen, auch noch nach 10-12 h Nüchternheit nachweisen (K. Parhofer 2013; Parhofer et al. 2003; Horn und Moc 2012).

Ein weiterer Faktor, der zu diesem Überangebot an freien Fettsäuren beiträgt, ist die Insulinresistenz. Sie spielt neben der viszeralen Fettmasse als pathophysiologischer Protagonist des MetS auch hier eine wichtige Rolle. Eine Insulinresistenz vermindert unter

anderem die Aktivität der Lipoproteinlipase, eines der Schlüsselenzyme des Fettstoffwechsels. Dies führt zu einem verlangsamten Katabolismus der triglyzeridreichen Partikel und mündet, wie die eben genannten Stoffwechseleränderungen, letztlich in einer Hypertriglyzeridämie (Hauner 2006).

HDL-Cholesterinerniedrigung

Die Hypertriglyzeridämie ist in den meisten Fällen von einer Erniedrigung der HDL-Cholesterinkonzentration begleitet. HDL-Cholesterin sammelt als sogenanntes „gutes Cholesterin“ überschüssige Cholesterinester aus der Peripherie ein und ist damit dafür verantwortlich, dass diese letztendlich über die Leber ausgeschieden werden (Horn und Moc 2012).

Warum es gerade bei viszeraler Adipositas zu einem erniedrigten HDL-Cholesterinspiegel kommt, ist nur in Teilen verstanden. Als mögliche Erklärung wird ein durch Hypertriglyzeridämie getriggelter Austausch von Cholesterinestern und Triglyzeriden zwischen HDL-Partikeln und triglyzeridreichen Lipoproteinen diskutiert. Die dabei entstehenden triglyzeridreichen HDL haben eine kürzere Halbwertszeit als herkömmliche HDL (Wirth 2013). Diese Vorgänge münden schließlich in einer verminderten Anzahl von HDL-Chylomikronen.

LDL-Cholesterin

Der Gesamt-LDL-Cholesterinspiegel ist bei Patienten mit MetS meist nicht wesentlich verändert. Diese Cholesterin-Fraktion ist deshalb weder Bestandteil der Diagnosekriterien, noch taucht es in einer der Definitionen von AHA/NHLBI oder IDF auf.

Es konnte allerdings gezeigt werden, dass jene Patienten häufig eine veränderte Komposition der einzelnen Partikel aufweisen, die sich weder in einer Erhöhung noch einer Erniedrigung des im Labor gemessenen LDL-Wertes manifestiert. So dominieren bei einer viszeralen Adipositas vor allem die kleinen, dichten LDL-Partikel, die sogenannten „small dense LDL“. Sie kommen in größerer Zahl vor und haben damit vermutlich eine relevante Funktion bei der Entstehung von Atherosklerose. Entscheidend für deren Induktion ist, das legen neuste Untersuchungen nahe, die Anzahl der LDL-Partikel. Ein unauffälliger LDL-Cholesterinwert bei Patienten mit MetS kann damit, aufgrund der höheren „small dense“ LDL-Partikelzahl, trotzdem mit einem höheren Atheroskleroserisiko assoziiert sein (K. Parhofer 2013).

1.2.4. ARTERIELLE HYPERTONIE

Die Ursachen einer arteriellen Hypertonie sind vielfältig. Neben falscher Ernährung in Form eines zu hohen Kochsalz- oder Alkoholkonsums zählen auch Bewegungsmangel und chronischer Distress zu den treibenden Kräften. Als wichtigster Risikofaktor, gerade bei Patienten mit MetS, gilt allerdings die Adipositas, insbesondere die abdominelle Form. Unter anderem konnte gezeigt werden, dass Personen mit einem BMI über 30kg/m² bzw. mit erhöhtem Taillenumfang doppelt so häufig einen Hypertonus wie Normalgewichtige entwickeln (A. Pfeiffer et al. 2006; Okosun et al. 1999). Man nimmt an, dass bei rund 30 % der Hypertonie-Patienten ein erhöhter BMI ursächlich ist (Robert Koch-Institut 2015).

Übergewicht und Adipositas gelten damit als wichtigste direkt beeinflussbare Risikofaktoren für die Entstehung eines Bluthochdruckes. Als primäre Maßnahme ist deshalb in der leitliniengerechten Therapie des Hypertonus mitunter eine Reduktion des Gewichtes bzw. der Körperfettmasse angezeigt (Gohlke et al. 2007).

Pathophysiologisch spielen mehrere Faktoren zusammen, die diesen enge Zusammenhang zwischen Körpergewicht und Blutdruck bedingen. Adipositas führt direkt durch eine vermehrte Körperzellmasse zum Anstieg des Blut- und des Herzminutenvolumens (Stelfox et al. 2006). Zusätzlich lässt sich bei Übergewicht eine Steigerung der Sympathikusaktivität beobachten. So bewirkt das Adipokin Leptin aus dem Fettgewebe eine vermehrte Freisetzung von Katecholaminen und trägt damit zu einer Steigerung der Herzfrequenz und Erhöhung des peripheren Widerstandes bei (Hall et al. 2010).

Neben der Hyperleptinämie führt auch eine Hyperinsulinämie zu einer Steigerung der Sympathikusaktivität, die wiederum eine vermehrte Renin-Freisetzung bedingt. Diese Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems trägt darüber hinaus durch erhöhte Natriumretention und Vasokonstriktion zur Volumenexpansion und Erhöhung des Blutdruckes bei. Verstärkend kommt hinzu, dass Angiotensin II in Adipozyten gebildet wird und nachweisbar bei Adipösen überexprimiert wird (A. Pfeiffer et al. 2006).

Einschränkend sei hier jedoch erwähnt, dass sich dieses pathophysiologische Szenario nicht bei allen Menschen in gleicher Weise und Ausprägung beobachten lässt. Auch stark adipöse Menschen können normale Blutdruckwerte aufweisen. Welche genetischen Faktoren die Korrelation von Gewichtszunahme und Blutdruck bestimmen ist noch Gegenstand aktueller Forschungsarbeit (M. May, S. Engeli, J. Jordan 2013).

1.3. GESUNDHEITLICHE RISIKEN DES METABOLISCHEN SYNDROMS

Das MetS lässt sich als Netzwerk kardiovaskulärer Risikofaktoren beschreiben. Dabei begünstigt nicht nur jede einzelne, sondern auch das verstärkte Zusammenwirken der gemeinsam vorkommenden Komponenten arteriosklerotische Komplikationen in hohem Maße. Es konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass sowohl die kardiovaskuläre als auch die Gesamtmortalität aufgrund eines MetS um bis auf das Zwei- bis Dreifache erhöht ist (Saely et al. 2006; Lakka et al. 2002). Damit gelten Patienten mit einem MetS als Hochrisikopatienten.

Das Spektrum der Komorbiditäten ist dabei weit. Herzinsuffizienz, linksventrikuläre Hypertrophie, zerebrale und periphere Atherosklerose können neben einem MetS auftreten. Auch Nierenerkrankungen, Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes und des respiratorischen Systems, wie Gallensteine, gastroösophagealer Reflux und obstruktive Schlaf-Apnoe sind mit diesem Syndrom-Komplex vergesellschaftet. Die zentralsten Folgeerkrankungen und maßgeblich verantwortlich für das hohe gesundheitliche Risiko, das mit dem MetS verbunden ist, sind dabei koronare Herzkrankheit und Diabetes mellitus Typ 2. Im Folgenden sei deshalb nur auf diese beiden Manifestationen eingegangen.

1.3.1. KORONARE HERZKRANKHEIT UND ATHEROSKLEROSE

Im MetS werden gleich mehrere Risikofaktoren vereint, die eine Atherosklerose-Entstehung begünstigen und sich zu einem späteren Zeitpunkt klinisch als koronare Herzkrankheit manifestieren können.

Insbesondere Diabetes mellitus Typ 2 steigert das Risiko für das Auftreten einer koronaren Herzkrankheit um das 3- bis 4-fache und stellt damit einen entscheidenden atherogenen Schrittmacher dar. Die dahinterstehenden Pathomechanismen wirken dabei schon Jahre vor der Diagnosestellung auf das Gefäßsystem ein. Die hier vorherrschende Insulinresistenz inhibiert, häufig begleitend von einer Hyperinsulinämie, die endotheliale Stickstoffmonoxid-Produktion. Stickstoffmonoxid als entscheidende vasodilatierende und antiatherosklerotische Komponente steht in dieser Konstellation nicht mehr ausreichend zu Verfügung. Gleichzeitig lässt sich eine gesteigerte Bildung des antagonistisch wirkenden Endothelin-1 und des antifibrinolytischen PAI-1 beobachten.

Diese endotheliale Dysfunktion ist zusätzlich zur Störung der Vasodilatation auch Ausdruck der Inflammation, Oxydation und Thrombose der Gefäßwand. Mit dem Fortschreiten der

Insulinresistenz steigt auch die Inzidenz der Mortalität an koronarer Herzkrankheit (Mulac 2005; Ströhle und Worm 2012).

Neben den durch Veränderungen im Glukosestoffwechsel bedingten Prozessen, gilt auch Adipositas, insbesondere die abdominelle Konstitution, als mindestens gleichwertiger Risikofaktor. Aufgrund der höheren Prävalenz ist die Adipositas hinsichtlich des populationsbezogenen attributiven Risikos für die Entwicklung einer KHK sogar weitaus bedeutender (Wirth und Hauner 2013). So konnte in der Nurses' Health Study erstmals festgestellt werden, dass Frauen mit einem Taillenumfang von über 96,5 cm bzw. ein Taillen-Hüftverhältnis größer 0,88 ein dreifach höheres KHK-Risiko als solche mit Taillenumfang unter 74 cm und einer WHR kleiner 0,72 aufweisen (Rexrode et al. 1998).

Dieser Zusammenhang konnte in Studien wie der Emerging Risk Factors Collaboration belegt werden (The Emerging Risk Factors Collaboration 2011). Hier stieg das Risiko für eine KHK mit zunehmendem Taillenumfang und höherer WHR etwa auf das 2- bis 2,5-fache der Normalbevölkerung an. Speziell für Patienten mit einer stammbetonten Fettverteilung, d.h. mit niedrigem BMI (zwischen 20 und 23 kg/m²) und hoher WHR, ließ sich dabei eine gesonderte kardiovaskuläre Gefährdung beobachten. Sie wiesen ein doppelt so hohes Risiko wie Personen mit einem BMI über 30 kg/m² und niedriger WHR auf.

Gründe für dieses Phänomen fanden Forscher in der Fähigkeit des Fettgewebes, insbesondere des abdominalen, als endokrines Organ auch Entzündungsmediatoren zu sezernieren (vgl. Gliederungspunkt 1.2.2.). Neue Erkenntnisse zeigen, dass diese Entzündungsprozesse Endothelzellen aktivieren und in einen prothrombotischen Zustand versetzen können. Die Höhe des CRP-Spiegels korreliert dabei mit dem Ausmaß der Inflammation und damit mit dem Atherosklerose-Risiko (Kumar et al. 2013).

Zusätzlich zu gestörter Glukosetoleranz und Adipositas erhöhten auch Hypertonie und Dyslipidämie das kardiovaskuläre Risiko und machen das „tödliche Quartett“ komplett.

Hypertonie als eigenständiger Faktor steigert das KHK-Risiko um ca. 60 % (Kumar et al. 2013). Die unter dem MetS auftretenden Fettstoffwechselstörungen, insbesondere eine HDL-Cholesterinerniedrigung, wurde in zahlreichen Studien als unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen nachgewiesen.

Neben ihrer zentralen Funktion beim Rücktransport und der Ausscheidung des abgelagerten Cholesterins wird vermutet, dass diese Partikel über andere Mechanismen

antiinflammatorisch, antioxidativ und antithrombotisch ins Atherosklerosegeschehen eingreifen können (Navab et al. 2011). AHA/NHLBI und IDF orientieren sich deshalb in ihren Diagnosekriterien des MetS an der Höhe des HDL-Cholesterinspiegels. Der LDL-Cholesterinspiegel gilt dabei als weniger aussagekräftig. Veränderungen der Zusammensetzung dieser Lipoprotein-Partikel, wie sich bei viszeraler Adipositas beobachten lassen, begünstigen jedoch die Entstehung der bereits erwähnten „small dense LDL“ (vgl. Gliederungspunkt 1.2.3.). Diese induzieren mitunter Veränderungen im Gefäßendothel und können ebenfalls mit einem erhöhten Atheroskleroserisiko vergesellschaftet sein (Hirayama und Miida 2012).

Darüber wie hoch letztendlich das individuelle Risiko von Patienten mit MetS für die Entstehung von KHK und deren tödlichen Folgen ist, lassen sich allerdings nur schwer Aussagen machen. Risikoalgorithmen wie der PROCAM- und der ESC-Score erlauben eine ungefähre Kalkulation der Wahrscheinlichkeit, innerhalb von zehn Jahren ein tödliches kardiovaskuläres Ereignis auf Grund von Herzinfarkt, Schlaganfall oder peripherer Gefäßerkrankung zu erleiden (Gohlke et al. 2007). Grundsätzlich ist davon auszugehen, dass sich das Risiko der Einzelkomponenten addiert und so zu einem hohen Gesamtrisiko gefäßbedingter Folgen beiträgt. (Isomaa et al. 2001) Ob dabei das vaskuläre Risiko dieser Patienten über das der Summe der Einzelkomponenten hinausgeht, ist nach wie vor umstritten (Brönstrup und Hauner 2011).

1.3.2. DIABETES MELLITUS TYP 2

Das Lebenszeitrisiko für Diabetes mellitus Typ 2 wird für die deutsche Bevölkerung auf etwa 30 % geschätzt (Hauner 2013). Der Diabetes-Diagnosestellung geht erfahrungsgemäß ein Stadium der gestörten Glukosetoleranz voraus. Jährlich entwickelt sich daraus bei 3-8 % der Personen ein manifester Diabetes mellitus (Hauner und Scherbaum 2002). Nach heutiger Erkenntnis beruht die Entwicklung des klinischen Krankheitsbildes auf einem multifaktoriellen Geschehen. Neben einer genetischen Suszeptibilität bedarf das letztendliche Auftreten des Vollbildes der Erkrankung dem Einfluss sogenannter Manifestations- oder Risikofaktoren. Diese liegen häufig in Form eines MetS vor.

Als entscheidender Schrittmacher gilt dabei die Adipositas, insbesondere beim Vorliegen einer viszeralen Fettverteilung. In zahlreichen Kohortenstudien ließ sich ein enger Zusammenhang zwischen Körpergewicht und Diabetesrisiko nachweisen (Hauner 2013; Hauner und

Scherbaum 2002). Dabei stieg das Diabetesrisiko für beide Geschlechter bereits im oberen Normalgewichtsbereich von 23-24,9 kg/m². Zunehmende Körperfettmasse, Dauer der Adipositas und abdominelles Fettverteilungsmuster beeinflussten dabei das Risiko. Schätzungen gehen davon aus, dass zwei Drittel aller Diabetesfälle vermieden werden könnten, wenn es gelänge, einen Anstieg des Körpergewichtes im Erwachsenenalter zu vermeiden (Hauner 2013; Hauner und Scherbaum 2002).

Eine manifeste Hyperglykämie ist mit einer Reihe von Begleit- und Folgeerkrankungen verbunden, die meist schon vor Diagnosestellung in einem großen Ausmaß vorliegen. Je nach Alter des Patienten und der Erkrankungsdauer schränken diese Komorbiditäten die Lebenserwartung erheblich ein. Im Durchschnitt ist mit einem Verlust von fünf bis acht Lebensjahren zu rechnen (Hauner und Scherbaum 2002). Maßgebliche Ursache für Morbidität und Mortalität ist das gesteigerte Makroangiopathie-Risiko. Bis zu 80 % aller Typ-2-Diabetiker sterben an makrovaskulären Komplikationen, von denen 75 % der Todesfälle durch Komplikationen der koronaren Herzkrankheit bedingt sind (Mulac 2005). Männer mit Diabetes haben dabei eine 3,7-fach und Frauen eine 5,9-fach erhöhte Myokardinfarktinzidenz im Vergleich zu Nichtdiabetikern (Gohlke et al. 2007).

Zusätzlich sind Menschen mit Typ-2-Diabetes auch dem Risiko von Mikroangiopathie und Neuropathie ausgesetzt. In etwa 20 % der Fälle leiden die Patienten unter einer diabetischen Neuropathie, ca. 10 % an einer Retinopathie und einer Nephropathie. Eine diabetische Neuropathie kann, insbesondere in Kombination mit einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit, zum diabetischen Fußsyndrom führen. Diese Folgeerkrankung ist heutzutage die häufigste Ursache nicht-unfallbedingter Amputationen.

1.4. EPIDEMIOLOGIE UND SOZIOÖKONOMISCHE FOLGEN DES METABOLISCHEN SYNDROMS

1.4.1. EPIDEMIOLOGIE

Das MetS als sogenannte „Wohlstandskrankheit“ ist in Ländern mit einem Überfluss an Nahrungsmitteln und abnehmender körperlicher Belastung weit verbreitet.

Da bis heute noch keine allgemein gültige Definition des MetS existiert bzw. die Definitionen in den letzten Jahren wiederholt geändert wurden, lässt sich nur schwer eine Aussage über

die genaue Prävalenz des MetS machen. Die Zahl der Patienten variiert innerhalb einzelner Kohorten mit der verwendeten Definition und erschwert so auch internationale Vergleiche. Insgesamt wird, unabhängig von der verwendeten Definition, eine steigende Tendenz des MetS beobachtet. Alter, Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit beeinflussen dabei die Häufigkeit. Die Prävalenz steigt mit zunehmendem Alter erheblich an. Der Anteil der Personen zwischen 50 und 70, bei denen die Definitionskriterien erfüllt werden, beträgt bis zu 40 % (Moebus et al. 2008). Wie beim Typ-2-Diabetes wird hier nicht nur eine Zunahme der Patientenzahlen registriert, sondern auch eine Verschiebung hin zu einem jüngeren Manifestationsalter. Der Anteil von Kindern und Jugendlichen mit einem MetS beträgt in manchen Populationen bereits bis zu 20 % (A. Pfeiffer et al. 2006). Männer sind häufiger betroffen als Frauen (Brönstrup und Hauner 2011).

Für Deutschland liegen bisher wenige bevölkerungsbasierte Studien vor. Im KORA-Survey aus der Region Augsburg betrug der Anteil der 55 bis 74-jährigen Patienten mit MetS nach AHA/NHLBI-Definition 24 Prozent bei Frauen bzw. 28 Prozent bei Männern. Wendet man die aktuellen IDF-Kriterien an, wird die Prävalenz nahezu verdoppelt (siehe **Tabelle 2**).

Tabelle 2: KORA-Kollektiv nach (Rathmann et al. 2006)

	AHA/NHLBI	IDF
Frauen (%)	24	46
Männer (%)	28	57

Ältere Daten der PROCAM-Studie, in der Personen im Alter von 16 bis 65 Jahren untersucht wurden, decken sich nach AHA/NHLBI-Definition weitgehend mit denen des KORA-Kollektivs (Frauen: 18 %, Männer: 25 %). Nach IDF-Kriterien sind es hier knapp 23 % bei den weiblichen und 32 % bei den männlichen Probanden (Assmann und Schulte 1988).

Bei westeuropäischen Erwachsenen darf wohl nach AHA/NHLBI-Kriterien insgesamt von einer 20-30-prozentigen Prävalenz des MetS ausgegangen werden. Bei Anwendung der IDF-Definition steigt der Anteil sogar auf 30-40 % (Hanefeld et al. 2007).

1.4.2. SOZIOÖKONOMISCHE FOLGEN DES METABOLISCHEN SYNDROMS

Das MetS erlangt nicht allein auf Grund seiner weiten Verbreitung in der Bevölkerung immer mehr an gesundheitspolitischer Bedeutung. Seit Jahren lässt sich in Deutschland der Trend zu immer höheren Gesundheitsausgaben beobachten. Von 1992 bis 2013 stiegen die Kosten für das deutsche Gesundheitssystem um insgesamt 156 Mrd. Euro auf 314,9 Mrd. Euro an (Robert

Koch-Institut 2015). Nach Berücksichtigung der Inflation entspricht dies immer noch einem Plus von 38,3 %.

Nach Ergebnissen der Krankheitskostenabrechnung des Statistischen Bundesamtes verteilten sich im Jahr 2008 die Hälfte der Ausgaben für Prävention, Behandlung, Rehabilitation und Pflege auf lediglich vier Krankheitsklassen (vgl. **Abbildung 1**). Auf dem ersten Rang lagen dabei mit 37 Mrd. Euro die Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Statistisches Bundesamt 2015).

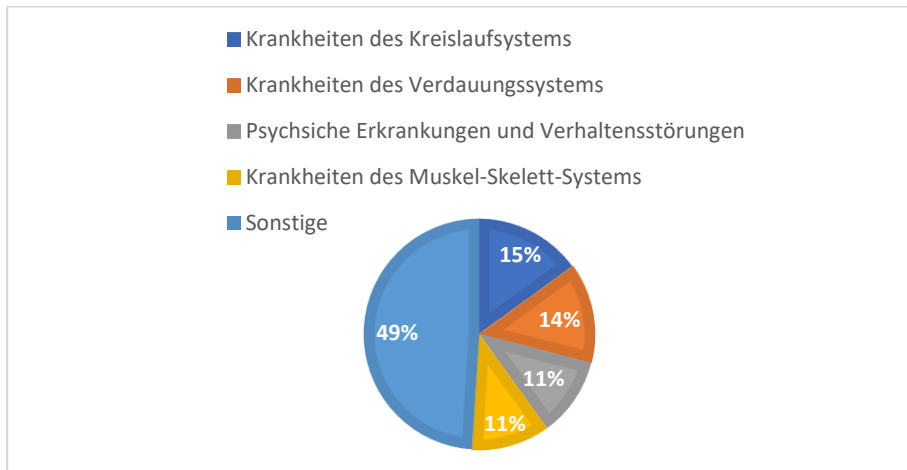


Abbildung 1: Krankheitskosten 2008, Anteile nach Krankheitsklassen (Modifiziert nach Destalis 2008)

Wie groß der Anteil des MetS dabei an den verursachten Krankheitskosten ist, lässt sich nur erahnen. Mit abdominaler Adipositas, gestörter Glukosetoleranz, Dyslipidämie und arterieller Hypertonie vereint es nicht nur bedeutende Promotoren kardiovaskulärer Erkrankungen, sondern wirkt sich auch durch seine Begleit- und Folgeerkrankungen als wichtiger sozioökonomischer Faktor aus.

Allein der mit dem MetS vergesellschaftete Diabetes mellitus Typ 2 zählt mit seinen knapp 6 Millionen Betroffenen zu den wohl teuersten chronischen Krankheiten überhaupt. Besonders kostspielig sind dabei die mikro- und makrovaskulären Komplikationen eines unzureichend therapierten Diabetes (Deutsches Zentrum für Diabetesforschung e.V. 2016).

Neben diesen direkt durch Morbidität verursachten Ausgaben müssen zudem die indirekten Krankheitskosten berücksichtigt werden. Gerade bei der Adipositas, als weitere zentrale Komponente des MetS, schlagen sich Zeiten von Arbeitsunfähigkeit, Rehabilitationsmaßnahmen und vorzeitiger Berentung sozioökonomisch nieder. So erhöht sich beispielsweise das Risiko vorzeitiger Berentung bei Übergewichtigen um 30 %, bei Adipösen sind es sogar 180 % (Mansson et al. 1996).

1.5. MANAGEMENT UND THERAPIE DES METABOLISCHEN SYNDROMS

Das MetS ist als typische Wohlstandkrankheit in erster Linie Ergebnis der heutigen Lebensgewohnheiten. Therapie und Management sollten deshalb nicht primär auf eine medikamentöse Behandlung, sondern auf eine langfristige Änderung der Lebensweise ausgerichtet sein.

Eine solche „Lebensstilintervention“ umfasst dabei grundsätzlich zwei zentrale Komponenten: die Ernährung und die körperliche Aktivität. Ausgehend von den unter dem Gliederungspunkt 1.2. dargestellten pathophysiologischen Zusammenhängen konnte gezeigt werden, dass prinzipiell alle Faktoren des MetS durch Gewichtsverlust positiv beeinflussbar sind (Ströhle und Worm 2012).

Gemeinsames Ziel beider Ansatzpunkte ist deshalb eine dauerhafte Gewichtsreduktion. Grundsätzlich gilt: ein BMI von 25 kg/m² und/oder ein Taillenumfang von 80 cm bei Frauen bzw. 94 cm auf Seiten der Männer sollten nicht überschritten werden (Deutsche Adipositas-Gesellschaft e.V. 2014).

1.5.1. ERNÄHRUNGSEMPFEHLUNGEN

Eine gesunde Ernährung leistet sowohl in der Therapie als auch in der Prävention von Stoffwechselerkrankungen einen entscheidenden Beitrag. Eine dauerhafte Gewichtsreduktion wird hierbei prinzipiell eher durch diätetische Maßnahmen als durch Sport erreicht (Ströhle und Worm 2012).

Aktuelle Ernährungsempfehlungen der Fachgesellschaften stützten sich allerdings häufig auf eine in Beobachtungsstudien gewonnene limitierte Evidenz. Als Folge existiert eine Vielzahl von Ernährungskonzepten, die sich hinsichtlich der anteiligen Aufnahme der Makronährstoffe unterscheiden. So empfehlen beispielsweise fettreduzierte Kostformen, sogenannte Low-Fat-Diäten, eine Begrenzung der Fettzufuhr auf etwa 60 g/Tag. Im Rahmen einer Low-Carb-Diät hingegen, wird der Schwerpunkt in der Nahrungsaufnahme auf die Proteine und Fette gelegt. Primäres Ziel ist dabei die Senkung der Energiezufuhr, um eine negative Energiebilanz zu erreichen.

Grundsätzlich kann jede dieser Diätkonzepte zu einer Gewichtsreduktion führen, vorausgesetzt sie ist hypokalorisch. In der interdisziplinären Leitlinie zur Prävention und Therapie der Adipositas werden Ernährungsformen empfohlen, „die über einen

ausreichenden Zeitraum zu einem Energiedefizit führen und keine Gesundheitsschäden hervorrufen“ (Deutsche Adipositas-Gesellschaft e.V. 2014).

Ernährungsempfehlungen sollten dabei „patientenzentriert, praxisnah und zielorientiert“ sein. Die deutsche Gesellschaft für Ernährung rät grundsätzlich zum Verzehr nähr- und ballaststoffreicher, fettarmer Lebensmittel, die eine niedrige Energiedichte aufweisen (Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. 2013). So wird empfohlen täglich mindestens 30 Gramm Ballast- und sekundäre Pflanzenstoffe in Form von Gemüse, frisches Obst und Vollkorngetreideprodukte zu sich zu nehmen. Fett sollte bevorzugt in pflanzlichen Ölen, Nüssen, Samen und Fisch konsumiert werden. Von übermäßigem Gebrauch von Zucker und Salz wird abgeraten. Vorsicht ist insbesondere bei energiereichen, zuckerhaltigen Getränken und Alkohol geboten. Eine ausreichende Flüssigkeitsaufnahme von rund 1,5 Litern täglich sollte bevorzugt durch den Konsum von Wasser gewährleistet werden. Zudem gilt es in dieser Form der energiereduzierten Mischkost große Portionen und Fertiggerichte zu vermeiden (Deutsche Adipositas-Gesellschaft e.V. 2014).

1.5.2. BEWEGUNGSTHERAPIE

Neben der Ernährung stellt auch die Bewegungstherapie eine zentrale Säule der Behandlung und Prävention des MetS dar. Mit Erhöhung der Muskelaktivität und dem damit verbundenen Anstieg des Energieverbrauchs kann eine Negativierung der Energiebilanz erreicht werden. So kann regelmäßiges Training speziell dazu beitragen, den Abbau der intraabdominalen Fettmasse zu beschleunigen (A. Pfeiffer et al. 2006). Körperliche Bewegung alleine, ohne gleichzeitige Reduktion der Kalorienzufuhr, führt in der Praxis jedoch meist zu enttäuschenden Ergebnissen und sollte deshalb für eine nachhaltige Gewichtabnahme stets in Kombination mit einer Ernährungstherapie durchgeführt werden (Kasper 2004; Deutsche Adipositas-Gesellschaft e.V. 2014).

Ihren besonderen Stellenwert hat die körperliche Bewegung im Rahmen solcher Reduktionsprogramme insbesondere durch den positiven Einfluss auf den Muskelstoffwechsel und der Möglichkeit, den mit einem Gewichtsverlust vergesellschafteten Muskelabbau entgegenzuwirken (Chaston et al. 2007; Ballor und Poehlman 1994).

Zu den günstigen Effekten auf den Energiehaushalt und das Gewicht ist körperliche Bewegung mit weiteren gesundheitlichen Vorteilen verbunden. Neben der Verbesserung von Insulinsensitivität, Blutdruck und Triglyzeridwerten kommt es zum Anstieg des HDL- und zur

Normalisierung der Dichte des LDL-Cholesterins, hin zu größeren Partikeln (A. Pfeiffer et al. 2006). Gleichzeitig konnte ein positiver Einfluss auf die Endothelfunktion und die myokardiale Perfusion sowie eine Reduktion der Progression von Atherosklerose beobachtet werden (Halle 2004).

Sportliche Bemühungen wirken sich damit nicht nur nachhaltig auf das Risiko vaskulärer Komplikationen aus, sondern können darüber hinaus die Leistungsfähigkeit und das Aktivitätsverhalten im Alltag steigern (Göhner et al. 2012; Sluik et al. 2012).

Trotz der überwältigenden Evidenz auf diesem Gebiet scheitert jedoch die Umsetzung dieser Erkenntnisse meist an der fehlenden Begeisterung für körperliche Aktivität bei einem Großteil der Bevölkerung. Vorrangig Hochrisikogruppen wie Patienten mit MetS zeichnen sich dabei oft durch eine „hohe Resistenz“ gegenüber Trainingsempfehlungen aus (Gohlke et al. 2007).

1.6. FORMULADIÄTEN UND DAS MAHLZEITENERSATZPRÄPARAT ALMASED®

Eine besondere Form der Ernährungstherapie metabolischer Erkrankungen stellen Formuladiäten dar. Im Rahmen dieser bilanzierten Diäten werden sogenannte Formulaprodukte, die sich durch einen konstanten Gehalt an essentiellen Nährstoffen und Energie auszeichnen, zu sich genommen. Diese industriell hergestellten Lebensmittel sind im Handel als Pulver, Granulat oder Flüssigkeit frei erhältlich.

Eine Senkung der Kalorienzufuhr kann dabei durch die Einnahme der Präparate anstelle von Mahlzeiten erreicht werden. Eine Formula-Mahlzeit enthält zwischen 200 und 400 kcal. Die Anzahl der ersetzten Gerichte und die Höhe des Kaloriendefizits sind grundsätzlich variabel. Diäten mit einer Gesamtenergiemenge von 800 bis 1200 kcal/Tag, in denen der Tagesbedarf ausschließlich durch das Formulaprodukt gedeckt wird, sollten allerdings nicht länger als über einen Zeitraum von 12 Wochen erfolgen (Deutsche Adipositas-Gesellschaft e.V. 2014).

Das Konzept, bei dem ein bis zwei Hauptmahlzeiten durch das Nahrungsprodukt substituiert werden, lässt bei einer täglichen Energiezufuhr von 1200-1600 kcal nach 3 Monaten eine durchschnittliche Gewichtsreduktion von 6,5 kg erwarten. (Heymsfield et al. 2003) Diese Form der Mahlzeitenstrategie kann zwar langfristig ohne wesentliche Gesundheitsrisiken beibehalten werden, dennoch empfehlen Experten eine ärztliche Begleitung über den Verlauf der Diät (Deutsche Adipositas-Gesellschaft e.V. 2014).

Um nach einer anfänglichen erfolgreichen Reduktionsphase einen Wiederanstieg des Körpergewichtes zu vermeiden, sollten Formuladiäten grundsätzlich in einem ganzheitlichen

interventionellen Therapieprogramm zum Einsatz kommen. Ohne eine Änderung des bestehenden Ernährungsverhaltens können hier sonst keine langfristigen Erfolge erzielt werden (Koohkan und Berg 2016).

Ungeeignet sind Formuladiäten aufgrund des besonderen Nährstoffbedarfs für Schwangere und stillende Frauen sowie für Kinder und Jugendliche. Der Einsatz ist unter anderem bei Patienten mit schwerwiegenden chronischen und konsumierenden Erkrankungen kontraindiziert (siehe hierzu Gliederungspunkt 3.2.2). Prinzipiell zu beachten ist eine ausreichende Hydratation von mindestens 2,5 Litern täglich, um die renale Ausscheidung der vermehrt anfallenden Stoffwechselmetaboliten zu gewährleisten (Deutsche Adipositas-Gesellschaft e.V. 2014).

Ein Vorteil des Einsatzes von Formulaprodukten liegt unter anderem in der einfachen Handhabung durch ihren feststehenden Nährstoff- und Energiegehalt. Dieser ermöglicht es auch ohne Wiegen und Berechnung, die individuell gewünschte tägliche Kalorienzufuhr einzuhalten. Durch die begrenzten Möglichkeiten zur Variation besteht allerdings nach kurzer Zeit die Gefahr, dass diese Art der einseitigen Ernährungstherapie durch die Patienten abgelehnt wird. Auch die flüssige bis breiige Konsistenz und das Fehlen des Kauvorgang können als störend empfunden werden (Kasper 2004).

Das in Rahmen dieser Studie eingesetzte Formulapräparat Almased® ist ein frei im Handel erhältliches Nahrungssupplement, das auf einer Kombination von Soja, Joghurt und Honig basiert (genaue Zusammensetzung siehe **Abbildung 2**).

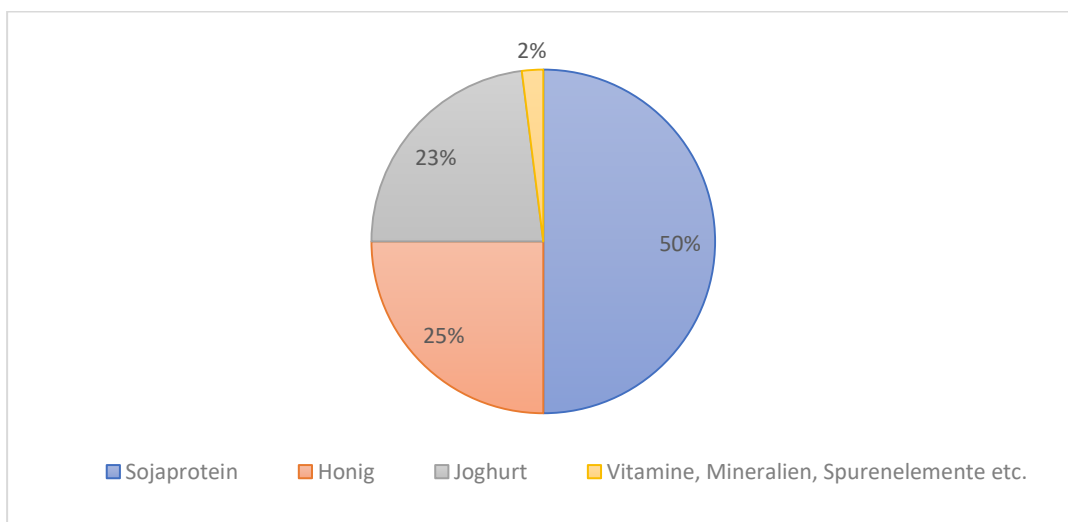


Abbildung 2: Zusammensetzung Almased®

Almased® zeichnet sich im Speziellen durch einen hohen Eiweißgehalt von 53,3 Prozent aus. Davon stammen 83 % aus Sojaprotein-Isolat und 17 % aus Molkeprotein.

Neben diesem hohen Proteinanteil ist das Präparat durch einen metabolisch günstigen niedrigen glykämischen Index (GI = 27) sowie durch eine niedrige glykämische Last (GL = 3,2 bezogen auf eine übliche Portionsmenge von 40g) charakterisiert. (Berg et al. 2005) Die Energiedichte beläuft sich auf 354 kcal pro 100 g. Diese Kalorien verteilen sich auf jeweils 53 g Eiweiß, 30 g Kohlenhydrate und 2 g Fett.

Ein vollwertiger Mahlzeitenersatz besteht aus einer entsprechenden Menge des in Wasser aufgelösten Pulvers und jeweils 2 Teelöffeln (6 g) Pflanzenöl. Die Zugabe des Öles soll hier die Versorgung mit essentiellen Fettsäuren, insbesondere mit Omega-3-Fettsäuren sicherstellen. Die genauen Inhaltsstoffe sind in der **Tabelle 3** aufgeführt. Die Angaben beziehen sich auf einen fertig zubereiteten Almased®-Shake, bestehend aus 50 g Almased®-Pulver und zwei Teelöffeln Pflanzenöl in 200 ml Wasser.

Tabelle 3: Inhaltsstoffe eines aus 50 g Almased®- Pulver, 6 g Pflanzenöl und 200 ml Wasser fertig zubereiteten Almased®-Shakes, Zahlen entsprechend der Verpackungsangaben von Almased®

Inhaltsstoff	Menge je 100 ml	Empfohlene Tagesdosis in %
Eiweiß	10,3 g	-
Kohlenhydrate	5,9 g	-
Fette	2,7 g	-
davon gesättigte Fettsäuren	0,2 g	-
Ballaststoffe	0,1 g	-
Natrium	133 mg	-
Vitamin A	107 µg	34
Vitamin B1	0,2 mg	36
Vitamin B2	0,3 mg	57
Vitamin B6	0,2 mg	36
Vitamin B12	0,3 µg	28
Biotin	5 µg	24
Folsäure	41 µg	53
Niacin	2,4 mg	38
Pantothensäure	0,5 mg	22
Vitamin C	5,9 mg	19
Vitamin D3	0,7 µg	32
Vitamin E	2 mg	42
Calcium	85 mg	27
Eisen	1,9 mg	35
Jod	17 µg	29
Kalium	197 mg	25
Kupfer	0,14 mg	36
Magnesium	18 mg	12
Mangan	0,13 mg	16
Phosphor	122 mg	45
Selen	7 µg	33
Zink	1,2 mg	31

2. FRAGESTELLUNG DER ARBEIT

Das MetS stellt im Zeitalter von Konsumüberfluss und Bewegungsarmut auf nationaler wie auch auf internationaler Ebene ein relevantes medizinisches und sozioökonomisches Problem dar. Schätzungen gehen davon aus, dass in Deutschland jeder fünfte Erwachsene von dieser „Wohlstandskrankheit“ betroffen ist. Bei den über 50-Jährigen ist der Anteil sogar doppelt so hoch (Moebus et al. 2008). Besorgniserregend ist vor allem der Trend hin zu einem jüngeren Manifestationsalter und der damit verbundenen Annahme, dass die Zahlen der Patienten in Zukunft noch steigen werden (A. Pfeiffer et al. 2006).

Auch die Politik hat diese Entwicklung mittlerweile als relevanten Morbiditäts- und Mortalitätsfaktor in der Bevölkerung erkannt (Robert Koch-Institut 2015). Um die damit verbundenen enormen Ausgaben für das deutsche Gesundheitssystem zu minimieren, gilt es deshalb, therapeutisch möglichst frühzeitig tätig zu werden. Neben Maßnahmen der Verhältnisprävention und einer flächendeckenden Aufklärung, speziell von Kindern und Jugendlichen, wird versucht, Personen mit erhöhtem Risiko bzw. mit bereits diagnostiziertem MetS an geeignete Therapieansätze heranzuführen. Das ideale Konzept sieht dabei eine Kombination aus Ernährungs- und Bewegungstherapie vor, mit dem ultimativen Ziel einer langfristigen Lebensstilmodifikation.

Trotz der umfassend belegten Evidenz solcher interventionellen Behandlungsprogramme, konnte sich im klinischen Alltag bisher jedoch noch keine effektive Strategie etablieren. Die Gründe für das Scheitern der Therapiemaßnahmen sind vielfältig. So fällt es den Betroffenen in vielen Fällen schwer, die über Jahrzehnte stabilisierten Essgewohnheiten zu verändern und die Empfehlungen der Ärzte und Ernährungsfachleute umzusetzen. Diese appellieren dabei meist an das Gesundheitsmotiv, welches die alltägliche Speisewahl, im Gegensatz zu Aspekten wie Geschmack, Convenience und Preis, jedoch kaum beeinflusst (Ellrott 2013). Verhaltensforschungen konnten zeigen, dass die Nahrungsaufnahme von Menschen nicht primär durch Information gesteuert wird und die reine Vermittlung von theoretischem Wissen im Rahmen der interventionellen Ansätze in der Praxis meist nur unzureichend umgesetzt werden kann (Ellrott 2011). Überhaupt sind die Kenntnisse um gesunde Ernährung in der deutschen Bevölkerung weiterverbreitet als es die Zahl der ernährungsabhängigen Erkrankungen vermuten lässt (BMBF Gesundheitsforschung 2012).

Deshalb ist, auch wenn die Fülle der Studien, die auf diesem Gebiet der Ernährungsmedizin in den vergangenen Jahren erfolgreich publiziert wurden den Eindruck einer umfassend erforschten Thematik vermittelt, der Bedarf nach einem geeigneten alltagsnahen Therapieansatz bis heute brandaktuell.

Eine vielversprechende Behandlungsoption stellen dabei Formulapräparate dar. Insbesondere in dem schnellen initialen Gewichtsverlust sehen Experten einen Vorteil gegenüber einer rein edukativen Strategie, denn die Mehrzahl der Menschen möchte einen raschen Erfolg sehen, der sie motiviert, ihre Ernährung langfristig umzustellen (Hauner 2016). Ein weiterer positiver Aspekt dieser Mahlzeiten-Supplemente könnte durch den radikalen Bruch mit den bisherigen Essensgewohnheiten und einem dadurch erleichterten Einstieg in die Therapie gegeben sein.

Im Rahmen dieser Arbeit soll deshalb der Einsatz von Formuladiäten während eines ganzheitlichen interventionellen Behandlungsprogrammes kritisch überprüft werden. Ziel ist die mögliche Identifikation einer nachhaltigen und praxisorientierten Therapie bzw. Therapieergänzung. Anhand des MetS, das als Paradebeispiel für ernährungsabhängige Erkrankungen gilt, soll der klinische Effekt der Intervention bestmöglich eruiert werden.

Die Frage des Einflusses einer Formuladiät konzentriert sich dabei auf folgende Punkte:

Wie groß ist dieser Einfluss im Rahmen eines interventionellen Behandlungsprogrammes auf die Faktoren des MetS? Werden hierbei auch weitere relevante anthropometrische und metabolische Parameter beeinflusst? Und vor allem: kann ein möglicher Mehrwert durch den Einsatz eines Formulaproduktes im Vergleich zu einer Lebensstilintervention ohne Mahlzeitenersatzstrategie, insbesondere auf lange Sicht verifiziert werden?

Dieser Fragen werden mittels der in der vorliegenden Arbeit dargestellten randomisierten kontrollierten Studie evaluiert und kritisch vor den Resultaten der internationalen Wissenschaftsöffentlichkeit reflektiert.

3. MATERIAL UND METHODEN

3.1. STUDIENRAHMEN

Grundlage dieser Arbeit sind die im Rahmen der multizentrischen klinischen Lifestyle-Interventionsstudie ACOORH („Almased Concept against Overweight and Obesity and Related Health Risk“) primär gewonnenen Daten. Ausgewertet und analysiert wurden hierbei die Daten der 41 weiblichen und männlichen Probanden, die am Standort München betreut wurden (Dropouts: n = 7). Die Erhebung der Daten erfolgte im Zeitraum vom 07.01.2015 bis zum 21.07.2016 am Zentrum für Prävention, Ernährung und Sportmedizin des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München.

ACOORH ist eine randomisierte und kontrollierte Studie, deren aktive Phase auf ein Jahr festgesetzt wurde. Primärer Endpunkt der Hauptstudie war die Veränderung des Körpergewichtes. Ziel war, die Wirksamkeit des Mahlzeitenersatzpräparates Almased® hinsichtlich einer Reduktion von Körpergewicht und metabolischen Risikofaktoren sowie einer Verbesserung der körperlichen Komposition bei übergewichtigen bzw. adipösen Patienten (Grad I) zu eruieren. Ein möglicher Effekt auf die Lebensqualität wurde ebenfalls betrachtet. Für die hier präsentierte Subanalyse wurden abweichend von der Hauptstudie die fünf Faktoren des MetS als primäre Zielvariablen definiert. Diese umfassten Taillenumfang, systolischen und diastolischen Blutdruck, Nüchtern-Blutglukose sowie HDL-Cholesterin und Triglyzeride.

Als sekundäre Zielvariablen wurden Körpergewicht, Body Mass Index, Fettmasse, fettfreie Masse, Gesamt-Cholesterin und HbA1c betrachtet.

Ziel war es dabei, einen möglichen positiven Einfluss des Formulapräparates im Verlauf eines ganzheitlich ausgelegten interventionellen Therapieprogrammes auf diese Parameter zu überprüfen. Um einen möglichen therapeutischen Mehrwert zu verifizieren, wurde diese Wirkung mit den Effekten eines rein edukativen Behandlungsansatzes verglichen.

Die ACOORH-Studie wurde im Einvernehmen mit der Ethik-Kommission der medizinischen Fakultät der Technischen Universität München durchgeführt und finanziell von der Almased Wellness GmbH unterstützt. Die Leitung oblag Prof. Dr. Aloys Berg (Freiburg) sowie Prof. Dr. Hermann Toplak (Graz) und Prof. Dr. Stephan Martin (Düsseldorf).

3.2. STUDIENABLAUF

Das Studienkollektiv wurde in zwei Gruppen unterteilt, eine Meal-Replacement-Gruppe (MR) und eine Lifestyle-Gruppe (LS). Die Zuweisung der 48 Teilnehmer zu den jeweiligen Gruppen erfolgte randomisiert im Verhältnis 2:1 (MR:LS).

Die Probanden wurden zu drei unterschiedlichen Zeitpunkten einbestellt (vgl. **Abbildung 3**). Neben einer initialen Eingangsuntersuchung (V1) erfolgte nach sechs Monaten Interventionszeitraum eine Zwischenuntersuchung (V2), an die sich nach weiteren sechs Monaten interventionsfreier Zeit eine Abschlussuntersuchung (V3) anschloss. Art und Umfang der Interventionen unterschieden sich dabei zwischen den Gruppen.



Abbildung 3: Zeitlicher Ablauf der Studie

3.2.1. BEIDE GRUPPEN

Bei Teilnehmern beider Gruppen erfolgte zu jedem dieser drei Untersuchungszeitpunkte eine umfangreiche anthropometrische Vermessung, die Kontrolle von Kreislaufparametern sowie eine venöse Blutabnahme zur Bestimmung relevanter Laborparameter.

Fester Bestandteil jedes Termins war neben der Erhebung der klinischen Daten eine sogenannte Lebensstilintervention, an der die Probanden beider Gruppen in gleicher Weise teilnahmen. Diese umfasste eine Ernährungsberatung, eine Bewegungsanamnese und ein Arztgespräch. (Detailliertere Erläuterungen zum jeweiligen Vorgehen erfolgen unter dem Gliederungspunkt 3.5.).

3.2.2. DIE MEAL-REPLACEMENT-GRUPPE

Die Probanden der MR erhielten zum Zeitpunkt V1 das Mahlzeitenersatzpräparat Almased®, das sie gemäß dem sogenannten Almased®-Konzept einnehmen sollten (vgl. **Abbildung 4**). Nach diesem festgelegten Schema wurden in der ersten Woche alle drei Hauptmahlzeiten des Tages durch einen aus Wasser und Almased®-Pulver bestehenden Drink ersetzt. Die Menge des zugeführten Mahlzeitenersatzes wurde individuell an das jeweilige Körpergewicht der Studienteilnehmer angepasst. Referenzgewicht war hierbei nicht das aktuelle, sondern das

Normalgewicht, das als Körpergröße in Zentimetern minus einhundert definiert ist. Angestrebt wurde ein Bedarf von einem Gramm Almased® pro Kilogramm Normalgewicht. Ein Teilnehmer mit einer Körpergröße von 170 cm benötigte demnach pro Mahlzeit 70 g des Supplements.

In der zweiten bis vierten Woche nahmen die Probanden täglich zwei Hauptmahlzeiten in Form des Diätgetränkes zu sich. In der von der fünften bis zur sechsundzwanzigsten Woche andauernden nächsten Phase wurde schließlich nur das Mittagessen ersetzt.

In den darauffolgenden sechs Monaten wurde keine der Hauptmahlzeiten mehr durch das Almased®-Präparat ersetzt. Jedem Gruppenteilnehmer stand es in dieser Zeit frei, das Produkt je nach Bedarf in den individuellen Ernährungsplan zu integrieren.

Während der gesamten zwölfmonatigen Studiendauer waren die Probanden dazu angehalten, gemäß den Ernährungs- und Lebensstilgrundsätzen, die während der jeweiligen interventionellen Sitzungen mit Ernährungsberatung und Arzt erarbeitet wurden, zu leben (siehe dazu: 3.5. Lebensstilintervention).



Abbildung 4: Ernährungsschema der Meal-Replacement-Gruppe (nach Almased Wellness GmbH® 2017)

3.2.3. DIE LIFESTYLE-GRUPPE

Die Teilnehmer der Lifestyle-Gruppe nahmen über den Studienzeitraum kein Mahlzeitenersatzpräparat zu sich und folgten demnach keinem festgelegten Ernährungsplan. Hinsichtlich aller sonstigen Interventionen unterschieden sie sich nicht von der MR. Sie wurden in gleicher Weise angeleitet, die tägliche Nahrungsaufnahme und das körperliche Aktivitätsniveau gemäß den vereinbarten Grundsätzen zu modifizieren.

3.3. STUDIENTEILNEHMER

Am Standort München nahmen an der Studie 48 Probanden teil. Gemäß der elektronisch generierten Randomisierungsliste wurden 32 Teilnehmer der MR und 16 der vergleichenden LS zugeordnet.

Alle Teilnehmer nahmen freiwillig und mit schriftlich vorliegender Einverständniserklärung an der Studie teil. Die Probanden erhielten kein Erfolgs- oder Teilnahmehonorar. Die Probandenrekrutierung erfolgte über die laufende Ambulanz des Zentrums für Prävention, Ernährung und Sportmedizin der Technischen Universität München sowie mittels einer vom Klinikum rechts der Isar im Umkreis geschalteten Anzeige.

3.3.1. EINSCHLUSSKRITERIEN

Die **Einschlusskriterien** der Studie umfassten:

- Männer und nicht schwangere Frauen aller ethnischen Gruppen
- Alter: 21-65 Jahre zum Zeitpunkt der V1 Untersuchung
- Taillenumfang ≥ 88 cm für Frauen und ≥ 102 cm für Männer
- Nachweis von mindestens einem zusätzlichen Risikofaktor, der neben der abdominellen Fettleibigkeit mit dem MetS assoziiert ist.

Diese umfassten:

- Nüchtern-Blutzucker von 100-126 mg/dl
- und/oder Triglyzeride von 150-400 mg/dl
- und/oder ein erniedrigter HDL-Cholesterin-Spiegel (< 50 mg/dl bei Frauen bzw. < 40 mg bei Männern)
- und/oder eine diagnostizierte Hypertonie (d.h. Normotonie unter anti-hypertensiver Therapie oder unbehandelter systolischer Blutdruck von 140-160 mmHg und/oder diastolischer Blutdruck von 90-100 mmHg)
- Einverständnis zur zufälligen Einteilung in eine der beiden Studiengruppen sowie die Bereitschaft, den jeweiligen Gruppen-Protokollen Folge zu leisten.

3.3.2 AUSSCHLUSSKRITERIEN

Die **Ausschlusskriterien** umfassten:

- Körpergewicht > 141 kg
- Diagnostizierter Diabetes mellitus (Nüchtern-Blutglukose ≥ 126 mg/dl oder HbA1c $\geq 6,5$ %)
- Instabile Angina pectoris
- Herzstillstand in der Vorgeschichte
- Komplexe ventrikuläre Arrhythmien unter Ruhe oder Belastung
- Unkontrolliertes Vorhofflimmern (Herzfrequenz ≥ 100 Schläge pro Minute)
- NYHA Klassifikation III oder IV
- Akute Myokarditis, Perikarditis oder Hypertrophe Kardiomyopathie
- Klinisch signifikante Aortenstenose
- Linksschenkelblock oder Herzschrittmacher
- Transplantatherz sowie jede Art von Transplantation anderer großer Organe
- Herzfrequenz im Ruhe unter 45 Schlägen pro Minute oder über 100 Schlägen pro Minute
- Jede während des initialen Belastungstestes auftretende Auffälligkeit, die eine potentielle gesundheitliche Gefährdung der Teilnehmer im Studienverlauf darstellt.
- Signifikante renale, hepatische oder gastrointestinale Krankheiten in der Anamnese
- Chronisch obstruktive pulmonale Erkrankungen, die es unmöglich machen dem Studienprotokoll zu folgen
- Chronisch entzündliche Darmerkrankung mit Behandlungsbedarf in den letzten 12 Monaten
- Cushing-Syndrom, Akromegalie
- Amputation von unteren Extremitäten aufgrund nicht-traumatischer Ursachen
- Psychotische Störungen oder bipolare Störungen, Krankenhausaufenthalt aufgrund einer Depression in den letzten sechs Monaten. Alkohol- oder Drogenmissbrauch in den letzten 12 Monaten, derzeitiger Konsum von mehr als 14 alkoholischen Getränken pro Woche und/oder derzeit in Behandlung aufgrund dieser Probleme (Langzeit-Teilnahme bei den Anonymen Alkoholikern ist kein Ausschlusskriterium).
- Laufende gewichtreduzierende Medikation; bariatrische Operation in der Vorgeschichte
- Langzeitbehandlung mit systemischen Kortikosteroiden (nicht Hormonersatz-Therapie oder orale Kontrazeptiva).

- Behandlung aufgrund eines Tumorleidens in den letzten 5 Jahren, außer nicht-melanotische Erkrankungen oder Tumorleiden, die als geheilt gelten und/oder mit exzellenter Prognose
- HIV-Positivität (Eigenanamnese) und aktive Tuberkulose
- Kardiovaskuläre Erkrankungen (Herzinfarkt in den letzten 3 Monaten, Schlaganfall oder transiente ischämische Attacke in den letzten 3 Monaten oder Lungenembolie in den letzten 6 Monaten)
- Schwangere oder stillende Frauen
- Jede Art von bisher nicht aufgeführtem Kriterium, das mit den Studienzielen interferiert und das eine allumfassende Teilnahme verhindert

3.3.3. UMGANG MIT MEDIKAMENTÖSER THERAPIE

Eine bereits bestehende medikamentöse Therapie chronischer Erkrankungen sollte im Verlauf der Studie in gleicher Dosierung fortgeführt werden. Eine akute medikamentöse Therapie sollte mindestens eine Woche vor dem Besuch einer Kontrolluntersuchung abgesetzt werden. Jegliche Medikation, die metabolische oder endokrine Parameter beeinflusst (z.B. Cortison) sollte vermieden werden. Sofern diese unumgänglich ist, wurden die Verschreibungen schriftlich dokumentiert.

3.4. UNTERSUCHUNGSVERFAHREN

3.4.1. ANTHROPOMETRISCHE MESSUNGEN

Taillenumfang

Der Taillenumfang wurde am stehenden Probanden unter Zuhilfenahme eines 200 cm langen ergonomischen Umfangsmessungsbandes ermittelt. Gemessen wurde in der horizontalen Ebene, in der Mitte zwischen Oberrand des Rippenbogens und Beckenkamm bei leichter In- und Expiration. Das Maßband sollte dabei eng auf der Haut angelegt werden, ohne das Gewebe zu komprimieren. Der Taillenumfang wurde auf Zentimeter gerundet angegeben.

Körpergröße

Die Körpergröße wurde einmalig zu Beginn der Studie mittels Stadiometer ermittelt. Für die Messung standen die Probanden aufrecht, schauten gerade nach vorne und trugen keine Schuhe. Zöpfe oder Haarschmuck, die die Messung beeinträchtigen könnten, waren zuvor zu lösen bzw. zu entfernen.

Definitionsgemäß wurde der Abstand zwischen Fußsohle und Scheitel in Zentimetern zur ersten Dezimale gemessen.

Gewicht

Die Ermittlung des Körpergewichts erfolgte über den gesamten Studienzeitraum durch standardisierte Messung mittels medizinischem Body Composition Analyzer des Fabrikats seca-mBCA 515.

Die Messung wurde in Straßenkleidung ohne Schuhe, Überbekleidung oder Accessoires wie Gürteln oder Schmuck jeweils auf nüchternen Magen durchgeführt. Der ermittelte Wert wurde bis zur ersten Dezimalstelle in Kilogramm angegeben.

Body Mass Index

Aus Gewicht und Körpergröße wurde zudem der Body Mass Index ermittelt. Dieser definiert sich als Quotient aus dem Körpergewicht in Kilogramm und dem Quadrat der Körpergröße in Metern. Die Einheit wird dementsprechend in kg/m^2 angegeben.

$$BMI = \frac{\text{Körpergewicht in kg}}{(\text{Körpergröße in m})^2}$$

Als einfaches mathematisches System soll er es ermöglichen, das individuelle Körpergewicht in Beziehung zu einem idealen Durchschnitt zu setzen (Müller und Boeing 2007). Anhand dessen erfolgt eine Einteilung in verschiedenen Gewichtskategorien (siehe **Tabelle 4**).

Dabei stellt der BMI lediglich ein indirektes anthropometrisches Maß der Körperfettmasse dar. Da er nicht zwischen Körperfett und fettfreier Masse differenzieren kann, besitzt er nur begrenzte Aussagekraft. Gerade bei sehr kleinen Menschen und Kraftsportlern mit größerer Muskelmasse ist die Beziehung zwischen BMI und Fettmasse fragwürdig. (Hauner und A. Bosy-Westphal 2013). Ergänzend zum BMI wurden deshalb bei allen Studienteilnehmern Taillenumfang, Fettmasse und fettfreie Masse ermittelt.

Tabelle 4: Klassifikation des Körpergewichts anhand des BMI (WHO 2000)

Gewichtskategorie	BMI (kg/m³)
Untergewicht	≤ 18,5
Normalgewicht	18,5 - 24,9
Übergewicht	≥ 25,0
- Präadipositas	25,0 – 29,9
- Adipositas Grad I	30,0 – 34,9
- Adipositas Grad II	35,0 – 39,9
- Adipositas Grad III	≥ 40

3.4.2. BIOELEKTRISCHE IMPEDANZ-ANALYSE

Zur Erfassung der Fett- und fettfreien Masse wurde, entsprechend zur Gewichtsmessung, der Medical Body Composition Analyzer der seca GmbH & Co. KG verwendet. Die Körperzusammensetzung wurde dabei mittels BIA bestimmt. Hierfür wird über acht Elektroden ein konstanter Wechselstrom von 800 Ampere mit einer Frequenz von 50 kHz an den Körper angelegt. Gemessen wird der Wechselstromwiderstand, der neben Länge und Volumen des Körpers von der unterschiedlichen Zusammensetzung der Gewebe abhängig ist. Die fettfreie Masse besteht beim Gesunden bei konstanter Hydratation zu ca. 74 % aus Wasser. Fettgewebe dagegen gehört mit einem niedrigen Wassergehalt zu den Isolatoren und hat daher einen hohen elektrischen Widerstand. Aufgrund dieses direkten physiologischen Zusammenhangs zwischen Widerstand und den leitfähigen Kompartimenten lassen sich Fett- und Magermasse mit einer Präzision von 0,1 kg bestimmen (Jörg Tomczak 2003).

3.4.3. BLUTDRUCKMESSUNG

Systolischer und diastolischer Blutdruck der Probanden wurden unter Verwendung der Blutdruckmessung nach Riva-Rocci und Korotkoff erhoben. Gemessen wurde an beiden Armen nach fünfminütiger Ruhezeit in aufrechsitzender Position. Schriftlich dokumentiert wurde der Mittelwert beider Messungen in mmHg. Im Falle auffälliger Messwerte erfolgte die Benachrichtigung des behandelnden (Haus-)Arztes.

Des Weiteren galt es einen möglichen Einfluss der Manschettengröße auf die Blutdruckwerte zu minimieren. Hierzu wurde an jedem der Untersuchungszeitpunkte unter Verwendung eines Maßbandes der geeignete Umfang ermittelt.

3.4.4. LABORANALYSE

Neben den anthropometrischen Erhebungen erfolgte eine nüchterne Blutentnahme, d.h. nach 10-stündiger Nahrungskarenz, zur Erhebung der in **Abbildung 5** dargestellten Parameter. Punktiert wurde ein venöses Blutgefäß des Unterarmes, vorzugsweise die Vena mediana cubiti. Die Regulierungen der OSHA wurden dabei zu jeder Zeit vorschriftsmäßig eingehalten.

Erhobene Laborparameter:	
-	Gesamtcholesterin
-	HDL-Cholesterin
-	LDL-Cholesterin
-	Triglyzeride
-	Nüchtern-Blutglukose
-	HbA1c

Abbildung 5: Erhobene Laborparameter

3.5. LEBENSSTILINTERVENTION

Bestandteil jedes Untersuchungstermins war neben den klinischen Untersuchungen auch die Teilnahme an einer Lebensstilberatung. Diese umfasste eine von einer professionellen Diätassistentin durchgeführte Ernährungsberatung sowie eine ausführliche Bewegungsanamnese und ein anschließendes Arztgespräch.

Ziel der Intervention war die Vermittlung und Umsetzung eines gesunden Ernährungs- und Bewegungsverhaltens, das über den aktiven Studienzeitraum selbstverantwortlich fortgeführt werden sollte. Dabei analysierten die Teilnehmer beider Gruppen in den Einzelsitzungen ihre aktuellen Lebensgewohnheiten und erarbeiteten unter dem Einsatz von Ernährungsprotokollen zusammen mit der Ernährungsberaterin individuell abgestimmte und alltagsnahe Umsetzungsmöglichkeiten. Die Ernährungsempfehlungen basierten auf den Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (siehe hierzu Gliederungspunkt 1.5.1.). Grundsätzlich wurde jeder Teilnehmer dazu angehalten, dreimal täglich Mahlzeiten zu sich zu nehmen und bei der Auswahl der Lebensmittel vor allem auf Produkte mit niedriger Kaloriendichte zurückzugreifen. Insbesondere den Konsum von Zucker und Alkohol galt es auf ein Mindestmaß zu reduzieren.

Im Arztgespräch hatten die Probanden die Möglichkeit, über eventuell im Verlauf der Studie auftretende Veränderungen des Wohlbefindens und des Gesundheitszustandes zu berichten.

Insbesondere akute Erkrankungen und Änderungen in der aktuellen Medikation wurden hier schriftlich dokumentiert.

3.6. STATISTISCHE VERFAHREN ZUR AUSWERTUNG DER PARAMETER

Die statistische Auswertung sämtlicher Messwerte erfolgte unter Einsatz des kommerziell erhältlichen Softwareprogramms IBM SPSS Statistics 24. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgesetzt.

Die Entscheidung fiel dabei zu Gunsten des Prinzips der Per-Protokoll-Analyse. Fehlende Einzelwerte wurden durch Bildung der Mittelwerte der jeweiligen Variablen ersetzt. Dies betraf zwei Probanden der MR zum Untersuchungszeitpunkt V3.

Alle nominellen Zielvariablen wurden graphisch auf Normalverteilung getestet und entsprachen überwiegend derselben, somit erfolgte die Anwendung parametrischer Tests.

Statistische Vergleiche zwischen zwei Gruppen von normalverteilten Parametern wurden entsprechend mit Hilfe des T-Test für unabhängige Stichproben ermittelt.

Vergleiche der Veränderungen der Parameter innerhalb der Gruppen wurden mittels T-Test für verbundene Stichproben analysiert. Letzteres wurde als Zusatzanalyse durchgeführt, um den unmittelbaren Effekt der einzelnen Interventionen in den Studiengruppen evaluieren zu können.

Die Analyse zweier verbundener Stichproben mit qualitativer Merkmalausprägung erfolgte unter Verwendung des McNemar-Tests. Häufigkeitsvergleiche zweier unabhängiger Gruppen wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests ausgewertet.

Die Anzahl der Faktoren des MetS wurde aufgrund der fehlenden Normalverteilung mittels Mann-Whitney-U-Test analysiert.

Auf die Darstellung der Standardabweichungen in den Graphiken wurde aus Gründen der Übersichtlichkeit verzichtet. Die entsprechenden Werte lassen sich den jeweiligen Tabellen entnehmen.

4. ERGEBNISSE

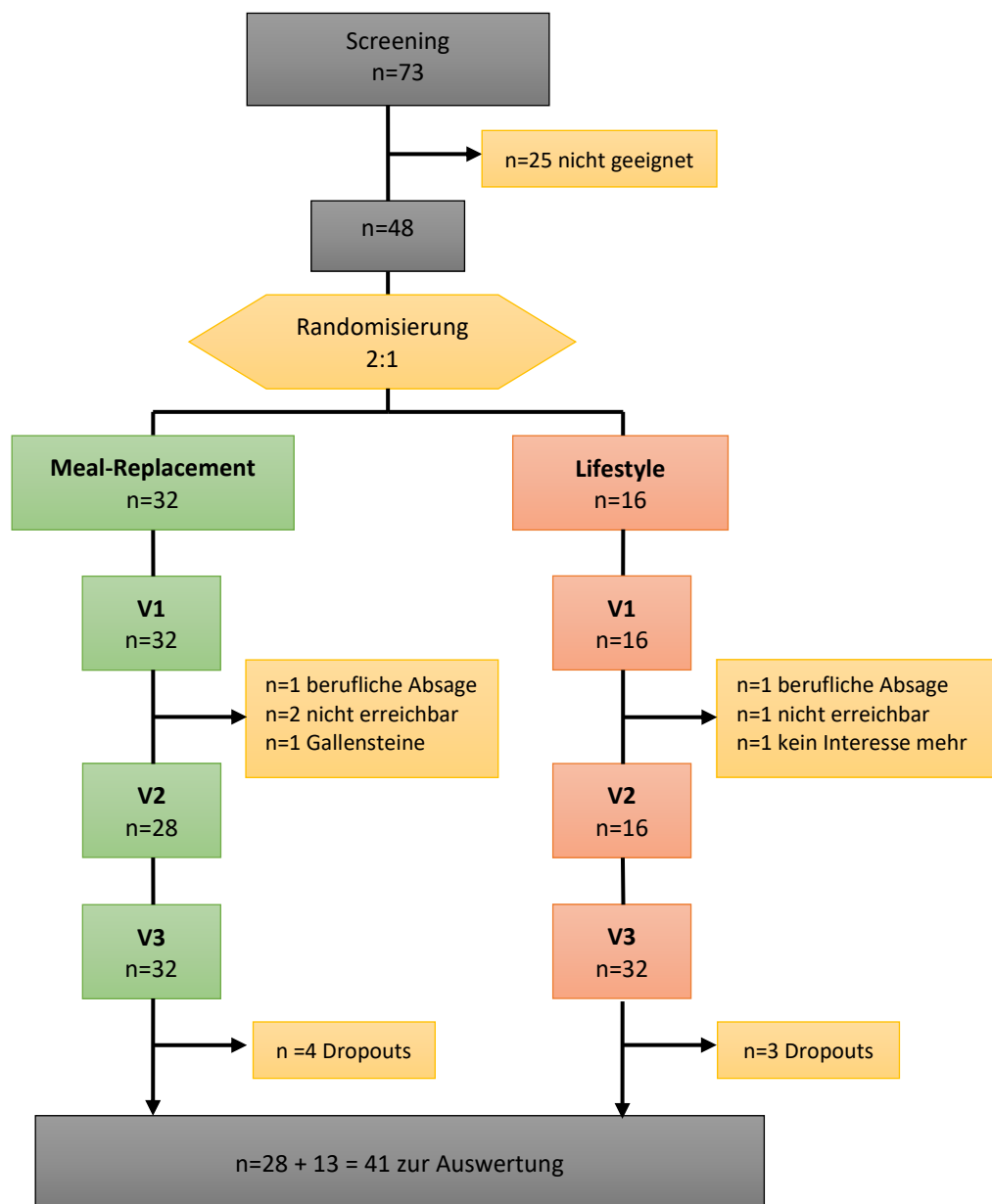
4.1. DARSTELLUNG DES GESAMTKOLLEKTIVS BEI STUDIENBEGINN

4.1.1. FLOW CHART

An der vorliegenden Studie beteiligten sich insgesamt 48 Probanden, davon wurden 32 der Interventionsgruppe (Meal-Replacement) und 16 der Kontrollgruppe (Lifestyle) zugordnet.

Von diesen ursprünglich 48 Teilnehmern schieden im Verlauf 7 aus (4 MR, 3 LS).

Gründe für das Ausscheiden sind nachfolgend dargestellt.



4.1.2. BASISCHARAKTERISTIKA

Grundlage der nachfolgenden Analyse sind die die Daten der verbleibenden 41 Teilnehmer (28 MR und 13 LS), davon waren 22 Männer (54 %) und 19 Frauen (46 %). Die Basischarakteristika dieses Gesamtkollektivs sind in **Tabelle 5** dargestellt.

Tabelle 5: Basischarakteristika des Gesamtkollektivs zu Studienbeginn

	Minimum	Maximum	Mittelwert \pm SD
Alter (Jahre)	27	65	50,1 \pm 9,5
Größe (cm)	153,9	195,9	171,7 \pm 10,4
Gewicht (kg)	68,9	124,6	94,4 \pm 12,9
BMI (kg/m ²)	27,5	35,0	31,9 \pm 2,2
Taillenumfang (cm)	90	127	107,7 \pm 8,7
Fettmasse (kg)	24,2	49,9	36,0 \pm 6,9
Fettfreie Masse (kg)	38,5	78,2	58,4 \pm 11,5
Nüchtern Blutglukose (mg/dl)	74	119	95,0 \pm 10,6
Triglyzeride (mg/dl)	54	485	163,9 \pm 101,3
Gesamt-Cholesterin (mg/dl)	108	318	221,6 \pm 50,1
HDL-Cholesterin (mg/dl)	34	94	51,4 \pm 12,2
LDL-Cholesterin (mg/dl)	62	219	149,1 \pm 39,0
HbA1c	4,4	6,2	5,4 \pm 0,4
Systolischer Blutdruck (mmHg)	118	180	136,2 \pm 13,1
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	77	123	95,8 \pm 10,4

SD: Standardabweichung

Die anthropometrischen und metabolischen Charakteristika der einzelnen Gruppen zu Studienbeginn sind in **Tabelle 6** zusammengefasst. Dabei zeigten die Probanden der MR sowohl statistisch signifikant höhere diastolische Blutdruckwerte als auch einen erhöhten Gesamt-Cholesterinspiegel. Hinsichtlich aller weiteren Parameter waren die gebildeten Interventionsgruppen vergleichbar.

Tabelle 6: Anthropometrische und metabolische Charakteristika der Meal-Replacement- und der Lifestyle-Gruppe zu Studienbeginn

	Meal- Replacement (n=28)	Lifestyle (n=13)	p-Wert
Alter (Jahre)	50,7 ± 8,1	48,6 ± 12,1	0,578
Größe (cm)	172,0 ± 10,6	171,1 ± 10,5	0,805
Gewicht (kg)	94,5 ± 14,5	94,2 ± 9,4	0,956
BMI (kg/m ²)	31,8 ± 2,2	32,2 ± 2,2	0,566
Taillenumfang (cm)	107,1 ± 9,6	109,2 ± 6,6	0,472
Fettmasse (kg)	36,4 ± 7,2	35,1 ± 6,2	0,561
Fettfreie Masse (kg)	58,0 ± 11,8	59,1 ± 11,3	0,778
Nüchtern Blutglukose (mg/dl)	95,1 ± 11,4	94,9 ± 8,8	0,950
Triglyzeride (mg/dl)	168,8 ± 113,6	153,3 ± 70,7	0,655
Gesamt-Cholesterin (mg/dl)	232,0 ± 43,9	199,1 ± 56,7	0,048*
HDL-Cholesterin (mg/dl)	53,3 ± 14,0	47,3 ± 5,5	0,057
LDL-Cholesterin (mg/dl)	156,6 ± 33,7	132,9 ± 45,7	0,069
HbA1c	5,4 ± 0,4	5,4 ± 0,5	0,960
Systolischer Blutdruck (mmHg)	138,1 ± 13,2	131,9 ± 12,5	0,160
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	98,5 ± 10,9	89,0 ± 6,2	0,012*

Angaben als Mittelwert ± Standardabweichung, Signifikanzen zwischen den Gruppen:* (p < 0,05).

Ein Gruppenunterschied hinsichtlich der Geschlechterverteilung konnte mit einer Wahrscheinlichkeit von p = 0,364 ausgeschlossen werden (vgl. **Tabelle 7**).

Tabelle 7: Geschlechterverteilung zwischen der Meal-Replacement- und der Lifestyle-Gruppe

	Meal-Replacement	Lifestyle	Gesamt
Männlich, n (%)	14 (50)	8 (61,5)	22
Weiblich, n (%)	14 (50)	5 (38,5)	19
	28 (100)	13 (100)	41

4.2. VERÄNDERUNGEN DER EINZELNEN FAKTOREN DES METS

4.2.1. TAILLENUMFANG

Der Taillenumfang der MR unterschied sich zu keinem der beobachteten Studienzeitpunkte statistisch signifikant von dem der LS. Auch hinsichtlich der Veränderung des Taillenumfangs nach 6 und 12 Monaten wurden zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede festgestellt.

Bei Betrachtung der Veränderungen innerhalb der einzelnen Gruppen konnte hingegen für Teilnehmer beider Gruppen sowohl nach 6-monatiger Intervention als auch zum Zeitpunkt der

Nachbeobachtung eine zum Teil hochsignifikante Reduktion des Taillenumfangs gezeigt werden (vgl. **Tabelle 8**).

Die Entwicklung des Taillenumfangs in den jeweiligen Gruppen ist in **Abbildung 6** graphisch veranschaulicht.

Tabelle 8: Entwicklung des Taillenumfangs

	Meal-Replace- ment (n=28)	Lifestyle (n=13)	MD [95% CI]	Gruppen- effekt (p)	Zeiteffekt (p)
Taillenumfang (cm)					
bei V1	107,1 ± 9,6	109,2 ± 6,6		0,472	
bei V2	97,3 ± 12,0	101,3 ± 8,5		0,280	
bei V3	97,6 ± 10,3	102,3 ± 10,2		0,177	
Absolute Veränderungen (cm)					
Nach 6 Monaten	-9,8 ± 6,3	-7,9 ± 5,6	-1,9 ± 2,0	0,355	MR: <0,001** LS: <0,001**
Nach 12 Monaten	-9,5 ± 7,9	-6,9 ± 7,1	-2,6 ± 2,6	0,326	MR: <0,001** LS: 0,004*
Relative Veränderungen (%)					
Nach 6 Monaten	-9,2	-7,2			
Nach 12 Monaten	-8,9	-6,3			

Angaben als Mittelwert ± SD. MD [95% CI] als mittlere Differenz auf dem 95%-Konfidenzintervall. Gruppeneffekt als Vergleich zwischen den Gruppen. Zeiteffekt als Vergleich innerhalb der Gruppen. Darstellung der Signifikanzen als * auf $p < 0,05$ und ** auf $p < 0,001$. Relative Veränderungen beziehen sich auf den V1-Wert. MR: Meal-Replacement-Gruppe; LS: Lifestyle-Gruppe

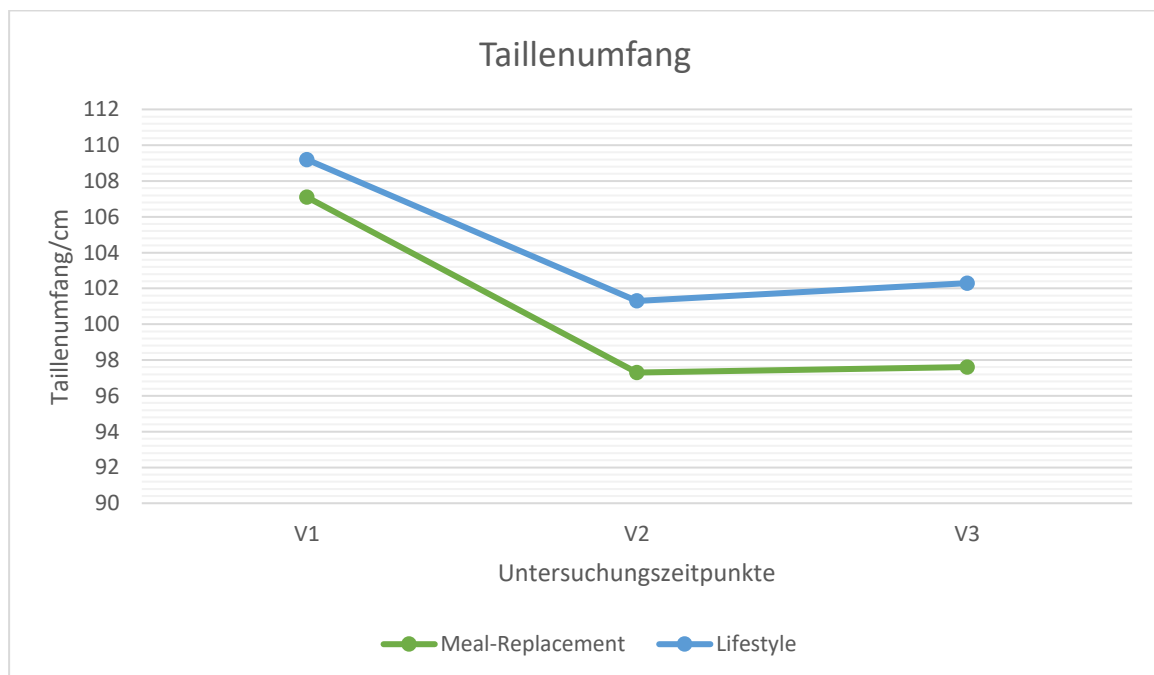


Abbildung 6: Entwicklung des Taillenumfangs in Meal-Replacement- und Lifestyle-Gruppe.

Dargestellt sind die Mittelwerte.

4.2.2. BLUTDRUCK

Zu keinem der drei beobachteten Zeitpunkte konnte zwischen den Gruppen ein signifikanter Unterschied bezüglich des systolischen Blutdruckes dokumentiert werden (vgl. **Tabelle 9**). Analog dazu wichen auch die diastolischen Blutdruckwerte beider Gruppen an den Kontrolluntersuchungen V2 und V3 nicht signifikant voneinander ab (vgl. **Tabelle 10**). Lediglich hinsichtlich des diastolischen Wertes zum Studienstart konnte ein Gruppenunterschied nachgewiesen werden.

Bei Betrachtung der Veränderungen des systolischen Blutdruckes zeigte sich sowohl zur Halbjahres- als auch zur Abschlussuntersuchung ein signifikanter Gruppeneffekt. Während sich die durchschnittlichen Werte der Teilnehmer der MR in den beobachteten 12 Monaten signifikant verbesserten, erhöhten sich im gleichen Zeitraum in der LS die systolischen Drücke. Ganz ähnlich verhielten sich auch die entsprechenden diastolischen Blutdrücke. Die gemessenen Werte der MR lagen zum Zeitpunkt V2 um durchschnittlich 12 Punkte mmHg signifikant unter denen der LS. Dieser Effekt relativierte sich jedoch bis zum Studienende wieder.

Zur graphischen Darstellung der Entwicklung der Blutdruckwerte siehe **Abbildung 7**.

Tabelle 9: Entwicklung des systolischen Blutdrucks

	Meal-Replace- ment (n=28)	Lifestyle (n=13)	MD [95% CI]	Gruppen- effekt (p)	Zeiteffekt (p)
Blutdruck systolisch (mmHg)					
bei V1	138,1 ± 13,2	131,9 ± 12,5		0,157	
bei V2	131,4 ± 15,0	137,8 ± 15,4		0,219	
bei V3	129,6 ± 9,5	135,4 ± 15,6		0,236	
Absolute Veränderungen (mmHg)					
Nach 6 Monaten	-6,7 ± 10,0	5,9 ± 16,9	-12,6 ± 4,2	0,005*	MR: 0,001* LS: 0,236
Nach 12 Monaten	-8,5 ± 16,1	3,4 ± 14,6	-12,0 ± 5,3	0,028*	MR: 0,009* LS: 0,410
Relative Veränderungen (%)					
Nach 6 Monaten	-4,9	+4,5			
Nach 12 Monaten	-6,1	+2,6			

Angaben als Mittelwert ± SD. MD [95% CI] als mittlere Differenz auf dem 95%-Konfidenzintervall. Gruppeneffekt als Vergleich zwischen den Gruppen. Zeiteffekt als Vergleich innerhalb der Gruppen. Darstellung der Signifikanzen als * auf $p < 0,05$ und ** auf $p < 0,001$. Relative Veränderungen beziehen sich auf den V1-Wert. MR: Meal-Replacement-Gruppe; LS: Lifestyle-Gruppe

Tabelle 10: Entwicklung des diastolischen Blutdrucks

	Meal-Replace- ment (n=28)	Lifestyle (n=13)	MD [95% CI]	Gruppen- effekt (p)	Zeiteffekt (p)
Blutdruck diastolisch (mmHg)					
bei V1	98,5 ± 10,9	89,9 ± 6,2		0,012*	
bei V2	92,5 ± 12,5	96,1 ± 12,0		0,398	
bei V3	95,0 ± 9,1	90,3 ± 11,6		0,168	
Absolute Veränderungen (mmHg)					
Nach 6 Monaten	-6,0 ± 8,3	6,2 ± 10,6	-12,1 ± 3,0	<0,001**	MR: 0,001* LS: 0,058
Nach 12 Monaten	-3,5 ± 8,0	0,4 ± 11,4	-3,9 ± 3,1	0,213	MR: 0,027* LS: 0,906
Relative Veränderungen (%)					
Nach 6 Monaten	-6,1	+6,9			
Nach 12 Monaten	-3,6	+0,4			

Angaben als Mittelwert ± SD. MD [95% CI] als mittlere Differenz auf dem 95%-Konfidenzintervall. Gruppeneffekt als Vergleich zwischen den Gruppen. Zeiteffekt als Vergleich innerhalb der Gruppen. Darstellung der Signifikanzen als * auf $p < 0,05$ und ** auf $p < 0,001$. Relative Veränderungen beziehen sich auf den V1-Wert. MR: Meal-Replacement-Gruppe; LS: Lifestyle-Gruppe

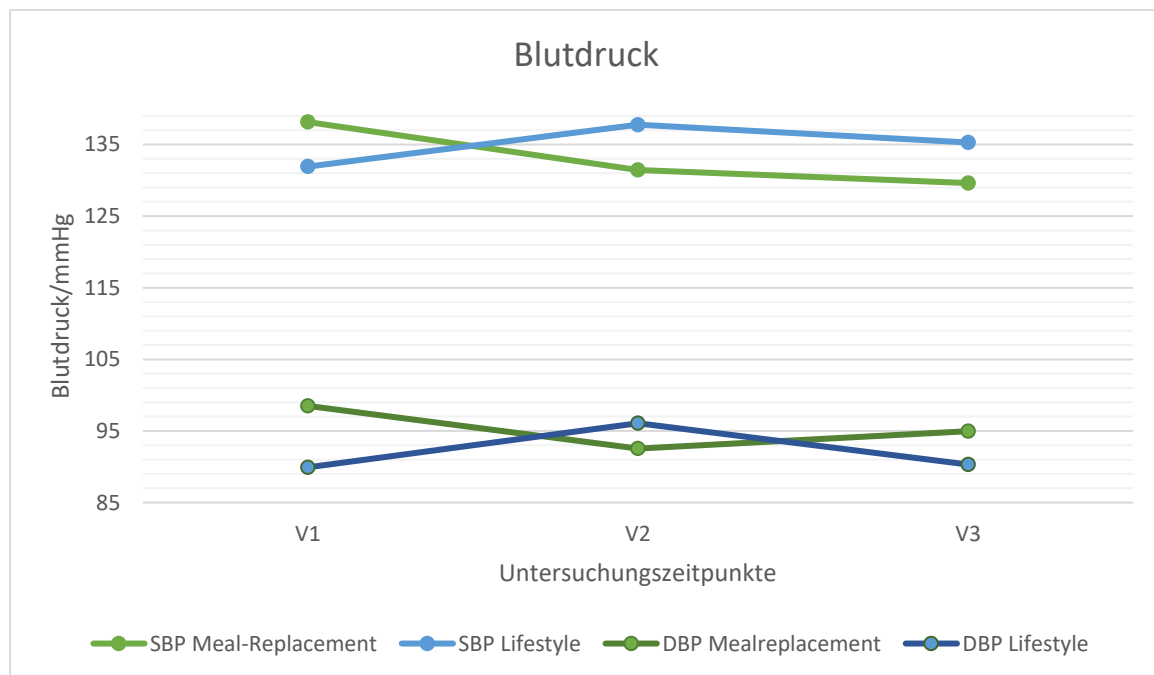


Abbildung 7: Entwicklung des Blutdrucks in Meal-Replacement- und Lifestyle-Gruppe. Dargestellt sind die Mittelwerte. SBP = Systolischer Blutdruck, DBP = Diastolischer Blutdruck.

4.2.3. TRIGLYZERIDE

Hinsichtlich der Triglyzeride konnte zu keinem Studienzeitpunkt ein signifikanter Gruppenunterschied beobachtet werden. Auch die absoluten Veränderungen zeigten weder nach 6 noch nach 12 Monaten einen nachweisbaren Gruppeneffekt.

Innerhalb beider Gruppen ließen sich jedoch sowohl nach 6 als auch nach 12 Monaten signifikante Veränderungen eruieren. Probanden der MR als auch der LS konnten ihre Triglyzeridwerte über den gesamten Interventionszeitraum um durchschnittlich gut 30% verbessern (siehe hierzu **Tabelle 11** und **Abbildung 8**).

Tabelle 11: Entwicklung der Triglyzeride

	Meal-Replace- ment (n=28)	Lifestyle (n=13)	MD [95% CI]	Gruppen- effekt (p)	Zeiteffekt (p)
Triglyzeride (mg/dl)					
bei V1	168,8 ± 113,6	153,3 ± 70,7		0,655	
bei V2	111,4 ± 59,3	113,0 ± 49,0		0,933	
bei V3	118,4 ± 71,4	106,7 ± 42,0		0,588	
Absolute Veränderungen (mg/dl)					
Nach 6 Monaten	-57,4 ± 74,2	-40,3 ± 52,9	-17,0 ± 22,9	0,462	MR: <0,001** LS: 0,018*
Nach 12 Monaten	-50,4 ± 92,3	-46,6 ± 64,8	-3,7 ± 28,5	0,896	MR: 0,008* LS: 0,024*
Relative Veränderungen (%)					
Nach 6 Monaten	-34,0	-26,3			
Nach 12 Monaten	-29,9	-30,4			

Angaben als Mittelwert ± SD. MD [95% CI] als mittlere Differenz auf dem 95%-Konfidenzintervall. Gruppeneffekt als Vergleich zwischen den Gruppen. Zeiteffekt als Vergleich innerhalb der Gruppen. Darstellung der Signifikanz als * auf $p < 0,05$ und ** auf $p < 0,001$. Relative Veränderungen beziehen sich auf den V1-Wert. MR: Meal-Replacement-Gruppe; LS: Lifestyle-Gruppe

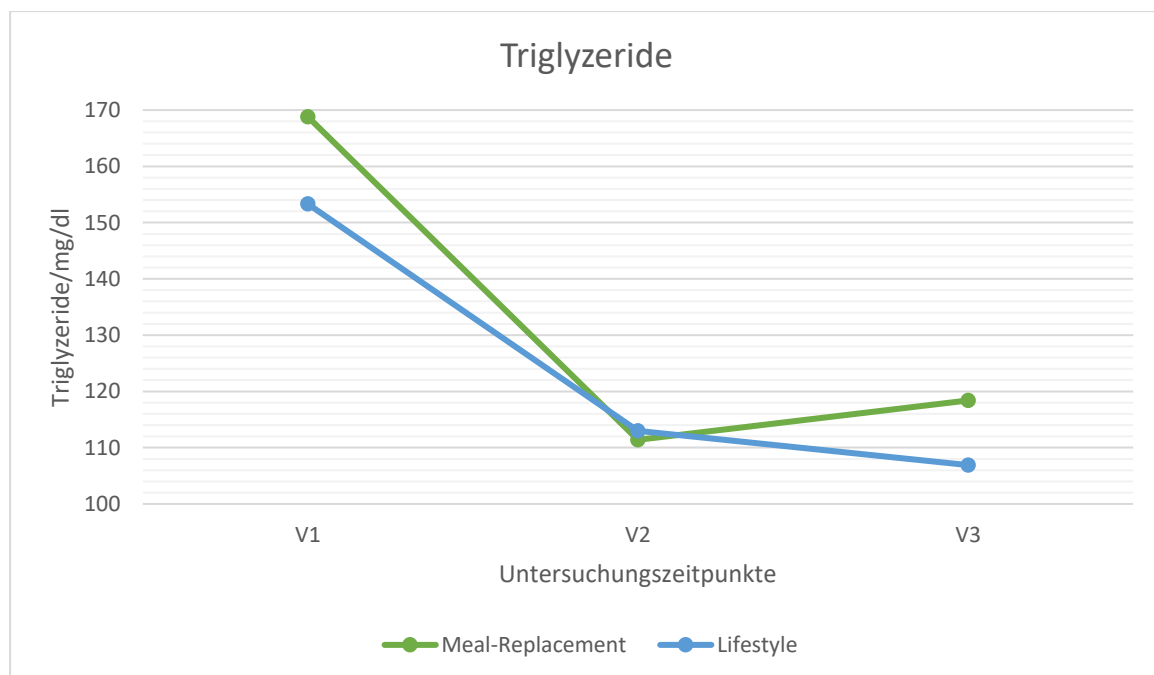


Abbildung 8: Entwicklung der Triglyzerid-Werte in Meal-Replacement- und Lifestyle-Gruppe. Dargestellt sind die Mittelwerte.

4.2.4 HDL-CHOLESTERIN

Ganz ähnlich wie die Triglyzeride zeigten sich auch bei Betrachtung des HDL-Cholesterins keinerlei nachweisbare Gruppenunterschiede. Auch innerhalb der einzelnen Gruppen konnte lediglich in der LS nach 6 Monaten eine statistisch signifikante Verbesserung der Werte beobachtet werden. Dieser Effekt war bis zum finalen Untersuchungszeitpunkt jedoch nicht mehr nachweisbar (vgl. **Tabelle 12** und **Abbildung 9**).

Tabelle 12: Entwicklung des HDL-Cholesterins

	Meal-Replace- ment (n=28)	Lifestyle (n=13)	MD [95% CI]	Gruppen- effekt (p)	Zeiteffekt (p)
HDL-Cholesterin (mg/dl)					
bei V1	53,3 ± 14,0	47,3 ± 5,5		0,057	
bei V2	55,5 ± 11,2	53,5 ± 11,8		0,610	
bei V3	56,3 ± 11,8	51,5 ± 9,6		0,208	
Absolute Veränderungen (mg/dl)					
Nach 6 Monaten	2,2 ± 7,4	6,2 ± 9,2	-4,1 ± 2,7	0,143	MR: 0,125 LS: 0,032*
Nach 12 Monaten	3,0 ± 9,8	4,2 ± 7,6	-1,1 ± 3,1	0,704	MR: 0,121 LS: 0,074
Relative Veränderungen (%)					
Nach 6 Monaten	+4,1	+13,1			
Nach 12 Monaten	+5,6	+8,9			

Angaben als Mittelwert ± SD. MD [95% CI] als mittlere Differenz auf dem 95%-Konfidenzintervall. Gruppeneffekt als Vergleich zwischen den Gruppen. Zeiteffekt als Vergleich innerhalb der Gruppen. Darstellung der Signifikanzen als * auf $p < 0,05$ und ** auf $p < 0,001$. Relative Veränderungen beziehen sich auf den V1-Wert. MR: Meal-Replacement-Gruppe; LS: Lifestyle-Gruppe

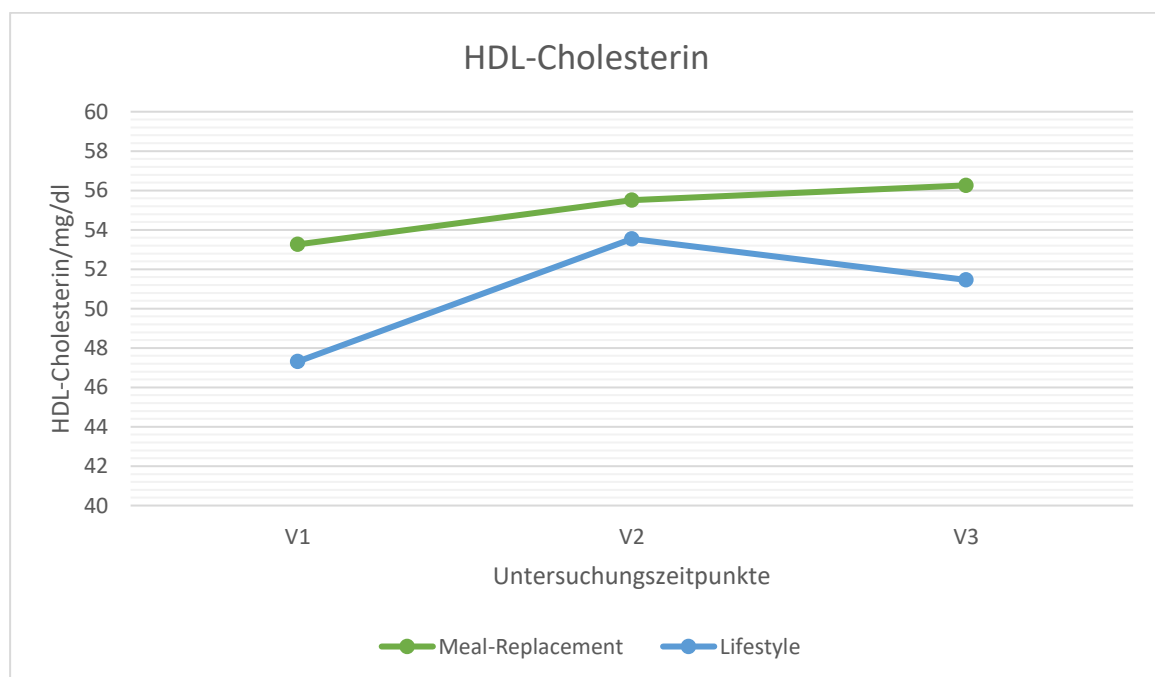


Abbildung 9: Entwicklung der HDL-Werte in Meal-Replacement- und Lifestyle-Gruppe. Dargestellt sind die Mittelwerte.

4.2.5 NÜCHTERN-BLUTGLUKOSE

Eine signifikante Reduktion der Nüchtern-Blutglukose konnte bei den Teilnehmern der MR lediglich innerhalb der ersten 6 Monate beobachtet werden. Dem entgegengesetzt erzielten die Probanden der LS erst nach einem Jahr Intervention eine statistisch nachweisbare Verbesserung ihres Zuckerwertes (vgl. **Tabelle 13**). Unterschiede zwischen den Gruppen konnten zu keinem Zeitpunkt erhoben werden.

Zur graphischen Darstellung der Entwicklung der Werte siehe **Abbildung 10**.

Tabelle 13: Entwicklung der Nüchtern-Blutglukose

	Meal-Replace- ment (n=28)	Lifestyle (n=13)	MD [95% CI]	Gruppen- effekt (p)	Zeiteffekt (p)
Nüchtern-Blutglukose (mg/dl)					
bei V1	95,1 ± 11,4	94,9 ± 8,8		0,950	
bei V2	90,6 ± 8,8	90,1 ± 8,5		0,869	
bei V3	92,2 ± 15,0	89,2 ± 8,7		0,501	
Absolute Veränderungen (mg/dl)					
Nach 6 Monaten	-4,4 ± 7,6	-4,7 ± 9,0	0,3 ± 2,7	0,923	MR: 0,005* LS: 0,086
Nach 12 Monaten	2,9 ± 9,3	-5,7 ± 8,2	2,8 ± 3,0	0,354	MR: 0,115 LS: 0,027*
Relative Veränderungen (%)					
Nach 6 Monaten	-4,6	-5,0			
Nach 12 Monaten	3,0	-6,0			

Angaben als Mittelwert ± SD. MD [95% CI] als mittlere Differenz auf dem 95%-Konfidenzintervall. Gruppeneffekt als Vergleich zwischen den Gruppen. Zeiteffekt als Vergleich innerhalb der Gruppen. Darstellung der Signifikanzen als * auf $p < 0,05$ und ** auf $p < 0,001$. Relative Veränderungen beziehen sich auf den V1-Wert. MR: Meal-Replacement-Gruppe; LS: Lifestyle-Gruppe

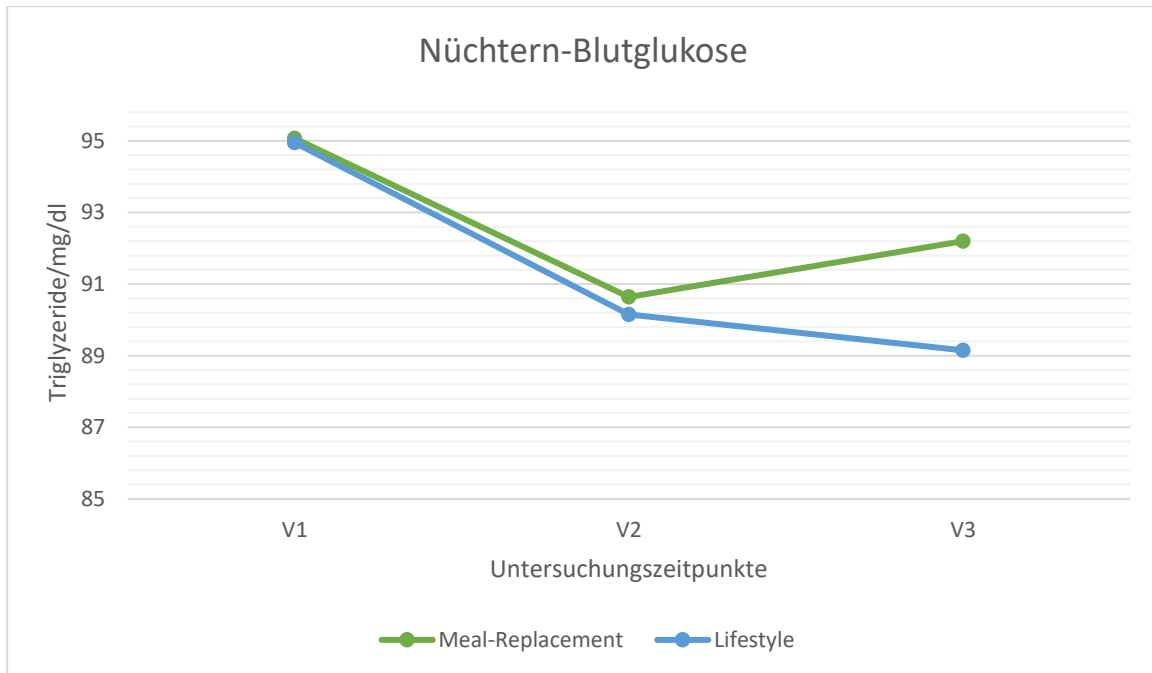


Abbildung 10: Entwicklung der Nüchtern-Blutzucker-Werte in Meal-Replacement- und Lifestyle-Gruppe. Dargestellt sind die Mittelwerte.

4.3. BETRACHTUNG WEITERER PARAMETER

Im Folgenden wird die Auswertung der zusätzlich erhobenen Zielvariablen, die nicht Teil des MetS sind, zur Darstellung gebracht. Analog zur Vorgehensweise unter Gliederungspunkt 4.2. wurde jeweils ein Gruppenvergleich an den Zeitpunkten V2 und V3 vorgenommen sowie ein Vergleich der Veränderungen der Parameter zwischen den beiden Gruppen nach 6 und 12 Monaten.

Zudem wurden alle Charakteristika in Hinblick auf einen zeitlichen Effekt innerhalb der Gruppen analysiert. Auf die erneute Darstellung des Gruppenvergleiches zum Zeitpunkt V1 wurde verzichtet. Die entsprechenden Werte lassen sich der **Tabelle 6** entnehmen.

4.3.1. WEITERE ZIELVARIABLEN ZU DEN ZEITPUNKTEN V2 UND V3

Zum Zeitpunkt V2 konnte lediglich ein Gruppenunterschied hinsichtlich der erhobenen Cholesterinwerte nachgewiesen werden (vgl. **Tabelle 14**). Sowohl Gesamt- als auch LDL-Cholesterin der Probanden der MR war nach 6 Monaten Intervention signifikant höher als die Werte der LS. Bei allen weiteren anthropometrischen und metabolischen Charakteristika zeigten beide Gruppen keine nennenswerten Unterschiede.

Tabelle 14: Anthropometrische und metabolische Charakteristika der Meal-Replacement- und der Lifestyle-Gruppe zum Zeitpunkt V2

	Meal-Replacement (n = 28)	Lifestyle (n = 13)	p-Wert
Gewicht (kg)	85,9 ± 15,9	89,2 ± 12,3	0,508
BMI (kg/m²)	28,9 ± 3,2	30,5, ± 3,1	0,134
Fettmasse (kg)	29,4 ± 8,0	29,7 ± 8,9	0,898
Fettfreie Masse (kg)	56,4 ± 12,1	59,5 ± 11,8	0,458
Gesamt-Cholesterin (mg/dl)	217,3 ± 41,6	189,3 ± 39,2	0,048*
LDL-Cholesterin (mg/dl)	144,4 ± 35,3	120,0 ± 32,5	0,042*
HbA1c (%)	5,4 ± 0,3	5,5 ± 0,4	0,258

Angaben als Mittelwert ± SD. Signifikanzen der logarithmischen Werte (*p < 0,05).

Zum Zeitpunkt V3 konnten zwischen den Studienteilnehmern der Meal-Replacement- und der LS ebenfalls ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Gesamt-Cholesterins beobachtet werden (siehe **Tabelle 15**).

Tabelle 15: Anthropometrische und metabolische Charakteristika der Meal-Replacement- und der Lifestyle-Gruppe zum Zeitpunkt V3

	Meal-Replacement (n = 28)	Lifestyle (n = 13)	p-Wert
Gewicht (kg)	85,1 ± 13,9	90,4 ± 13,5	0,257
BMI (kg/m²)	28,9 ± 2,9	30,9 ± 4,2	0,084
Fettmasse (kg)	29,6 ± 6,7	30,8 ± 9,6	0,636
Fettfreie Masse (kg)	55,4 ± 11,1	59,5 ± 12,4	0,295
Gesamt-Cholesterin (mg/dl)	221,6 ± 44,7	187,4 ± 49,6	0,034*
LDL-Cholesterin (mg/dl)	150,4 ± 36,3	126,0 ± 39,9	0,059
HbA1c (%)	5,26 ± 0,24	5,30 ± 0,38	0,694

Angaben als Mittelwert ± SD. Signifikanzen der logarithmischen Werte (*p < 0,05).

4.3.2. VERÄNDERUNGEN WEITERER ZIELVARIABLEN ZWISCHEN DEN ZEITPUNKTEN V1, V2 UND V3

Nach 6-monatiger Intervention konnten sowohl die MR als auch die LS signifikant an Gewicht verlieren (vgl. **Tabelle 16**). Im Mittel betrug der Gewichtsverlust der MR dabei fast 9 kg. Die Studienteilnehmer der LS verloren im gleichen Zeitraum durchschnittlich 5 kg, legten dafür jedoch im Mittel leicht an fettfreier Masse zu. Damit unterschieden sie sich signifikant von den Teilnehmern der MR, diese verloren durchschnittlich etwa 1,6 kg LBM.

Fettmasse, BMI und sämtliche dargestellten Laborparameter entwickelten sich zwischen den beiden Gruppen nicht nachweisbar unterschiedlich.

Tabelle 16: Veränderungen der anthropometrischen und metabolischen Parameter zwischen den Zeitpunkten V1 und V2

	Meal- Replacement (n = 28)	Lifestyle (n = 13)	Mittlere Differenz [95% CI]	p-Wert
Diff. Gewicht (kg)	-8,6 ± 6,0 ^b	-5,0 ± 5,1 ^a	-3,6 ± 1,9	0,072
Diff. BMI (kg/m²)	-2,9 ± 2,1 ^b	-1,7 ± 1,8 ^a	-1,2 ± 0,7	0,086
Diff. FM (kg)	-7,1 ± 5,4 ^b	-5,3 ± 4,2 ^a	-1,7 ± 1,7	0,317
Diff. LBM (kg)	-1,6 ± 2,2 ^a	0,3 ± 1,7	-1,9 ± 0,7	0,009*
Diff. Chol (mg/dl)	-14,8 ± 21,0 ^a	-9,8 ± 41,3	-5,0 ± 12,1	0,685
Diff. LDLC (mg/dl)	-12,2 ± 17,4 ^a	-12,9 ± 29,5	0,6 ± 8,8	0,944
Diff. HbA1c (%)	-0,0 ± 0,3	0,1 ± 0,3	-0,1 ± 0,1	0,190

Angaben als Mittelwert ± SD, 95% CI: 95% Konfidenzintervall, Diff: Differenzen der Werte V2-V1, Signifikanzen zwischen den Gruppen: * (p < 0,05). Signifikanzen innerhalb der Gruppen: ^a (p < 0,05) und ^b (p < 0,001)

Nach Ablauf der einjährigen Studienphase konnte hinsichtlich der Entwicklung der fettfreien Masse kein Unterschied mehr zwischen den beiden Gruppen nachgewiesen werden (vgl. Tabelle 17). Ein signifikanter Gruppeneffekt ließ sich lediglich bei der Betrachtung des BMI beobachten. So verbesserten sich die Probanden der MR um durchschnittlich 1,5 BMI-Punkte mehr als die Probanden der LS.

Beiden Gruppen gelang bis zum Zeitpunkt V3 eine signifikante Reduktion der Fettmasse. Gewicht, BMI, fettfreie Masse und HbA1c-Wert verringerten sich zudem in statistisch relevanter Weise auf Seiten der MR. Die Teilnehmer dieser Gruppe nahmen im Mittel deutlich über 9 kg Körpermasse ab und steigerten sich sogar im Vergleich zur Studienhalbjzeit.

Tabelle 17: Veränderungen der anthropometrischen und metabolischen Parameter zwischen den Zeitpunkten V1 und V3

	Meal- Replacement (n = 28)	Lifestyle (n = 13)	Mittlere Differenz [95% CI]	p-Wert
Diff. Gewicht (kg)	-9,4 ± 9,1 ^b	-3,9 ± 7,5	-5,6 ± 2,9	0,063
Diff. BMI (kg/m²)	-2,8 ± 2,1 ^b	-1,3 ± 2,6	-1,5 ± 0,7	0,046*
Diff. FM (kg)	-6,8 ± 5,8 ^b	-4,2 ± 5,0 ^a	-2,6 ± 1,9	0,172
Diff. LBM (kg)	-2,6 ± 5,1 ^a	0,4 ± 3,3	-3,0 ± 1,8	0,062
Diff. Chol (mg/dl)	-10,5 ± 27,8	-11,7 ± 43,7	1,2 ± 11,2	0,913
Diff. LDLC (mg/dl)	-6,1 ± 24,6	-6,8 ± 33,8	0,7 ± 9,3	0,940
Diff. HbA1c (%)	-0,14 ± 0,30 ^a	-0,10 ± 0,25	-0,46 ± 0,10	0,631

Angaben als Mittelwert ± SD, 95% CI: 95% Konfidenzintervall, Diff: Differenzen der Werte V2-V1, Signifikanzen zwischen den Gruppen: * (p < 0,05). Signifikanzen innerhalb der Gruppen: ^a (p < 0,05) und ^b (p < 0,001)

4.4. METABOLISCHES SYNDROM

4.4.1. PRÄVALENZ DES METABOLISCHEN SYNDROMS

Zu Studienbeginn lag nach Diagnosekriterien der IDF bei rund 68 % (n = 25) der Studienteilnehmer ein manifestes MetS vor.

Ein Unterschied hinsichtlich der Verteilung der Prävalenz des MetS zwischen den beiden Gruppen konnte zu jedem der drei Beobachtungszeitpunkte ausgeschlossen werden (vgl. **Tabelle 18**).

Bereits nach 6-monatiger Intervention konnte für die MR eine signifikante Reduktion der Prävalenz nachgewiesen werden ($p = 0,006$). Dieser Effekt war auch zum Studienende noch nachweisbar ($p = 0,017$). Während sich hier anfangs noch bei knapp 57 % der Teilnehmer ein MetS diagnostizieren ließ, verringerte sich dieser Anteil nach 6 bzw. 12 Monaten Intervention auf knapp 32 % (siehe **Abbildung 11**).

In der LS reduzierte sich zwar die Prävalenz des MetS zur Halbjahresuntersuchung ebenso wie zur Nachbeobachtung von knapp 70 % auf 30 %, eine signifikante Verringerung der Häufigkeit der Diagnose MetS ließ sich allerdings weder zu V2 ($p = 0,054$) noch zu V3 ($p = 0,096$) nachweisen.

Zum Studienende belief sich der Anteil aller Studienteilnehmer mit MetS auf 31,7 % ($p = 0,003$).

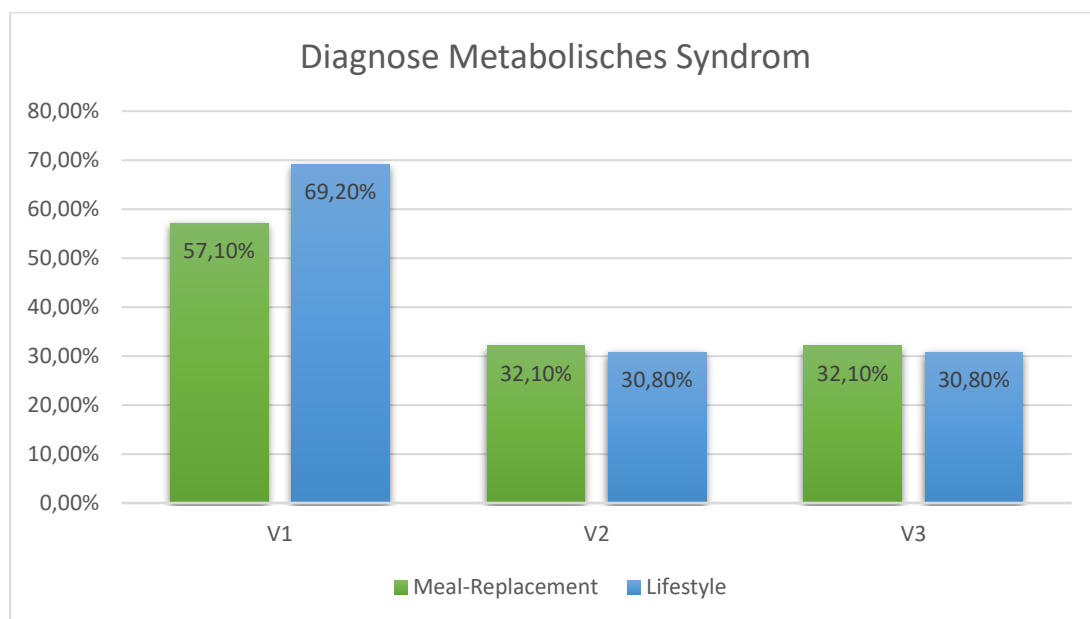


Abbildung 11: Prävalenz der Diagnose Metabolisches Syndrom in Meal-Replacement- und Lifestyle-Gruppe an den drei verschiedenen Studienzeitpunkten (V1: Eingangsuntersuchung, V2: nach 6-monatiger Intervention, V3: Abschlussuntersuchung nach 1 Jahr). Angaben in Prozent.

Tabelle 18: Prävalenz des Metabolisches Syndrom in Meal-Replacement- und Lifestyle-Gruppe

	Meal-Replacement (n = 28)	Lifestyle (n = 13)	p-Wert
MetS bei V1	16 (57,1 %)	9 (69,2 %)	0,350
MetS bei V2	9 (32,1 %)	4 (30,8 %)	0,613
MetS bei V3	9 (32,1 %)	4 (30,8 %)	0,613

4.4.2 ANZAHL DER FAKTOREN DES METABOLISCHEN SYNDROMS

In den **Abbildungen 12 bis 14** ist dargestellt, wie sich die Häufigkeiten der einzelnen auffälligen Faktoren über den Verlauf der Studie unter den Gruppenteilnehmern verteilten. Bei Studienstart konnte in 57 % der Fälle in der MR mindestens drei erhöhte Parameter des MetS nachgewiesen werden. Nach 12 Monate sank dieser Anteil um ganze 26 Prozentpunkte auf rund 31 %.

Bei den Probanden der LS zeigte sich ein ähnlicher Effekt. Von anfänglich fast 70 % der Gruppenteilnehmer mit drei und mehr erhöhten Faktoren, verblieben bis zum Ender der Intervention noch knapp 40 %.

Den Teilnehmern der MR-Gruppe gelang es zudem, die durchschnittliche Anzahl an auffälligen Faktoren nach 6 sowie nach 12 Monaten signifikant zu reduzieren ($p = 0,001$, bzw. $p < 0,001$). Ein ähnlicher Effekt konnte für die LS nicht nachgewiesen werden ($p = 0,69$ bzw. $p = 0,56$).

Ein signifikanter Gruppenunterschied hinsichtlich der durchschnittlichen Anzahl der Faktoren des MetS konnte zu keinem der drei beobachteten Zeitpunkte gezeigt werden (siehe **Tabelle 19**).

Tabelle 19: Anzahl der Faktoren des MetS zu Studienbeginn, nach 6 Monaten und nach 1 Jahr

	Meal- Replacement (n = 28)	Lifestyle (n = 13)	Mittlere Differenz [95% CI]	p-Wert
Anzahl der Faktoren bei V1	2,79 ± 0,88	2,85 ± 0,9	-0,06 ± 0,30	0,756
Anzahl der Faktoren bei V2	2,04 ± 1,17	2,15 ± 1,21	-0,12 ± 0,40	0,815
Anzahl der Faktoren bei V3	2,29 ± 0,85	2,15 ± 0,9	0,13 ± 0,30	0,659

Angaben als Mittelwert ± SD. Signifikanzen als logarithmische Werte (* $p < 0,05$). 95% CI: 95% Konfidenzintervall

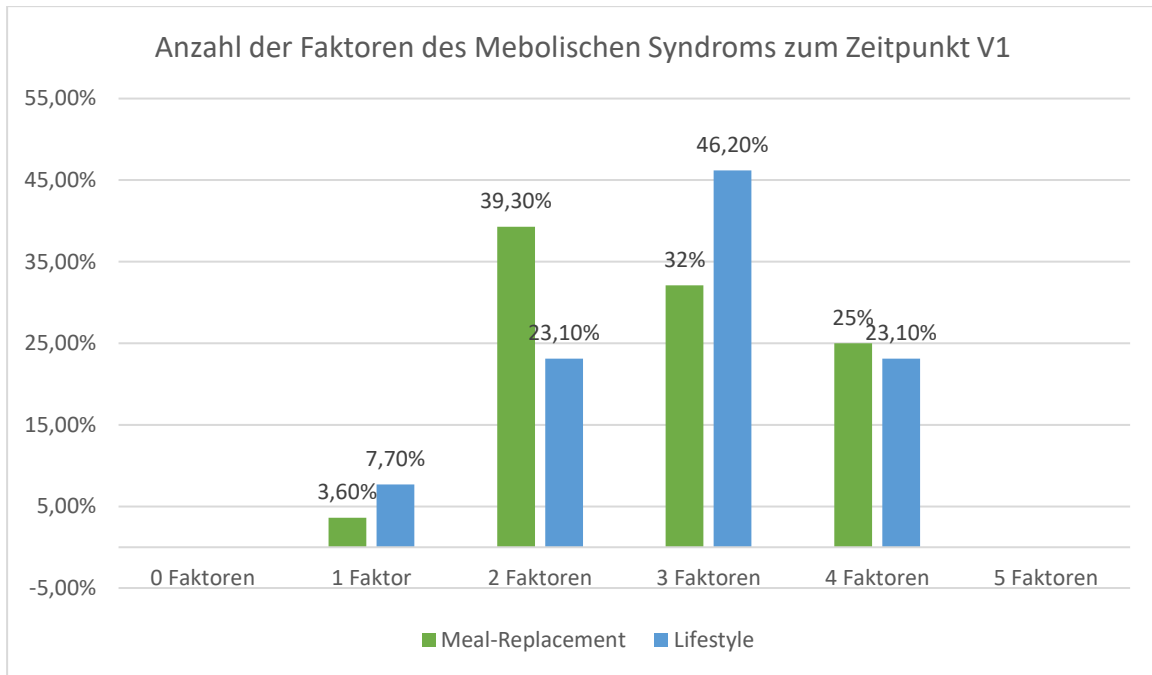


Abbildung 12: Häufigkeit der Anzahl der Faktoren des Metabolischen Syndroms je Teilnehmer in Meal-Replacement- und Lifestyle Gruppe zum Zeitpunkt V1 (Studienbeginn)

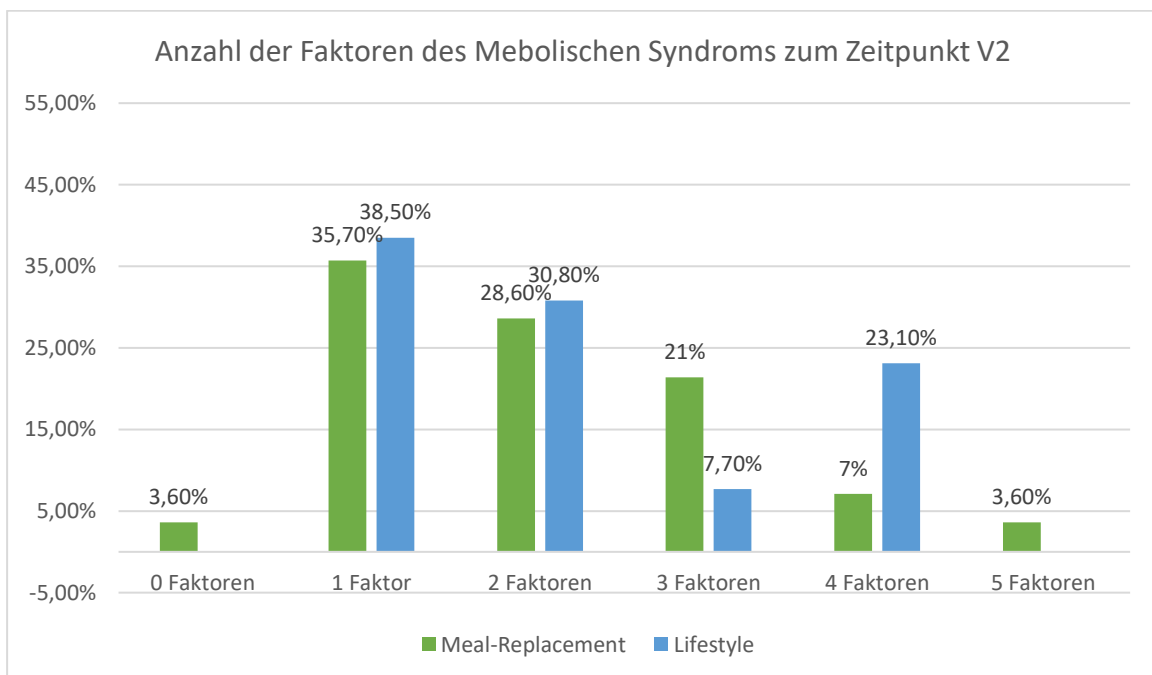


Abbildung 13: Häufigkeit der Anzahl der Faktoren des Metabolischen Syndroms je Teilnehmer in Meal-Replacement- und Lifestyle Gruppe zum Zeitpunkt V2 (nach 6-monatiger Intervention)

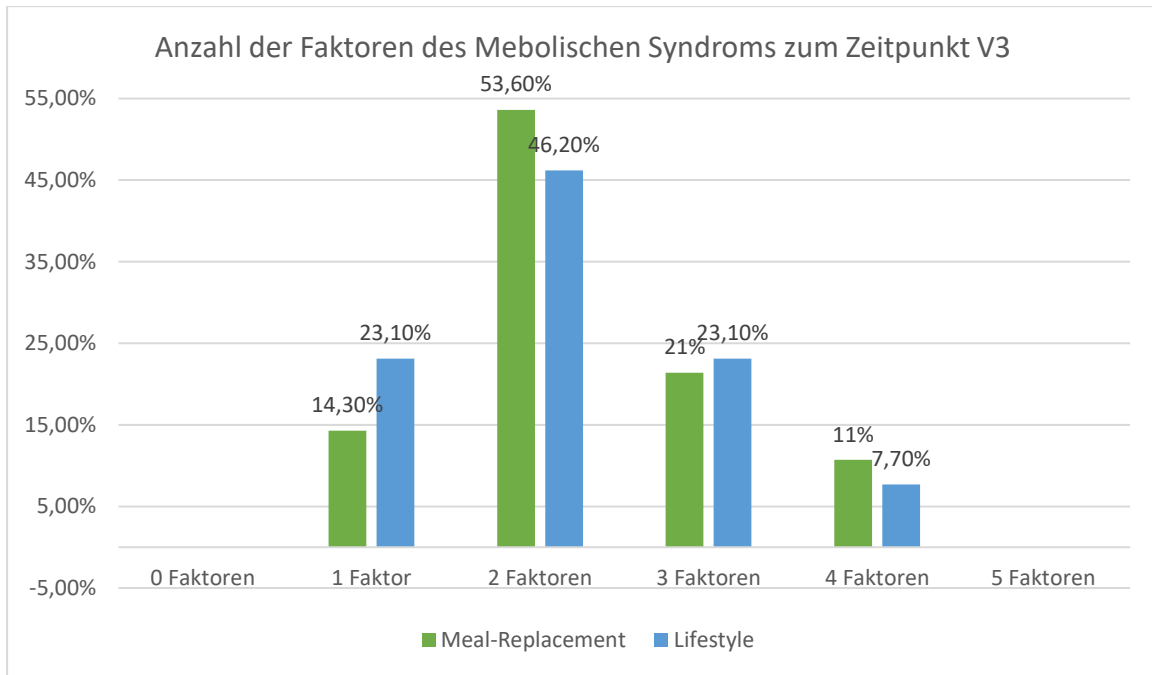


Abbildung 14: Häufigkeit der Anzahl der Faktoren des Metabolischen Syndroms je Teilnehmer in Meal-Replacement- und Lifestyle Gruppe zum Zeitpunkt V3 (nach 1 Jahr)

5. DISKUSSION

5.1. ÜBERSICHT DER WESENTLICHEN ERGEBNISSE

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Einfluss eines Formulapräparates im Rahmen eines ganzheitlichen interventionellen Behandlungsprogrammes auf die Faktoren des MetS zu untersuchen. Neben diesen fünf Surrogatparametern wurden zudem die Auswirkungen auf Gewicht, BMI, Fettmasse, fettfreie Masse sowie auf die Gesamt-Cholesterin-, LDL-Cholesterin- und HbA1C-Werte überprüft. Veränderungen in der Prävalenz und der Verteilung der Anzahl der einzelnen Faktoren des MetS wurden ebenfalls betrachtet. Dabei sollten insbesondere Unterschiede zu einem rein edukativen Therapieansatz ohne Formuladiät eruiert werden.

Im Zuge einer 12-monatigen randomisierten und kontrollierten Interventionsstudie wurden hierzu die Daten von 28 Teilnehmern, die der Meal-Replacement-Gruppe (Einnahme eines Formulaproduktes und Lebensstilberatung) zugeordnet wurden, und 13 Probanden, die Teil der Lifestyle-Gruppe (ausschließlich Lebensstilberatung) waren, erhoben und ausgewertet.

Die einzelnen Faktoren des MetS entwickelten sich dabei in beiden Gruppen meist in ähnlicher Weise. Weder bei Betrachtung des Taillenumfangs, noch bei den HDL-Cholesterin, Triglyzerid- oder Nüchtern-Blutglukose-Werten konnten statistisch relevante Gruppenunterschiede nachgewiesen werden. Signifikante Unterschiede zeigten sich hingegen bei der Entwicklung des systolischen und zum Teil auch des diastolischen Blutdrucks.

Teilnehmern beider Gruppen gelang es, sowohl ihren Taillenumfang als auch die Triglyzerid-Werte nach 6 und nach 12 Monaten Studienzeit signifikant zu reduzieren. Die Meal-Replacement-Gruppe konnte im Rahmen der einjährigen Beobachtungsphase zudem den systolischen und diastolischen Blutdruck statistisch relevant optimieren. Hinsichtlich der HDL-Cholesterin- und Nüchtern-Blutzucker-Werte ließen sich keine konsistenten statistischen Aussagen machen, ein tendenziell positiver Einfluss der Interventionen deutete sich hier jedoch an.

Die Betrachtung der weiteren Zielvariablen zeigte in den ersten 6 Monaten einen signifikanten Gewichtsverlust bei Teilnehmern beider Gruppen. Dieser Effekt konnte in der Meal-Replacement-Gruppe auch am Studienende aufgezeigt werden, während in der Lifestyle-Gruppe über die 6-monatigen Nachbeobachtungsphase durchschnittlich wieder leicht an Gewicht zulegt wurde. Ebenfalls statistisch relevant verringerten sich über das erste

Interventionshalbjahr BMI und Fettmasse beider Studienpopulationen. Auf Seiten der Meal-Replacement-Gruppe nahmen zudem die Gesamt- und die LDL-Cholesterinwerte sowie die fettfreie Masse nachweisbar ab. Bei Letztem ließ sich ein signifikanter Gruppenunterschied aufzeigen, der sich bis zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung allerdings wieder relativierte.

Neben einer signifikanten Reduktion in Gewicht, BMI, Fett- und fettfreier Masse ließ sich bei den Probanden, die das Formulapräparat erhalten hatten, bis zur finalen Studienerhebung ein nachweisbar positiver Einfluss auf den HbA1c-Wert eruieren.

Für die Teilnehmer der Lifestyle-Gruppe konnte am Studienende lediglich noch eine statistisch nachweisbare Abnahme in der Fettmasse verzeichnet werden. Ein signifikanter Gruppenunterschied ließ sich hier einzig für die Entwicklung des BMI ausmachen.

Hinsichtlich der Prävalenz des Metabolischen Syndroms konnte in der Meal-Replacement-Gruppe nach 6 und auch nach 12 Monaten eine signifikante Reduktion beobachtet werden.

Auch bei der Betrachtung der Anzahl der einzelnen Faktoren des MetS, die in den jeweiligen Studienteilnehmern auffällige Werte zeigten, ließ sich über den Interventionsverlauf ein positiver Trend beobachten. Die durchschnittliche Anzahl an Faktoren konnte auf Seiten der Meal-Replacement-Gruppe über den Verlauf der Studie signifikant gesenkt werden.

5.2. EINFLUSSNAHME AUF DIE FAKTOREN DES METABOLISCHEN SYNDROMS

5.2.1. TAILLENUMFANG UND ABDOMINELLE ADIPOSITAS

Der abdominalen Adipositas kommt unter den Faktoren des MetS eine zentrale Rolle zu. Sie stellt nicht nur pathophysiologisch einen entscheidenden Schrittmacher der Erkrankung dar, sondern konnte zudem als bedeutsamer kardiovaskulärer Risikofaktor identifiziert werden (Kloting et al. 2010; Garg 2004). Der BMI, als Diagnosekriterium der Adipositas, gilt dabei als unzureichende Kenngröße zur Abschätzung des viszeralen Fettdepots. So kann trotz eines im Normbereich liegenden BMIs ein metabolisch relevanter Adipositas-Typ vorliegen (Kasper 2004). Als eminenter Parameter des MetS, der in der Definition der IDF sogar Diagnosevoraussetzung ist, wurde deshalb der Taillenumfang verortet. Nicht zuletzt aus diesem Grund sollten die Ergebnisse unserer Studie vor dem Hintergrund der besonderen Relevanz dieses Faktors betrachtet werden.

So konnten wir für die Probanden beider Gruppen nach 6 als auch nach 12 Monaten Interventionszeitraum eine signifikante Reduktion des Taillenumfanges nachweisen. Die Teilnehmer, die das Formulapräparat verwendet hatten, verringerten dabei ihren Ausgangswert nach einem halben Jahr mit durchschnittlich $9,8 \pm 9,6$ cm um 9,2 %. Auch zum Studienende belief sich dieser Unterschied noch auf 8,9 Prozentpunkte. Damit konnte die Reduktion, die in der aktiven Phase der Studie erreicht wurde, auch mittelfristig gehalten werden. Die LS, die nach einem rein edukativen Ansatz behandelt wurde, nahm bis zur finalen Datenerfassung im Bereich des Stammes durchschnittlich $2,6 (\pm 2,6)$ cm weniger ab, signifikante Gruppenunterschiede ließen sich in diesem Fall dennoch zu keinem Zeitpunkt nachweisen.

Dieser sich hier abzeichnende Trend konnte in einer ähnlich konzipierten Studie statistisch verifiziert werden. A. Berg et al. verglichen in ihrer klinisch kontrollierten, randomisierten Studie mit übergewichtigen Erwachsenen über einen Zeitraum von 12 Monaten drei Interventionsgruppen hinsichtlich anthropometrischer und metabolischer Parameter (Berg et al. 2005). Analog zu unserem methodischen Vorgehen erhielt eine Gruppe als Intervention ausschließlich Gesundheitsunterricht, eine weitere verwendete zusätzlich ein Formulaprodukt und eine dritte Gruppe absolvierte additional ein wöchentliches ausdauerorientiertes Sportprogramm. Zur Halbjahres- und zur Abschlussuntersuchung konnte hier für die diätunterstützten Gruppen eine signifikant stärkere Verringerung des Taillenumfanges als in der Unterrichtsgruppe nachgewiesen werden. Die mittlere Reduktion des Taillenumfangs war hier zum Studienende mit durchschnittlich 6 cm bei den Teilnehmern, die lediglich das Formulapräparat verwendet hatten, unter allen Gruppen am größten. Auf Seiten der Gruppe ohne Diät lag er bei 2 cm. Hinsichtlich Alter, BMI und Taillenumfang zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung waren die Probanden komparabel zu unserer Studienpopulation. Die Gruppengröße wurde mit $n = 30$ Personen festgelegt. Damit entspricht sie annähernd der Anzahl unserer Meal-Replacement-Gruppe ($n = 28$), ist aber fast doppelt so groß wie die LS unserer Studie. Die Größe der Population, insbesondere der Lifestyle-Gruppe, könnte ein Grund dafür sein, dass sich hier im Gegensatz zu unseren Ergebnissen bei Probanden der Diät-Gruppe eine signifikant stärkere Reduktion des Taillenumfangs nachweisen lässt.

Ähnliche Ergebnisse konnten auch von Gulati et al. in ihrem 122-köpfigen Studienkollektiv beobachtet werden (Gulati et al. 2017). Die Probanden, die neben den grundsätzlichen

lebensstilmodifizierenden Maßnahmen ein Formulaprodukt genutzt hatten, verloren über den 12-wöchigen Interventionszeitraum rund 3,8 % mehr Taillenumfang als die ohne Formulaprodukt ($p < 0,001$).

König et al. konnten in Rahmen ihrer Studie hingegen keinen Vorteil auf Seiten der Gruppe mit Formuladiät eruieren (König et al. 2015). Das methodische Vorgehen entsprach dabei weitestgehend dem unseren, jedoch wurde anstelle des Taillenumfangs anhand von MRI-Messungen die gesamte abdominale Fettmasse sowie die innere abdominale Fettmasse bestimmt. Nach 6 Monaten konnte gruppenunabhängig eine signifikante Abnahme beider Parameter gezeigt werden. Die Teilnehmer der Lebensstil-Gruppe, die keiner Mahlzeitenersatzstrategie gefolgt waren, verloren hierbei sogar tendenziell mehr Bauchfett als die Teilnehmer mit Formulaprodukt.

Jahangiry et al. überprüften in ihrer Studie den Einfluss einer Online-Programm gestützten Lebensstilintervention auf die Faktoren des MetS (Jahangiry et al. 2015). Dabei verglichen sie den Effekt einer Lebensstiländerung, die sich neben Gesundheitsunterricht und Arztgesprächen zusätzlich auf ein Onlineprogramm stütze, mit einer Kontrollgruppe ohne Onlineprogramm. Aufgrund des fehlenden Einsatzes eines Mahlzeitenersatzpräparates sind die Ergebnisse dieser Studie nur in Teilen auf unsere Beobachtungen übertragbar, ermöglichen jedoch eine grobe Abschätzung der Höhe des Einflusses auf den Taillenumfang, der sich aus einer reinen Lebensstilmodifikation ergibt. So gelang es allen 160 Probanden sowohl mit als auch ohne Online-Programm ihren Taillenumfang nach 6 Monaten signifikant zu vermindern. Die mittlere Abnahme lag im Falle der Interventionsgruppe mit -3 ± 3 cm rund 6,8 cm unter der unserer MR. Die Teilnehmer ohne Online-Programm erreichten in dieser Zeit eine durchschnittliche Reduktion von -5 ± 19 cm und blieben somit ebenfalls gut 4,8 cm hinter den von uns veranschlagten Beobachtungen.

Grundsätzlich darf vor dem Hintergrund unserer Ergebnisse und den bestätigenden Resultaten von Studien mit ähnlicher Zielsetzung deshalb von einem nachhaltig positiven Einfluss einer Formuladiät-gestützten Lebensstilintervention auf den Taillenumfang ausgegangen werden. In welchem Maße der Einsatz eines solchen Mahlzeitenersatzpräparates diesen Effekt verstärken mag, konnte aufgrund der geringen Zahl an Studien, die diesen Parameter erhoben haben, abschließend nicht geklärt werden. Ein additionaler Nutzen ist dabei nur zu vermuten.

5.2.2. NÜCHTERN-BLUTGLUKOSE UND INSULINRESISTENZ

Nüchtern-Blutglukose

Ähnlich der abdominellen Adipositas konnte die Insulinresistenz als entscheidende Komponente für die Manifestation eines MetS ausgemacht werden (vgl. Gliederungspunkt 1.2.1.). Sie gilt als das pathophysiologische Bindeglied zwischen den einzelnen heterogenen Faktoren des MetS. Eine Insulinresistenz liegt bei einer mangelnden biologischen Antwort des Zielgewebes auf eine bestimmte Insulinkonzentration vor. Klinisch messen lässt sich die Insulinresistenz indirekt durch einen oralen Glukosetoleranz-Test sowie den, aus praktischen Gründen in Studien häufiger gemessenen, Nüchtern-Blutglukose-Wert.

Bei Berg et. al. gelang es den Teilnehmern aller Gruppen, ihren Ausgangswert des Nüchtern-Blutzuckers gleichermaßen signifikant zu verbessern (Berg et al. 2005). Entsprechend unserer Teilnahme Kriterien wurden Personen mit diagnostiziertem Diabetes mellitus, d.h. Nüchtern-Blutglukose-Werten ≥ 126 mg/dl oder HbA1c-Werten $\geq 6,5$ %, von der Studie ausgeschlossen. Die Ausgangswerte der Probanden entsprachen deshalb weitestgehend denen unserer Teilnehmer. In unserer Studie konnte ein solcher Effekt allerdings nur in Teilen nachgewiesen werden. Signifikant war hier die Reduktion in der Formuladiät-Gruppe zwischen Eingangs- und erster Kontrolluntersuchung. Nach weiteren 6 Monaten konnte sich die LS mit $5,7 (\pm 8,2)$ mg/dl statistisch relevant verbessern, während der Blutglukosewert der Diät-Gruppe sogar um 3 % über dem Ausgangswert lag. Ein Gruppenunterschied ließ sich, wie auch bei Berg et al., nicht nachweisen.

König et al. führten sechs Jahre später eine ähnlich angelegte Studie mit dem Fokus auf dem prädiabetischen Status durch (König et al. 2014). Analog zu unserem Vorgehen wurden die 52 Teilnehmer mittels 2:1 Randomisierung einer Meal-Replacement- und einer Lifestyle-Gruppe zugeordnet. Interventionen, ebenso wie Basischarakteristika der Population, waren mit unserer Studie vergleichbar. Aufgrund einer gestörten Glukosetoleranz als Einschlusskriterium dieser Studie lagen die Nüchtern-Blutglukosewerte zur Basisuntersuchung um gut 15 mg/dl über denen unserer Population. Hier ließ sich nach 6 Wochen Intervention in beiden Gruppen gleichermaßen eine signifikante Abnahme des Zuckerwertes eruieren. Ein Vorteil auf Seiten der Mahlzeitenersatzstrategie konnte nicht beobachtet werden.

In einer weiteren ähnlich angelegten Studien konnte ebenfalls kein statistischer Unterschied zwischen den beiden Therapieansätzen veranschlagt werden. Nach 6-monatiger Intervention

gelang es hier den Teilnehmern beider Gruppen, ihre Ausgangs-Blutzuckerwerte tendenziell zu senken (König et al. 2015). Für die Probanden der Lifestyle-Gruppe konnte diese Reduktion als statistisch signifikant nachgewiesen werden.

Auch Jahangiry et al. beobachteten für ihre Gruppe mit ganzheitlicher Lebensstilmodifikation, die unterstützend ein Online-Diät-Programm genutzt hatte, nach einem halben Jahr eine signifikante Verbesserung des Nüchtern-Blutglukosewertes (Jahangiry et al. 2015).

Grundsätzlich darf deshalb wohl davon ausgegangen werden, dass beide Interventionsstrategien sowohl zu einer statistisch als auch klinisch bedeutsamen Reduktion des Nüchtern-Blutglukosewertes führen können. Auch wenn wir diesen Effekt nur in Teilen nachweisen konnten, überwiegt die Zahl der Studien mit gleicher Zielsetzung und nahezu identischem methodischen Vorgehen, die diesen Zusammenhang verifizieren. Eine mögliche Ursache für unsere inkonsistenten Ergebnisse in Bezug auf diesen Parameter kann in der Größe unserer Studienpopulation gesucht werden. Da es im Rahmen von Interventionsstudien, die auf die Mitarbeit der Probanden angewiesen sind, immer auch zu nicht-protokollkonformem Verhalten kommen kann, müssen einzelne, nicht-nüchterne Blutzuckermessungen durchaus in Betracht gezogen werden. Durch die verhältnismäßig geringe Zahl an Teilnehmern kann vermutet werden, dass diese falschen Werte im Rahmen unserer Studie einen statistisch bedeutsamen Einfluss haben und sich eventuelle signifikante Unterschiede nicht mehr detektieren lassen.

Unabhängig von den Entwicklungen innerhalb der Gruppen konnten in Bezug auf den Nüchtern-Blutzuckerwert für keine der beiden Vorgehensweisen Vorteile beobachtet werden.

HbA1c

Der HbA1c-Wert hat als Laborparameter vor allem in der Therapie und Diagnosestellung des Diabetes mellitus einen hohen Stellenwert. Im Rahmen des MetS wird ihm nur eine untergeordnete Rolle zuteil. Ein Großteil dieser Patienten zeichnet sich durch einen sogenannten Prä-Diabetes aus, der sich in erster Linie über eine abnorme Nüchternglukose (100-125 mg/dl im venösen Plasma) und eine gestörte Glukosetoleranz (für eine 2-h-Plasmaglukose im OGTT im Bereich 140–199mg/dl bzw. bei Nüchtern-Glukosewerten <126 mg/dl) manifestiert. Da ein diagnostizierter Diabetes mellitus in unserer Studie als Ausschlusskriterium definiert wurde, wiesen sämtliche Probanden zu Studienstart HbA1c-Werte unter 6,5 % auf. Trotz der in diesem Zusammenhang eingeschränkten Aussagekraft

konnte insgesamt eine tendenzielle Verringerung dieses Wertes festgestellt werden. Für Teilnehmer der MR ließ sich zu Studienende sogar ein durchschnittlicher HbA1c-Wert erheben, der $-0,14 \pm 0,30$ % signifikant unter dem anfangs gemessenen lag. Ein Gruppenunterschied war hier jedoch nicht nachweisbar.

Der positive Einfluss einer Lebensstilmodifikation auf den Langzeit-Blutzuckerwert in einer prädiabetischen Population konnte von König et al. bestätigt werden (König et al. 2015). Für die Probanden beider Gruppen, unabhängig von der Verwendung einer Formuladiät, konnte eine gleichermaßen signifikante Reduktion des HbA1c-Wertes beobachtet werden. Die Differenzen nach 6 Monaten Intervention entsprachen dabei mit $-0,07 \pm 0,34$ % für die Meal-Replacement-Gruppe und $-0,13 \pm 0,26$ % im Falle der Lifestyle-Gruppe weitestgehend unseren finalen Werten. Ähnliche Ergebnisse wurde in einer Vielzahl von Studien mit vergleichbarer Zielsetzung aufgezeigt (Zhang et al. 2017; Jadhav et al. 2017).

Diese in der Literatur beobachteten Reduktionen des HbA1c-Wertes unterstützen damit den, bereits anhand der Nüchtern-Blutglukose aufgezeigten, prinzipiell günstigen Effekt einer Lebensstiländerung auf den Glukosestoffwechsel. Unterschiede, die sich durch den Einsatz eines Formulapräparates bedingt sind, konnten hier jedoch nicht bestätigt werden.

5.2.3. HDL-CHOLESTERIN, TRIGLYZERIDE UND FETTSTOFFWECHSELSTÖRUNGEN

HDL-Cholesterin und Triglyzeride

Das Fettsäureprofil von Patienten mit MetS zeichnet sich typischerweise durch ein Überangebot an Triglyzeriden und einem erniedrigten HDL-Cholesterin aus. Diese Lipidveränderungen stehen in enger Verbindung zu Insulinresistenz und Adipositas, insbesondere der viszeralen Form (vgl. Gliederungspunkt 1.2.3). Eine erniedrigte HDL-Cholesterin-Fraktion und eine manifeste Triglyzeridämie gehen mit einem erhöhten Atheroskleroserisiko einher (K. Parhofer 2013). Pathologisch gelten Triglyzeridwerte ab 150 mg/dl und ein HDL-Cholesterin von unter 40 mg/dl bei Männern bzw. unter 50 mg/dl bei Frauen.

Die Teilnehmer unserer Studie starteten bei einem mittleren Triglyzeridwert von 168,8 ($\pm 113,6$) mg/dl, im Falle der MR, und 153,3 ($\pm 70,7$) mg/dl auf Seiten der LS. Ein Unterschied ließ sich hier jedoch statistisch nicht nachweisen. Beide Kollektive konnten diesen Wert über den Verlauf der Intervention gleichermaßen signifikant senken. Dabei erreichten die

Probanden mit Formulaprodukt die größte Reduktion in den ersten 6 Monaten. Hier lag der Wert um rund 34 % unter dem, der zu Studienstart gemessen wurde. In der LS konnte eine kontinuierliche Verringerung des Triglyzeridwertes beobachtet werden. Der durchschnittlich kleinste Wert mit 106,7 (\pm 42,0) mg/dl fand sich hier nach 12-monatigem Interventionszeitraum. Damit war er rund 30 % kleiner als der zur Eingangsuntersuchung erhobene Wert.

Im Hinblick auf die Entwicklung des HDL-Cholesterins ließen sich keine eindeutigen Aussagen treffen. In beiden Gruppen stiegen die Werte zwar an, diese Veränderungen waren jedoch marginal. Lediglich in der LS konnte zum Halbjahr ein signifikanter Anstieg von 13,1 % im Vergleich zum Ausgangswert beobachtet werden. Zum Studienende lag dieser Wert allerdings nur noch 4,2 (\pm 7,2) mg/dl über dem, der zu Beginn erhoben wurde, und ließ sich statistisch nicht mehr verifizieren. Ein Gruppenunterschied konnte zu keinem Zeitpunkt festgestellt werden.

Auch ähnliche Studien mit gleicher Zielsetzung kamen hinsichtlich des Einflusses auf das Fettsäureprofil mitunter zu abweichenden Ergebnissen. So konnte bei Berg et al. in der Gruppe, die eine vergleichbare Intervention wie unsere LS erhalten hatte, nach einem Jahr ein signifikanter HDL-Cholesterin-Anstieg beobachtet werden (Berg et al. 2005). Bei den Teilnehmern, die eine Formuladiät verwendet hatten, war dieser Effekt, entsprechend unserer Ergebnisse, jedoch nicht nachweisbar. Hier sei zusätzlich erwähnt, dass eine dritte Gruppe, die neben der Formuladiät ein festgelegtes Sportprogramm absolviert hatte, ebenfalls eine hochsignifikante Mehrung des „guten“ Cholesterins erkennen ließ. Eine statistisch nachweisbare Reduktion der Triglyzeride konnte hier hingegen in keiner der Gruppen veranschlagt werden. Diese Beobachtung könnte der Tatsache geschuldet sein, dass die Ausgangswerte dieser Studienpopulation deutlich unter den von uns gemessenen Triglyzeridwerten lag.

König et al. beobachteten im Rahmen ihrer Studie, deren methodisches Vorgehen in größten Teilen unserem entsprach, nach 6 Wochen für Teilnehmer beider Gruppen eine gleichermaßen signifikante Abnahme der Triglyzeride (König et al. 2015). Der durchschnittliche HDL-Cholesterin-Wert sank jedoch während dieses Zeitraums entgegen der Erwartung zunächst in beiden Gruppen. Bei den Probanden der Lifestyle-Gruppe war dieser Unterschied im Vergleich zur Eingangsuntersuchung mit einer Abnahme von -4,53 (\pm 10,9)

mg/dl sogar statistisch nachweisbar. Bis zur Halbjahresuntersuchung konnte allerdings für beide Gruppen ein Wiederanstieg des HDL-Cholesterinspiegels über den Ausgangswert veranschlagt werden. Bei den Probanden mit dem Mahlzeitenersatzpräparat lag Wert im Mittel $2,25 (\pm 7,29)$ mg/dl signifikant über dem zu Studienbeginn. Damit entspricht er dem von uns gemessenen Wert der MR nach 6 Monaten. Auch die Entwicklung der Triglyzeride deckt sich in dieser Gruppe mit unseren Resultaten. Hier konnte ebenfalls auf Seiten der MR eine statistisch nachweisbare Abnahme veranschlagt werden. Für die Probanden der Lifestyle-Gruppe war diese Abnahme hingegen nicht signifikant. Gruppenunterschiede konnten ebenfalls zu keinem Zeitpunkt aufgezeigt werden.

Weitere Interventionsstudien, die den Effekt einer reinen Lebensstilmodifikation ohne Verwendung einer Formulardiät untersuchten, stellten wiederum abweichende Entwicklungen von HDL-Cholesterin und Triglyzeriden fest. Bei Miller et al. fand sich, entsprechend der nach 6 Wochen gemachten Beobachtung bei König et al., eine statistisch signifikante Abnahme des HDL-Cholesterins der Gruppe, die eine 9-wöchige Lebensstiländerung in Form einer hypokalorischen Diät mit moderatem Sportprogramm praktiziert hatte (Miller et al. 2002). Die Triglyzeride wurde hier nicht nachweisbar beeinflusst. Eine signifikante Abnahme des High-Density-Cholesterins stellten auch Poppitt et al. fest (Poppitt et al. 2002). Sie verglichen über einen Erhebungszeitraum von einem halben Jahr zwei unterschiedliche Diätformen, eine fettreduzierte und eine kohlehydratreiche Ernährungsweise. Probanden, die über die Dauer der Intervention mehr als 3 % ihres Ausgangskörpergewichtes verloren hatten, zeigten zudem einen signifikanten mittleren Anstieg der Triglyzeridwerte. Demgegenüber konnte Oh et al. in ihrem Kollektiv von Frauen mit MetS bereits nach 4 Wochen Lebensstilintervention eine signifikante Verringerung der Hypertriglyzeridämie feststellen (Oh et al. 2008). Hinsichtlich der HDL-Cholesterinwerte deutete sich ein positiver Trend an, der statistisch allerdings nicht nachweisbar war. Jahangiry et al. zeigten in ihrer online-programm-gestützten Lebensstilintervention nach 6 Monaten für das mittlere HDL-Cholesterin eine signifikante Zu- bzw. für die mittleren Triglyzeride eine signifikante Abnahme (Jahangiry et al. 2015). Stefanick et al. kamen wiederum zu abweichenden Ergebnissen (Stefanick et al. 1998). Weder HDL-Cholesterin- noch Triglyzeridwerte konnten über den Zeitraum einer einjährigen ernährungs- und bewegungsmodifizierenden Intervention beeinflusst werden.

Aufgrund der heterogenen Ergebnisse einer Mehrzahl von Studien, die den Einfluss einer Lebensstilmodifikation untersucht hatten, muss insgesamt festgestellt werden, dass sich der erwartete positive Effekt auf die HDL-Cholesterin- und Triglyzeridwerte nicht eindeutig nachweisen lässt. Eine mögliche Ursache für diese unterschiedlichen Resultate kann im engen Schwankungsbereich der Laborwerte von meist nur 10 mg/dl gesucht werden. Auch der relativ kurze Beobachtungszeitraum von wenigen Wochen bzw. Monaten könnte hier eine Rolle spielen. Insbesondere die Anzahl von HDL-Partikeln ergibt sich durch Veränderungen des Leberstoffwechsels. Dies sind Prozesse, die mitunter Zeit brauchen können. Die in einigen Studien aufgezeigten Anstiege der Werte können durch eine vermehrte Mobilisation von freien Fettsäuren aus dem Fettgewebe bedingt sein, die im Rahmen einer Gewichtsabnahme auftritt (König et al. 2015; Miller et al. 2002; Poppitt et al. 2002). Ein möglicher Einfluss der Werte durch eine eventuell vorausgegangene Nahrungsaufnahme scheint hingegen unwahrscheinlich (Sidhu und Naugler 2012).

Unsere Studie konnte zwar hinsichtlich der Triglyzeride eine zum Teil hochsignifikante Reduktion und einen tendenziellen Anstieg des HDL-Cholesterins aufzeigen, aufgrund der Größe unserer Studienpopulation und den heterogenen Ergebnissen ähnlicher Studien können daraus jedoch keine generellen Aussagen getroffen werden. Es ist dennoch zu vermuten, dass insbesondere auf lange Sicht eine Besserung des Lipidprofils zu erwarten ist. So zeigten Unick et al. in ihrer großangelegten Studie nach 4-jährigem Interventionszeitraum konsistent eine signifikante Verbesserung dieser Parameter (Unick et al. 2013). Die rund 2500 Teilnehmer der Interventionsgruppe praktizierten dabei in dieser Zeit eine intensive Lebensstilmodifikation, die in Form von regelmäßigen Gruppenunterricht, Verhaltenstrainings und festen Kalorienzielen vermittelt wurde. Mahlzeitenersatzpräparate kamen im Rahmen dieser Maßnahmen ebenfalls zum Einsatz. Die Probanden der BMI-Kategorie Präadipositas und Adipositas Grad I (siehe hierzu **Tabelle 4**) waren dabei vergleichbar mit den Teilnehmern unserer Studie. Nach 4 Jahren konnte hier ein HDL-Cholesterin-Anstieg von 4,8 (\pm 0,4) mg/dl bzw. 4,0 (\pm 0,3) mg/dl gezeigt werden. Die mittleren Triglyzeridwerte sanken im gleichen Zeitraum für die Probanden mit Präadipositas um 24,0 (\pm 5,5) mg/dl bzw. mit Adipositas Grad I um 21,6 (\pm 3,6) mg/dl.

LDL- und Gesamtcholesterin

Als weitere Fettstoffwechselstörung kommt es im Rahmen des MetS häufig zu einer Vermehrung von kleinen, dichten LDL („small-dense-LDL“), denen vermutlich eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Atherosklerose zuteilwird. (K. Parhofer 2013) Da diese Veränderungen sich klinisch jedoch nicht in einem pathologischen LDL-Cholesterinwert niederschlagen, ist die LDL-Cholesterinfraktion nicht Gegenstand der von AHA/NHLBI oder IDF festgelegten Diagnosekriterien und wurde deshalb von uns lediglich als sekundäre Zielvariable erhoben. Empfohlen wird hier bei Hochrisikogruppen wie Patienten mit MetS ein LDL-Cholesterinwert unter 130 mg/dl. (Gohlke et al. 2007) In Bezug auf das Gesamtcholesterin werden zur kardiovaskulären Prävention Werte unter 200 mg/dl angestrebt. Dieser Therapieziele konnten lediglich für die durchschnittlichen Werte der LS erreicht werden ($p < 0,05$). Eine signifikante Abnahme sowohl von LDL- als auch Gesamt-Cholesterin wurde auf Seiten der MR in den ersten 6 Monaten beobachtet ($-14,8 \pm 21,0$, bzw. $-12,2 \pm 17,4$). Es sie hier jedoch zu bemerken, dass der LDL- und der Gesamtcholesterinspiegel der Teilnehmer dieser Gruppe über den gesamten Erhebungszeitraum zum Teil statistisch nachweisbar über dem der LS lag.

In der Literatur finden sich hier größtenteils homogene Ergebnisse. Sowohl König et al. nach 6 Wochen als auch Deibert et al. und Berg et al. nach 6 Monaten Interventionszeitraum zeigten eine gruppenübergreifende signifikante Reduktion dieser Fettwerte (König et al. 2008; Deibert et al. 2004; Berg et al. 2005). Unterschiede zwischen den Gruppen ließen sich nicht nachweisen. Lediglich in einer der vorliegenden Studien konnte eine nach 6 Wochen eruierte Abnahme von LDL- und Cholesterin nach 6 Monaten in keiner Gruppe mehr verifiziert werden (König et al. 2015). Auch Unick et al. verzeichneten nach 4 Jahren bei den prä- und grad-I-adipösen Teilnehmern eine signifikante Verringerung der mittleren LDL-Cholesterinwerte um $16,6 (\pm 1,5)$ mg/dl bzw. um $17,6 (\pm 1,0)$.

Damit bestätigen diese Ergebnisse den schon im Hinblick auf das HDL-Cholesterin und die Triglyzeridwerte beobachteten positiven Einfluss eines lebensstilmodifizierenden Therapieansatzes. Ein Vorteil durch die Integration einer Mahlzeitenersatzstrategie kann in diesem Zusammenhang lediglich vermutet werden.

5.2.4. HYPERTONIE UND SYSTOLISCHER/DIASTOLISCHER BLUTDRUCK

Hypertonie zählt zu den häufigsten Erkrankungen in Ländern der industrialisierten Welt. Schätzungen gehen davon aus, dass in Deutschland jeder zweite Erwachsene betroffen ist (Janhsen et al. 2008). Die Ursachen eines Bluthochdruckes sind dabei vielfältig. Zu den wichtigsten direkt beeinflussbaren Risikofaktoren für die Manifestation der Erkrankung gehören Übergewicht und Adipositas. Insbesondere der viszeralen Form, wie sie bei Patienten mit MetS vorliegt, wird eine besondere pathophysiologische Bedeutung beigemessen (Okosun et al. 1999).

Der positive Effekt einer Lebensstiländerung auf die Höhe des Blutdruckes konnte mehrfach in Studien, die eine Gewichtsabnahme durch einen lebensstilmodifizierenden Ansatz verfolgten, belegt werden. So beobachteten Neter et al. in ihrer großangelegten Metaanalyse für Probanden, die eine mittlere Gewichtsreduktion von bis zu 5,1 kg erreicht hatten, eine signifikante Abnahme des systolischen als auch des diastolischen Blutdruckes (-4,44 mmHg bzw. -3,57 mmHg) (Neter et al. 2003). Bei einer Gewichtsreduktion von über 5 kg ließ sich eine signifikant höhere Abnahme der Blutdrücke ermitteln. Der durchschnittliche systolische Wert lag hier 6,63 mmHg unter dem Ausgangswert, der diastolische war rund 5,12 mmHg niedriger.

In Rahmen unserer Studie konnten wir in Bezug auf die MR ähnliche Ergebnisse beobachten. Zu beiden Untersuchungszeitpunkten gelang es den Teilnehmer dieser Gruppe sowohl ihren systolischen als auch den diastolischen Blutdruck signifikant zu verringern. Nach 12 Monaten Intervention lag der systolische Wert im Mittel 8,5 ($\pm 16,1$) mmHg unter dem, der zum Studienstart gemessen wurde. Der diastolische Wert reduzierte sich in der gleichen Zeit um durchschnittlich -3,5 ($\pm 8,0$) mmHg. Im Hinblick auf die Entwicklung des Blutdruckes in der LS konnten keine vergleichbaren Resultate beobachtet werden. Entgegen der auch hier erwarteten Abnahme der Blutdruckwerte, wurden in diesem Kollektiv zum Studienende sowohl systolische als auch diastolische Werte gemessen, die im Mittel über den Ausgangswerten lagen. Ein Gruppenunterschied ließ sich auch statistisch nachweisen. Als möglicher Einflussfaktor für diese deutliche konträre Entwicklung zwischen den beiden Interventionsgruppen müssen die unterschiedlichen Ausgangswerte diskutiert werden. So wiesen die Teilnehmer der LS zu Studienbeginn signifikant niedrigerer diastolische Werte als die Probanden der MR auf. Auch der mittlere systolische Wert lag unter dem der Vergleichsgruppe, jedoch ließ sich dieser Unterschied statistisch nicht verifizieren.

Der positive Effekt einer durch eine Mahlzeitenersatzpräparat-gestützten Lebensstilmodifikation konnte in mehreren weiteren Studien aufgezeigt werden. So lag bei van Gulati et al. der mittlere systolische Wert der Probanden, die sich 3 Monate an eine Formuladiät gehalten hatten, um 2,8 % signifikant unter dem der Kontrollgruppe ohne jegliche Intervention (Gulati et al. 2017). Im Falle des diastolischen Wertes betrug der Unterschied 3,5 % ($p = 0,01$). Die Teilnehmer unserer MR konnten über eine doppelt so lange Zeitspanne mit 4,9 % für den systolischen und 6,1 % für den diastolischen Blutdruck eine vergleichbare Reduktion erzielen.

Brindal et al. eruierten in ihrem Kollektiv, das neben einem Formulaprodukt zusätzlich eine Diät-App auf dem Smartphone genutzt hatte, nach 24 Wochen ebenfalls eine signifikante Abnahme des systolischen Blutdruckes um durchschnittlich $-5,77 (\pm 1,21)$ mmHg (Brindal et al. 2016). Ähnlich der Entwicklung der Werte unserer MR zeigte sich hier ein kontinuierlicher Abfall des oberen Blutdruckes über den Verlauf der Intervention. Der diastolische Wert verringerte sich im gleichen Zeitraum statistisch nicht relevant um $-2,69 (\pm 1,04)$ mmHg.

Ähnliche Effekte konnten Coleman et al. durch den Einsatz eines festgelegten Diätkonzeptes, das durch die Verwendung von Mahlzeitenersatzpräparaten unterstützt wurde, aufzeigen (Coleman et al. 2015). Der mittlere systolische Blutdruck ihrer 185 Studienteilnehmer sank nach 6-monatiger Intervention signifikant um rund 7,8 mmHg. Auch eine Abnahme des diastolischen Wertes mit durchschnittlich $-3,9$ mmHg ließ sich statistisch verifizieren und deckt sich somit mit unseren Resultaten.

Der in unserer LS beobachtete Trend zu einem Anstieg der Blutdruckwerte konnte in keiner Studie bestätigt werden. So zeigten Jahangiry et al. für ihre Interventionsgruppe, die eine 6-monatige Online-Programm gestützte Lebensstiländerung praktiziert hatte, signifikante Abnahmen sowohl für den mittleren systolischen (-11 ± 9 mmHg) als auch den diastolischen (-11 ± 6 mmHg) Blutdruck (Jahangiry et al. 2015). Miller et al. beobachteten in ihrer über 9 Wochen dauernden Lebensstilintervention ähnlich signifikante Abnahmen beider Blutdruckwerte (Miller et al. 2002). Als möglicher Faktor für unsere Ergebnisse in der LS kann die tendenziell geringere Gewichtabnahme dieses Studienarmes diskutiert werden. Neter et al. zeigten in ihrer Metaanalyse ein annähernd proportionales Verhältnis von Gewichtsabnahme und Reduktion der Blutdrücke (Neter et al. 2003). So konnte pro reduziertem Kilogramm Körpergewicht eine Abnahme des systolischen Blutdrucks um durchschnittlich $-1,05$ mmHg und des diastolischen um $-0,92$ mmHg beobachtet werden.

Anhand unserer Ergebnisse und der Vielzahl an Studien, die diese bestätigen konnten, kann insgesamt geschlossen werden, dass eine Formuladiät-gestützte Lebensstilintervention prinzipiell in der Lage ist, den Blutdruck in nachhaltiger Weise zu senken.

Ein Vorteil des Einsatzes einer solchen Diät gegenüber einer rein edukativ herbeigeführten Lebensstiländerung kann aufgrund des Mangels an klinischen Studien, die einen direkten Vergleich dieser Therapieansätze ziehen, abschließend nicht verifiziert werden.

5.3. EINFLUSSNAHME AUF KÖRPERGEWICHT UND WEITERE

ANTHROPOMETRISCHE VARIABLEN

Neben einer Veränderung der fünf primären Zielvariablen war ein interventionsbedingter Einfluss auf die anthropometrischen Variablen von Interesse. Im ersten Teil dieser Arbeit konnte bereits anhand der pathophysiologischen Zusammenhänge erläutert werden, dass eine Gewichtsreduktion prinzipiell alle Parameter des MetS in positiver Weise beeinflussen kann. Die Abnahme der Körperfettmasse stellt damit nicht nur den zentralen Therapieansatz dar, sondern ist gleichzeitig der gängigste Indikator, um den Nutzen einer Ernährungs- bzw. Lebensstilintervention zu beurteilen.

Den Teilnehmern unserer Studie gelang es, gruppenunabhängig in den ersten 6 Monaten ihr mittleres Körpergewicht ebenso wie BMI und Fettmasse signifikant zu verringern. In der MR wurde dabei ein durchschnittlicher Verlust von $-8,6 (\pm 6,0)$ kg Körpermasse beobachtet, die LS verlor durchschnittlich $-5,0 (\pm 5,1)$ kg. Der BMI entwickelte sich in entsprechender Weise, und so konnte für die MR zur Halbjahresuntersuchung eine Abnahme von $-2,9 (\pm 2,1)$ kg/m² bzw. für die LS von $-1,7 (\pm 1,8)$ kg/m² dokumentiert werden.

Koohkan et al. zeigten nach gleichem Interventionszeitraum sowohl einen signifikant höheren Gewichts- als auch Fettmasseverlust in ihrer Formuladiät-Gruppe (Koohkan et al. 2016). Dieser Gruppenunterschied ließ sich in unserem Fall statistisch nicht verifizieren. König et al. wiesen ebenfalls nach 6 Monaten einen signifikanten Gewichtsverlust für beide Gruppen nach. (König et al. 2015) Die mittlere Gewichtsreduktion war allerdings mit $-8,88 (\pm 6,24)$ kg in der Lifestyle-Gruppe marginal höher als in der ohne Formulaprodukt ($-7,06 \pm 2,33$). Die mittlere Reduktion des BMI belief sich dem entsprechend auf $-2,41 (\pm 0,77)$ kg/m² für die Teilnehmer mit Formuladiät und $-3,06 (\pm 2,13)$ kg/m² auf Seiten derer ohne eine derartige Ernährungsintervention. Bemerkenswert war hier insbesondere die zeitliche Entwicklung der

Messwerte. Nach 6 Wochen hatte die MR bereits durchschnittlich $-5,42 (\pm 1,86)$ kg Körpermasse verloren und lag damit vor der Vergleichsgruppe ($-3,77 \pm 2,85$).

Zu ähnlichen Ergebnissen waren König et al. bereits im Rahmen einer früheren Studie gelangt (König et al. 2008). Die Probanden hatten hier in der Gruppe mit Formuladiät nach 6 Wochen einen signifikant höheren Gewichts- und Fettmasseverlust als die ohne Präparat gezeigt. Eine großangelegte Metaanalyse, die sich im Speziellen mit dieser Fragestellung befasst hatte, beobachtete nach 3-monatiger Intervention in allen sechs ausgewerteten Studien eine höhere Gewichtsreduktion auf Seiten derer, die eine Mahlzeitenersatzstrategie angewendet hatten (Heymsfield et al. 2003). Der Unterschied betrug dabei im Mittel $2,54-3,01$ kg.

Da wir nach 6 Monaten einen deutlich längeren Interventionszeitraum betrachteten, ist es uns nicht möglich, einen direkten Vergleich hinsichtlich einer solchen Entwicklung anzustellen. Jedoch deutete sich auch bei den Probanden unserer MR mit einem Unterschied von $3,6 (\pm 1,6)$ kg ein Trend zu einem initial höheren Gewichtverlust als in der LS an.

Ein befürchteter Wiederanstieg des Gewichtes konnte nach einem Jahr bei den Teilnehmern unserer MR nicht festgestellt werden. Über die Zeit der Nachbeobachtung gelang es sogar die Körpermasse weiter zu verringern und so belief sich der Gewichtverlust dieser Gruppe zum Studienende im Mittel auf $-9,4 (\pm 9,1)$. Dem gegenüber stieg der durchschnittliche Messwert der LS über die zweite Studienhälfte wieder an. Damit zeigte sich über den einjährigen Dokumentationszeitraum auf Seiten der Gruppe mit Formulapräparat eine um $5,6 (\pm 2,9)$ kg höhere Gewichtabnahme als in der ohne eine derartige Ernährungsintervention. Dieser Unterschied war jedoch, im Gegensatz zur Veränderung des BMI, statistisch nicht signifikant. Dieser lag mit durchschnittlich $-2,8 \pm 2,1$ kg/m² für die Probanden der MR signifikant unter dem eingangs gemessenen Wert. Der Grund dieser widersprüchlichen statistischen Beobachtung dürfe wohl im relativen Rundungsfehler gesehen werden.

Koohkan et al. konnten nach 12 Monaten Interventionszeit sowohl bei den Probanden, die einer Mahlzeitenersatzstrategie gefolgt waren als auch bei denen ohne Formulaprodukt eine gleichermaßen signifikante Verringerung des Ausgangsgewichtes zeigen (Koohkan et al. 2014). Der Gewichtsverlust der Gruppe mit Formuladiät belief sich dabei im Mittel auf $-7,6 (\pm 7,9)$ kg und war damit tendenziell höher als in der Kontrolle mit $-6,6 (\pm 6,6)$ kg.

Die bereits erwähnte Metaanalyse konnte den von uns beobachteten Vorteil der Formulaprodukt-gestützten Therapie bestätigen. Drei von vier Studien konnten hier nach

einem Jahr unter dem Einsatz einer Formuladiät einen größeren Gewichtsverlust eruieren, in zwei Fällen war dieser Unterschied signifikant (Heymsfield et al. 2003). Aus den kumulativen Daten ergab sich eine mittlere Abnahme von 2,43-3,39 kg der Körpermasse für die Teilnehmer, die eine Formuladiät befolgt hatten. Auch hier lagen die durchschnittlichen Gewichtswerte nach 12 Monaten unter denen nach 3 Monaten. Analog zu unseren Ergebnissen konnten die hier ausgewerteten Gruppen mit Formuladiät auch bis zur finalen Erhebung weiter an Gewicht verlieren (von -6,19 kg bis -6,5 kg nach 3 Monaten zu -6,97 kg bis -7,31 kg nach 12 Monaten). Eine erneute Zunahme, wie sie sich aus den Daten unser LS ergab, konnte hier in Teilen ebenfalls festgestellt werden (von -3,34 kg bis -3,96 kg nach 3 Monaten zu -2,61 kg bis -4,35 kg nach 12 Monaten).

Insbesondere im Hinblick auf die Entwicklung von Fett- und fettfreier Masse zeichneten sich zwischen unseren Gruppen einige interessante Tendenzen ab, welche die Frage nach der Aussagekraft der beobachteten Gewichtsveränderungen aufwerfen. So verzeichneten die Probanden unserer MR nach 6-monatiger Intervention nicht nur eine signifikante, sondern im Vergleich zur LS auch signifikant größere Abnahme der fettfreien Masse. Dieser Unterschied war zwar bis zur finalen Untersuchung statistisch nicht mehr nachweisbar, betrug aber in absoluten Zahlen immerhin durchschnittlich $-3,0 (\pm 1,8)$ kg. Während die MR über den Studienverlauf kontinuierlich an LBM verlor, legten die Teilnehmer der LS mit $0,4 (\pm 3,3)$ kg nach 12 Monaten tendenziell an fettfreier Masse zu. Gründe dieser Entwicklung können im akzentuiert höheren Gewichtsverlust der Probanden mit Formuladiät gefunden werden. Eine größere sportliche Betätigung auf Seiten der LS ist zu vermuten. Insbesondere zu bemerken ist in diesem Zusammenhang, dass die Teilnehmer der LS bis zum Studienende eine signifikante Reduktion der Fettmasse und auch des Taillenumfangs erzielen konnten, während die Abnahme des Körpergewichtes bzw. des BMI zu diesem Zeitpunkt statistisch nicht nachweisbar war. Dies legt einen Zuwachs von Muskelmasse auf Seiten der LS nahe und schränkt damit unsere Beobachtungen bezüglich der unterschiedlichen Gewichtsentwicklung innerhalb der Gruppen ein.

Nicht zuletzt deshalb ist die Betrachtung der Fettmasse in diesem Zusammenhang von größerer Relevanz als die bloße Veränderung des Gewichtes. Sie spiegelt, wenn auch nicht so aussagekräftig wie der Taillenumfang, das pathophysiologisch bedeutsame Fettgewebe wider. Probanden beider Gruppen gelang es hier über den Zeitraum unserer Studie, ihre FM

signifikant zu reduzieren. Die MR verlor dabei nach 6 sowie nach 12 Monaten mit $-1,7 (\pm 1,7)$ kg bzw. $-2,6 (\pm 1,9)$ kg tendenziell mehr Fettmasse als die LS. Dieser Unterschied war statistisch jedoch nicht nachweisbar.

Entsprechende Ergebnisse konnten auch Deibert et al. aufzeigen. Hier deutete sich in vergleichbarer Weise eine höhere Abnahme der Fettmasse bei Teilnehmern an, die ein Mahlzeitenersatzpräparat genutzt hatten (Deibert et al. 2004). König et al. beobachteten über den gleichen Interventionszeitraum eine Fettmassenreduktion, die nicht nur innerhalb, sondern auch zwischen den beiden Gruppen signifikant war. Die größere Abnahme lag hier auf Seiten der Teilnehmer mit Formulapräparat (König et al. 2008). Die Auswertung der Daten des gleichen Kollektivs nach 6 Monaten Studienzeitraum zeigten einen gleichermaßen nachweisbaren Unterschied zwischen den Gruppen (Koochkan et al. 2016). Die von uns beobachteten Unterschiede im Hinblick auf die Entwicklung der fettfreien Massen konnten in keiner dieser Studien verifiziert werden. Bei Deibert et al. und König et al. zeigte sich ein für beide Gruppen nicht nachweisbarer Verlust der LBM (Deibert et al. 2004; König et al. 2015).

Zusammenfassend darf wohl, insbesondere aufgrund der zum Teil beeindruckenden Größe der erfassten Studienkollektive ($n = 380$ bei Koochkan et al. bzw. $n = 487$ bei Heymsfield et al.), die unsere Beobachtungen bestätigen konnten, geschlossen werden, dass sich der Einsatz eines Formulaproduktes im Rahmen einer Lebensstilintervention positiv auf den Gewichtsverlauf auswirken kann. Es ist anzunehmen, dass sich hieraus auch ein Vorteil für den Verlust der pathophysiologisch relevanten Fettmasse ergibt. Eine anteilig höhere Abnahme der fettfreien Masse ließ sich nicht verifizieren. Es sei an dieser Stelle jedoch angemerkt, dass eine Bewegungstherapie als Teil jedes ganzheitlichen Behandlungsprogrammes angewendet werden sollte, um einem Verlust von fettfreier Masse entgegenzuwirken (Ballor und Poehlman 1994; Chaston et al. 2007).

Zudem konnte gezeigt werden, dass sich durch Einsatz der Formuladiät speziell in der initialen Interventionsphase ein nachweisbarer Mehrwert ergibt. Hier wurden in Bezug auf die Entwicklung des Körpergewichtes konsistent höhere Verluste auf Seiten der Teilnehmer mit Mahlzeitenersatzpräparat beobachtet als bei denen, die kein Formulaprodukt genutzt hatten.

5.4. EINFLUSSNAHME AUF PRÄVALENZ UND ANZAHL DER FAKTOREN DES METABOLISCHEN SYNDROMS

Um den direkten Erfolg der zwei durchgeführten Interventionen in der Therapie des MetS überprüfen zu können, werteten wir die Daten der Teilnehmer zusätzlich hinsichtlich der Prävalenz und der Verteilung der Anzahl der Faktoren des MetS aus. Daraus ergab sich nach IDF-Diagnosekriterien zu Studienbeginn eine relative Prävalenz von 68 %. Der Anteil an Probanden mit MetS verteilte sich dabei annähernd gleich auf die beiden Studienkollektive. Bereits nach 6 Monaten konnte die Prävalenz unter den Teilnehmern der MR von 57,1 % auf 32,1 % gesenkt werden. Diese signifikante Reduktion konnte bis zum Studienende aufgezeigt werden. In der LS verringerte der Anteil der Patienten mit MetS zwar von anfänglich 69,2 % auf 30,8 % nach 6 bzw. 12 Monaten, eine signifikante Abnahme konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. Dieses scheinbar widersprüchliche Ergebnis beruht unter anderem auf den engen Diagnosegrenzen. Daraus ergaben sich zum Teil starke intra- und interindividuelle Schwankungen, d.h. es war möglich, dass Teilnehmer, bei denen sich zur Eingangsuntersuchung noch kein MetS diagnostizieren ließ, am Studienende die Kriterien erfüllten. Insbesondere in der verhältnismäßig geringen Probandenzahl der LS ($n = 13$) schlug sich dieser Effekt dann statistisch nieder. Gruppenunterschiede konnten im Hinblick auf die absolute Prävalenz zu keinem Zeitpunkt nachgewiesen werden.

Des Weiteren war von Interesse, wie sich die Anzahl der nach IDF-Diagnosekriterien erhöhten Faktoren, die sich bei jedem Teilnehmer nachweisen ließ, über den Studienverlauf entwickelte. Dabei konnte für beide Gruppen am finalen Erhebungszeitpunkt ein Trend hin zu einer niedrigeren Zahl an auffälligen Parametern beobachtet werden. Statistisch signifikant war diese mittlere Abnahme der Anzahl der Faktoren des MetS jedoch nur auf Seiten der MR. Hier konnten sich die Probanden von im Mittel $2,79 (\pm 0,88)$ auf $2,29 (\pm 0,85)$ Faktoren verbessern. Jahangiry et al. analysierten ihr Kollektiv, das sich einer intensiven Lebensstilintervention unterzogen hatte, ebenfalls hinsichtlich der durchschnittlichen Anzahl an pathologischen Faktoren (Jahangiry et al. 2015). Dabei zeigte sich nach 6 Monaten in noch eindrucksvollere Weise eine signifikante Abnahme von anfänglich rund 3,6 auf durchschnittlich noch 1,5 auffällige Werte pro Studienteilnehmer.

Mit Einschränkungen, insbesondere in Bezug auf die Größe unseres Kollektivs und den damit nicht repräsentativen Anteilen, konnte während des 12-monatigen Studienzeitraumes der Anteil an Patienten mit MetS fast halbiert werden. Diese Ergebnisse bestätigen damit den nachhaltigen Erfolg einer Lebensstilintervention im Rahmen der Therapie und Prävention des MetS. Aufgrund fehlender vergleichbarer Daten in der Literatur kann der von uns beobachtete größere Effekt eines Mahlzeitenersatzpräparates auf Prävalenz und Anzahl der erhöhten Faktoren abschließend nicht geklärt werden.

5.5. LIMITATIONEN UND STÄRKEN

Die Aussagekraft der dargestellten Ergebnisse sollte insgesamt vor dem Hintergrund einiger Limitationen beurteilt werden. Insbesondere sei hier die bereits erwähnte Größe unseres Studienkollektivs zu nennen. Aufgrund der relativ geringen Fallzahl von MR (n = 28) LS (n = 13) haben die beobachteten Entwicklungen einzelner Teilnehmer, wie beispielweise eine extreme Gewichtszu- bzw. Abnahme, einen erheblichen statistischen Einfluss.

Des Weiteren sollte auf einige methodische Einschränkungen hingewiesen werden. In Bezug auf die Ermittlung des Taillenumfangs, der speziell für die Diagnose eines MetS von zentraler Bedeutung ist, sei zu erwähnen, dass hier bereits kleinste Abweichungen in der praktischen Durchführung der Messung zu relevanten Veränderungen des ermittelten Wertes führen. Schwankungen in der Höhe der Messung oder durch Atmung der Probanden galt es zwar zu vermeiden, jedoch können diese nicht gänzlich ausgeschlossen werden. An dieser Stelle sei allerdings erwähnt, dass alle im Verlauf der Studie erhobenen Parameter nach streng standardisierten Kriterien ermittelt wurden. So erfolgte beispielsweise die Messung des Blutdruckes jeweils erst nach Bestimmung der geeigneten Manschettengröße. Um tageszeitliche Schwankungen in den Messwerten zu vermeiden wurde zudem darauf geachtet, dass die Teilnehmer die Studie vormittags einbestellt wurden.

Ein zusätzlich einschränkender Faktor besteht durch die fehlende standardisierte Erfassung der körperlichen Aktivität der Teilnehmer über den Studienzeitraum. Insbesondere bei der Betrachtung der anthropometrischen Parameter konnten keine Rückschlüsse auf das Ausmaß dieser Einflussvariable gezogen werden.

Von den anfänglich 48 Teilnehmern, die in das Interventionsprogramm aufgenommen wurden, konnten nur 41 mit vollständigen Datensätzen in die Auswertung eingeschlossen werden. Im Rahmen der statistischen Auswertung dieses nicht protokollkonformen

Verhaltens fiel die Entscheidung zugunsten einer Per-Protocol-Analyse. Durch diesen Ansatz kann die durch die Randomisierung erzielte Strukturgleichheit innerhalb der Gruppen nicht mehr als gegeben betrachtet werden. Ein dadurch bedingter Vorteil auf Seiten einer der Interventionsgruppen wird jedoch nicht angenommen. Anzahl und Gründe für das Ausscheiden waren für die Teilnehmer beider Gruppen weitestgehend identisch.

Auch wenn diese Limitationen die Generalisierbarkeit unserer Ergebnisse in Teilen einschränken, zeichnet sich unsere Studie dennoch durch einige besondere Aspekte aus. So sei hier insbesondere das gewählte Studiendesign erwähnt, das als randomisierte kontrollierte Studie dem „Goldstandard“ der klinischen Forschung entspricht (Kabisch et al. 2011).

Des Weiteren hebt sich unsere Arbeit durch den langen Beobachtungszeitraum von 12 Monaten von vielen vergleichbaren Interventionsstudien ab, die oft nur auf eine Beobachtungsdauer von 6 Monaten ausgelegt sind. Damit war es uns möglich die Entwicklung der relevanten Parameter auch im Hinblick auf einen bleibenden Langzeiteffekt zu überprüfen.

Neben der bereits erwähnten streng standardisierten Datenerhebung sei ebenfalls die Wahl der erhobenen Parameter positiv zu nennen. Durch unsere Fragestellung und dem Hauptaugenmerk auf dem MetS und dessen assoziierten Faktoren, gelang es uns gerade im Hinblick auf die Anthropometrie ein ganzheitliches Bild zu zeichnen. In der Mehrzahl gleichartig ausgelegter Interventionsstudien waren als primäre Zielvariablen Gewicht und BMI definiert. Diese Kenngrößen eignen sich jedoch nicht, um therapiebedingte Effekte auf das pathophysiologisch relevante Fettgewebe nachzuweisen. So konnten zwar viele dieser Studien hinsichtlich beider Variablen signifikante Unterschiede zwischen den Interventionsgruppen aufzeigen, ein möglicher Einfluss durch den Verlust bzw. die Zunahme von fettfreier Masse wurde jedoch meist außer Acht gelassen. Die von uns durchgeführten Messungen von Taillenumfang, Fettmasse und fettfreier Masse erfolgte in vielen Fällen nicht oder nur unzureichend. Dieser Umstand bedingt gleichzeitig eine partielle Einschränkung unserer Ergebnisse. Aufgrund des Mangels an direkt vergleichbaren Studien ließen sich viele der gemachten Beobachtungen nicht verifizieren.

6. SCHLUSSFOLGERUNG UND AUSBLICK

Ziel dieser Arbeit war es anhand eines Formulaproduktes, einen möglichen nachhaltigen, praxisorientierten Therapieansatz des MetS zu identifizieren. Trotz der bereits beschriebenen Einschränkungen und den nicht immer eindeutigen Ergebnissen in der Literatur, gelang es uns die eingangs aufgeworfenen Fragen zu klären.

So konnte gezeigt werden, dass der Einsatz eines Mahlzeitenersatzpräparates im Rahmen einer Lebensstilmodifikation sämtliche Faktoren des MetS in positiver Weise beeinflussen kann. Vorteile auf Seiten der Formuladiät deuteten sich dabei hinsichtlich der Entwicklung von Taillenumfang, systolischem und diastolischem Blutdruck sowie Triglyzeridwerten an. Ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied konnte jedoch lediglich für den systolischen und in Teilen den diastolischen Blutdruck nachgewiesen werden.

Weitere günstige Effekte auf die sekundär erhobenen metabolischen und anthropometrischen Parameter konnten ebenfalls eruiert werden. Ein Benefit durch das Mahlzeitenersatzpräparat zeichnete sich hier im Verlauf von Körpergewicht, BMI und pathophysiologisch relevanter Fettmasse ab. Statistisch verifizieren ließ sich diese unterschiedliche Entwicklung innerhalb der Studiengruppen indes nur für den BMI. Einschränkend muss an dieser Stelle bemerkt werden, dass wir bei den Teilnehmern der MR ebenfalls eine größere Reduktion der fettfreien Masse beobachtet hatten.

Durch die Ergebnisse unseres einjährigen Studienzeitraumes gelang es nicht nur einen initialen Behandlungserfolg, sondern auch eine längerfristige Wirksamkeit der Formuladiät-gestützten Intervention nachzuweisen. Dieser Erfolg ließ sich ferner an der Entwicklung von Prävalenz und Anzahl der Faktoren des MetS abschätzen. In beiden Fällen wurde eine nachhaltige Abnahme beobachtet.

Insgesamt konnte eine Mahlzeitenersatzstrategie damit als effektive unterstützende Option zur Therapie sowie zur Prävention des MetS identifiziert werden. Die Größe dieses therapeutischen Effekts kann dabei als mindestens vergleichbar zu einem intensiven Lebensstilinterventions-Programm angenommen werden. Es gelang uns zwar nicht, einen direkten Behandlungsvorteil durch den Einsatz des Formulaproduktes zu verifizieren, jedoch konnten einige vielversprechenden Tendenzen aufgezeigt werden. Diese gilt es nun in weiteren Untersuchungen mit größerem Studienkollektiv zu überprüfen. Da es sich bei der

vorliegenden Arbeit um eine Subanalyse von Daten einer multizentrischen Studie handelt, sei an dieser Stelle speziell auf die noch ausstehenden Ergebnisse der Hauptstudie verwiesen. Ein weiterer interessanter Aspekt, den es zukünftiger Untersuchungen zu prüfen gilt, ergibt sich aus der Erkenntnis, dass psychologische Einflüsse das Outcome einer Diät in zentraler Weise beeinflussen. Insbesondere die Motivation, sei es zu Beginn mit dem gewohnten Essverhalten zu brechen oder später das nötige Maß an Durchhaltevermögen aufzubringen, entscheidet über Erfolg- und Misserfolg der Intervention. Die Beobachtung, dass Formulaprodukte einen schnelleren initialen Gewichtsverlust unterstützen, könnte in diesem Zusammenhang eine vielversprechende Rolle spielen. Es ist zu vermuten, dass sich durch dieses anfängliche Erfolgserlebnis bei den Betroffenen eine höhere Bereitschaft zu weiteren therapeutisch wünschenswerten Verhaltensweisen ergibt. Oberstes Ziel jeglicher Maßnahmen, die zur Therapie und Prävention von „Wohlstanderkrankungen“ wie dem MetS eingesetzt werden, sollte trotz allem eine langfristig ausgelegte Lebensstiländerung sein. Ohne die Bereitschaft zu tiefer greifenden Veränderungen in der Lebensführung, können alle bisher beobachteten positiven Effekte eines Mahlzeitenersatzpräparates nicht dauerhaft erhalten werden. Der Einsatz einer Formuladiät unter dem Gesichtspunkt eines effektiven Starthelfers, der die Patienten insbesondere in der kritischen initialen Umstellungsphase unterstützt, könnte damit eine ganz neue therapeutische Herangehensweise darstellen, die es weiterhin zu überprüfen gilt.

7. ZUSAMMENFASSUNG

Das medizinische Bild des 21. Jahrhunderts ist geprägt von Krankheiten, deren Ursache in den meisten Fällen im individuellen Lebensstil der Betroffenen begründet ist. Als Paradebeispiele sind hier Diabetes mellitus, Adipositas, aber auch Hypertonie und Dyslipidämien zu nennen. Das MetS vereint dabei sämtliche dieser Manifestationsformen von falscher Ernährung und Bewegungsmangel. Nicht zuletzt deshalb kommt der Therapie dieses Symptomkomplexes eine zentrale Rolle zu. Trotz intensiver Forschung gelang es bisher jedoch nicht, ein geeignetes Behandlungskonzept im klinischen Alltag zu etablieren. Ziel dieser Arbeit war es, den Einsatz von Formuladiäten als vielversprechende Therapieoption des MetS zu überprüfen. Dabei sollte insbesondere ein möglicher Mehrwert des Formulaproduktes gegenüber einem rein edukativen Therapieansatz validiert werden.

In einer multizentrischen, kontrollierten und randomisierten Interventionsstudie wurden hierzu über einen Beobachtungszeitraum von 12 Monaten zwei verschiedene Interventionsansätze miteinander verglichen. Dabei wurden die Teilnehmer im Verhältnis 2:1 entweder einer Meal-Replacement-Gruppe (MR) oder einer Lifestyle-Gruppe (LS) zugeordnet. Die LS erhielt eine rein edukative Lebensstilintervention, die neben einer mehrstündigen Ernährungsberatung jeweils Bewegungsanamnese und Arztgespräch umfasste. Die MR verwendete zusätzlich ein Formulaprodukt, welches nach einem festgelegten Schema eingenommen wurde. Grundlage dieser Arbeit sind die Daten der 41 weiblichen und männlichen Probanden (w:19; m:22), die am Standort München betreut wurden (Dropouts: n=7). Als primäre Zielvariablen wurden Taillenumfang (WC), Blutdruck (SBP/DBP), Nüchtern-Blutglukose (FBGlu), HDL-Cholesterin (HDL-Chol.) und Triglyzeride (TG) betrachtet. Zudem wurde der Einfluss auf Körpergewicht, BMI, Fettmasse (FM), fettfreie Masse (LBM) sowie auf die Gesamt-Cholesterin-, LDL-Cholesterin- und HbA1C-Werte überprüft. Veränderungen in Prävalenz und Verteilung der Anzahl der einzelnen Faktoren des MetS wurden ebenfalls eruiert.

Signifikante Unterschiede zwischen den Teilnehmern der MR (n=28) und der LS (n=13) konnten dabei lediglich in Bezug auf den systolischen und diastolischen Blutdruck aufgezeigt werden. Den Probanden der MR gelang es ihre systolischen Werte nach 6 und 12 Monaten signifikant zu verbessern ($-6,7 \pm 10,0$ mmHg bzw. $-8,5 \pm 16,1$ mmHg), während die

durchschnittlichen Blutdrücke in der LS im gleichen Zeitraum anstiegen. Ein entsprechender Effekt wurde nach 6 Monaten beim diastolischen Blutdruck erfasst (MR: $-6,0 \pm 8,3$ mmHg; LS: $6,2 \pm 10,6$ mmHg). In beiden Gruppen gelang es nach 6 und 12 Monaten gleichermaßen sowohl WC (MR: $-9,5 \pm 7,9$ cm; LS: $-6,9 \pm 7,1$ cm) und TG (MR: $-50,4 \pm 92,3$ mg/dl; LS: $-46,6 \pm 64,8$ mg/dl) signifikant zu reduzieren. Hinsichtlich HDL-Chol. und FBGlu ließen sich weder statistisch signifikanten Gruppenunterschiede nachweisen, noch zeichnete sich hier innerhalb der Gruppen konsistente Entwicklungen ab.

Bei der Betrachtung der sekundären Zielvariablen konnte in der MR bis zum Studienende eine signifikante Abnahme von BMI, FM, LBM und HbA1c aufgezeigt werden. In der LS reduzierte sich lediglich FM in statistisch signifikanter Weise. Ein signifikanter Gruppenunterschied ließ sich dabei nach 12 Monaten für die Entwicklung des BMI dokumentieren (MR: $-2,8 \pm 2,1$; LS: $-1,3 \pm 2,6$). Eine signifikant größere Abnahme auf Seiten der MR zeigte sich ebenfalls bei der LBM nach 6 Monaten (MR: $-1,6 \pm 2,2$ kg; LS: $0,3 \pm 1,7$ kg). Weitere Gruppenunterschiede ließen sich nicht nachweisen, jedoch konnte hinsichtlich der anthropometrischen Parameter eine tendenziell größere Abnahme in der MR beobachtet werden (MR nach 12 Monaten: $-9,4 \pm 9,1$ kg; LS: $3,9 \pm 7,5$ kg).

Für die Probanden der MR wurde ebenfalls eine signifikante Reduktion der Prävalenz des MetS (von 57,1 % auf 32,2 % nach 12 Monaten) sowie der Anzahl auffälliger Faktoren des MetS verifiziert.

Insgesamt konnte gezeigt werden, dass sich durch den Einsatz einer Formuladiät im Rahmen einer Lebensstilintervention prinzipiell alle Faktoren des MetS in positiver und nachhaltiger Weise beeinflussen lassen. Ein entsprechender Effekt wurde auch für die sekundär erhobenen metabolischen und anthropometrischen Parameter beobachtet. Die Größe der therapeutischen Wirksamkeit kann dabei als mindestens vergleichbar zu einem intensiven Lebensstilinterventions-Programm angenommen werden. Die Anwendung einer Formuladiät konnte damit als effektive unterstützende Option in der Therapie und der Prävention des MetS identifiziert werden. Darüber hinaus lassen die vielversprechenden Tendenzen, die im Rahmen unserer Studie beobachtet wurden, einen durch das Formulaprodukt bedingten Behandlungsvorteil vermuten, den es in zukünftigen Untersuchungen zu überprüfen gilt.

8. ABSTRACT

Fragestellung: Das Metabolische Syndrom (MetS) als Manifestation von falscher Ernährung und Bewegungsmangel ist in der „Wohlstandsgesellschaft“ des 21. Jahrhunderts von besonderer medizinischer und sozioökonomischer Relevanz.

Ziel dieser Arbeit war es, den Einsatz von Formuladiäten als vielversprechende Therapieoption des MetS zu überprüfen. Dabei sollte insbesondere ein möglicher Mehrwert des Formulaproduktes gegenüber einem rein edukativen Therapieansatz validiert werden.

Methoden: Im Rahmen einer 12-monatigen multizentrischen, randomisierten Interventionsstudie wurden am Standort München 48 Probanden im Verhältnis 2:1 einer Meal-Replacement-Gruppe (MR) oder einer Lifestyle-Gruppe (LS) zugeordnet. Die LS erhielt eine rein edukative Lebensstilintervention, die neben einer mehrstündigen Ernährungsberatung jeweils Bewegungsanamnese und Arztgespräch umfassten. Die MR verwendete zusätzlich ein Formulaprodukt, welches nach einem festgelegten Schema eingenommen wurde. Die primären Zielvariablen umfassten die nach IDF festgelegten Diagnosekriterien des MetS: Taillenumfang (WC), systolischer (SBP) bzw. diastolischer Blutdruck (DBP), Nüchtern-Blutglukose (FBGlu), HDL-Cholesterin und Triglyzeride (TG). Zudem wurden Körpergewicht, BMI, Fettmasse (FM), fettfreie Masse (LBM), Gesamt-Cholesterin, LDL-Cholesterin und HbA1c sowie Veränderungen in Prävalenz und Verteilung der Anzahl der einzelnen Faktoren des MetS eruiert.

Ergebnisse: 41 Probanden beendeten die Studie (w: 19; m:22). Für die Teilnehmer der MR (n = 28) konnte nach 12 Monaten eine signifikante Verbesserung in WC ($-9,5 \pm 7,9$ cm), SBP ($-8,5 \pm 16,1$ mmHg), DBP ($-3,5 \pm 8,0$ mmHg) und TG ($-50,4 \pm 92,3$ mg/dl) gezeigt werden. Gewicht ($-9,4 \pm 9,2$ kg), BMI ($-2,8 \pm 2,1$ kg), FM ($-6,8 \pm 5,8$ kg), LBM ($-2,6 \pm 5,1$ kg) und HbA1c ($-0,14 \pm 0,3$ %) wurden ebenfalls in signifikanter Weise reduziert.

Die Teilnehmer der LS (n = 13) gelang nach 12 Monaten eine signifikante Abnahme von WC ($-6,9 \pm 7,1$ cm), TG ($-46,6 \pm 64,8$ mg/dl) FBGlu ($-5,7 \pm 8,2$ mg/dl) sowie FM ($-4,2 \pm 5,0$ kg). Signifikante Gruppenunterschiede ließen sich nach 6 Monaten für SBP, DBP und LBM sowie nach 12 Monaten für SBP und BMI aufzeigen.

Eine signifikante Abnahme konnte in der MR ebenfalls in Bezug auf die Prävalenz des MetS (von 57,1 % auf 32,2 % nach 12 Monaten) und die Anzahl der einzelnen Faktoren des MetS verifiziert werden.

Schlussfolgerung: Insgesamt konnte durch den Einsatz einer Formuladiät im Rahmen einer Lebensstilintervention ein nachhaltig positiver Einfluss auf die Faktoren des MetS sowie auf die sekundär erhobenen metabolischen und anthropometrischen Parameter gezeigt werden. Die Anwendung einer Formuladiät konnte damit als effektive, unterstützende Option in Therapie und Prävention des MetS identifiziert werden. Darüber hinaus lassen die vielversprechenden Tendenzen, die im Rahmen unserer Studie beobachtet wurden, einen durch das Formulaprodukt bedingten Behandlungsvorteil vermuten, den es in weiteren Untersuchungen zu überprüfen gilt.

9. VERZEICHNISSE

9.1. LITERATURVERZEICHNIS

Almased Wellness GmbH®. Online verfügbar unter www.almased.de/so-gehts/diaetplan-planfigur/, zuletzt geprüft am 27.01.2017.

Assmann, G.; Schulte, H. (1988): The Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) study: prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease. In: *American heart journal* 116 (6 Pt 2), S. 1713–1724.

Ballor, D. L.; Poehlman, E. T. (1994): Exercise-training enhances fat-free mass preservation during diet-induced weight loss: a meta-analytical finding. In: *International journal of obesity and related metabolic disorders: journal of the International Association for the Study of Obesity* 18 (1), S. 35–40.

Berg, Aloys.; Frey, I.; Landmann, U.; Deibert, P.; König, D.; Berg, Andreas; Dickhuth, H.-H. (2005): Gewichtsreduktion durch Lebensstilintervention. Einjahresergebnisse einer klinisch kontrollierten, randomisierten Studie mit übergewichtigen Erwachsenen. In: *Ernährungsumschau* (52), S.310-314.

BMBF Gesundheitsforschung (2012): Meinungen zu gesunder Ernährung. Forsa-Umfrage. Online verfügbar unter http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/_media/Meinungen_zu_gesunder_Ernaehrung_201212.pdf, zuletzt geprüft am 30.01.2017.

Brindal, E.; Hendrie, G.; Taylor, P.; Freyne, J.; Noakes, M. (2016): Cohort Analysis of a 24-Week Randomized Controlled Trial to Assess the Efficacy of a Novel, Partial Meal Replacement Program Targeting Weight Loss and Risk Factor Reduction in Overweight/Obese Adults. In: *Nutrients* 8 (5). DOI: 10.3390/nu8050265.

Brönstrup, A.; Hauner, H. (2011): Evidenzbasierte Leitlinie: Kohlenhydratzufuhr und Prävention ausgewählter ernährungsmitbedingter Krankheiten. Kohlenhydratzufuhr und Prävention des Metabolischen Syndroms. Hg. v. Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V. Bonn.

Chaston, T. B.; Dixon, J. B.; O'Brien, P. E. (2007): Changes in fat-free mass during significant weight loss: a systematic review. In: *International journal of obesity (2005)* 31 (5), S. 743–750. DOI: 10.1038/sj.ijo.0803483.

Coleman, C. D.; Kiel, J. R.; Mitola, A. H.; Langford, J. S.; Davis, K. N.; Arterburn, L. M. (2015): Effectiveness of a Medifast meal replacement program on weight, body composition and cardiometabolic risk factors in overweight and obese adults: a multicenter systematic retrospective chart review study. In: *Nutrition journal* 14, S. 77. DOI: 10.1186/s12937-015-0062-8.

Cremer, P.; Nagel, D.; Labrot, B.; Mann, H.; Muche, R.; Elster, H.; Seidel, D. (1994): Lipoprotein Lp(a) as predictor of myocardial infarction in comparison to fibrinogen, LDL cholesterol and

other risk factors: results from the prospective Gottingen Risk Incidence and Prevalence Study (GRIPS). In: *European journal of clinical investigation* 24 (7), S. 444–453.

Deibert, P.; König, D.; Schmidt-Trucksäss, A.; Zaenker, K. S.; Frey, I.; Landmann, U.; Berg, A. (2004): Weight loss without losing muscle mass in pre-obese and obese subjects induced by a high-soy-protein diet. In: *International Journal of Obesity* 28 (10), S. 1349–1352. DOI: 10.1038/sj.ijo.0802765.

Destatis, Statistisches Bundesamt (Hg.) (2008): Krankheitskosten 2008, Anteile nach Krankheitsklassen. Online verfügbar unter <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Krankheitskosten/Krankheitskosten.html>, zuletzt geprüft am 27.07.2017.

Deutsche Adipositas-Gesellschaft e.V. (Hg.) (2014): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur „Prävention und Therapie der Adipositas“. Online verfügbar unter http://www.adipositas-gesellschaft.de/fileadmin/PDF/Leitlinien/S3_Adipositas_Praevention_Therapie_2014.pdf, zuletzt geprüft am 30.5.2017.

Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. (Hg.) (2013): Vollwertig essen und trinken nach den 10 Regeln der DGE. Online verfügbar unter <http://www.dge.de/ernaehrungspraxis/vollwertige-ernaehrung/10-regeln-der-dge/>, zuletzt geprüft am 12.07.2017.

Deutsches Zentrum für Diabetesforschung e.V. (Hg.) (2016): Volkskrankheit Diabetes. Online verfügbar unter <https://www.dzd-ev.de/diabetes-die-krankheit/volkskrankheit-diabetes/index.html>, zuletzt geprüft am 09.08.2016.

Ellrott, T. (2011): Der schwierige Weg zur gesunden Ernährung - Barrieren und wie sie überwunden werden *MMW-Fortschritte der Medizin*, S. 57–70.

Ellrott, T. (2013): Warum scheitern die meisten Diäten auf lange Sicht? In: *MMW-Fortschritte der Medizin* (5), S. 49–52.

Garg, A. (2004): Regional adiposity and insulin resistance. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 89 (9), S. 4206–4210. DOI: 10.1210/jc.2004-0631.

Gohlke, H.; Albus, C.; Bönner, G.; Darius, H.; Eckert, S. (2007): Leitlinie: Risikoadjustierte Prävention von Herz- und Kreislauferkrankungen. Hg. v. Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislauferkrankungen e.V. Kommission für Klinische Kardiologie.

Göhner, W.; Schlatterer, M.; Seelig, H.; Frey, I.; Berg, A.; Fuchs, R. (2012): Two-year follow-up of an interdisciplinary cognitive-behavioral intervention program for obese adults. In: *The Journal of psychology* 146 (4), S. 371–391. DOI: 10.1080/00223980.2011.642023.

Gulati, S.; Misra, A.; Tiwari, R.; Sharma, M.; Pandey, R. M.; Yadav, C. P. (2017): Effect of high-protein meal replacement on weight and cardiometabolic profile in overweight/obese Asian Indians in North India. In: *The British journal of nutrition*, S. 1–10. DOI: 10.1017/S0007114517001295.

- Hall, J. E.; da Silva, A. A.; do Carmo, J. M.; Dubinion, J.; Hamza, S.; Munusamy, S. et al. (2010): Obesity-induced hypertension: role of sympathetic nervous system, leptin, and melanocortins. In: *The Journal of biological chemistry* 285 (23), S. 17271–17276. DOI: 10.1074/jbc.R110.113175.
- Halle, M. (2004): Sekundärprävention der koronaren Herzerkrankung: Einfluss von körperlichem Training auf Morphologie und Funktion der Koronargefäße. In: *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin* 55 (3), S. 66–69.
- Hanefeld, M.; Schaper, F.; Oeriello, A. (2007): Geschichte und Definition(en) des metabolischen Syndroms. In: *Internist* (48), S. 117–125.
- Hauner, H. (2016): Interview Formuladiäten. In: *Öko-Gest*, 2016 (2), S. 49.
- Hauner, H.; A. Bosy-Westphal, M. MüllerJ. (2013): Definition - Klassifikation-Untersuchungsmethoden. In: Alfred Wirth und Hans Hauner (Hg.): *Adipositas. Ätiologie, Folgekrankheiten, Diagnostik, Therapie*. 4., vollst. überarb. und aktual. Aufl. Berlin: Springer, S. 1–23.
- Hauner, H.; Scherbaum, W. A. (2002): Diabetes mellitus Typ 2. In: *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift* 127 (19), S. 1003–1005. DOI: 10.1055/s-2002-28326.
- Hauner, H. (2006): Übergewicht und Metabolisches Syndrom. In: Helmut Schatz und Hermann P. T. Ammon (Hg.): *Diabetologie kompakt. Grundlagen und Praxis; 114 Tabellen*. 4., erw. und aktualisierte Aufl. Stuttgart: Thieme, S. 113–119.
- Hauner, H. (2013): Adipositas und Diabetes. In: Alfred Wirth und Hans Hauner (Hg.): *Adipositas. Ätiologie, Folgekrankheiten, Diagnostik, Therapie*. 4., vollst. überarb. und aktual. Aufl. Berlin: Springer, S. 182–194.
- Heymsfield, S. B.; van Mierlo, C. A. J.; van der Knaap, H. C. M.; Heo, M.; Frier, H. I. (2003): Weight management using a meal replacement strategy: meta and pooling analysis from six studies. In: *International journal of obesity and related metabolic disorders: journal of the International Association for the Study of Obesity* 27 (5), S. 537–549. DOI: 10.1038/sj.ijo.0802258.
- Hirayama, S.; Miida, T. (2012): Small dense LDL: An emerging risk factor for cardiovascular disease. In: *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry* 414, S. 215–224. DOI: 10.1016/j.cca.2012.09.010.
- Horn, F.; Moc, I. (2012): *Biochemie des Menschen. Das Lehrbuch für das Medizinstudium*. 5., korrigierte Aufl. Stuttgart: Thieme, S. 123-161.
- Hube, F.; Hauner, H. (1999): The role of TNF-alpha in human adipose tissue: prevention of weight gain at the expense of insulin resistance? In: *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme* 31 (12), S. 626–631. DOI: 10.1055/s-2007-978810.

- Isomaa, B.; Almgren, P.; Tuomi, T.; Forsén, B.; Lahti, K.; Nissén, M. et al. (2001): Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. In: *Diabetes care* 24 (4), S. 683–689.
- Jadhav, R. A.; H., A.; Monterio, A.; Kumar, S.; Maiya, A. G. (2017): Effect of Physical Activity Intervention in Prediabetes: A Systematic Review with Meta-analysis. In: *Journal of physical activity & health*, S. 1–29. DOI: 10.1123/jpah.2016-0632.
- Jahangiry, L.; Shojaeizadeh, D.; Abbasalizad F., Mahdih; Yaseri, M.; Mohammad, K.; Najafi, M.; Montazeri, A. (2015): Interactive web-based lifestyle intervention and metabolic syndrome: findings from the Red Ruby (a randomized controlled trial). In: *Trials* 16, S. 418. DOI: 10.1186/s13063-015-0950-4.
- Janhsen, K.; Strube, H.; Starker, A. (2008): Hypertonie. Berlin: Robert-Koch-Inst (Gesundheitsberichterstattung des Bundes, 43).
- Tomczak, Jörg (2003): Körperanalysen: Die bioelektrische Impedanzanalyse BIA. In: *F.I.T. Wissenschaftsmagazin der Deutschen Sporthochschule Köln., ALPHA Informationsgesellschaft mbH* (Band 1), S. 34–40.
- Parhofer, K. (2013): Dyslipidämien. In: Alfred Wirth und Hans Hauner (Hg.): Adipositas. Ätiologie, Folgekrankheiten, Diagnostik, Therapie. 4., vollst. überarb. und aktual. Aufl. Berlin: Springer, S. 199–205.
- Kabisch, M.; Ruckes, C.; Seibert-Grafe, M.; Blettner, M. (2011): Randomized controlled trials: part 17 of a series on evaluation of scientific publications. In: *Deutsches Arzteblatt international* 108 (39), S. 663–668. DOI: 10.3238/arztebl.2011.0663.
- Kasper, H. (2004): Ernährungsmedizin und Diätetik. Mit 100 Tabellen. 10., neubearb. Aufl. München: Elsevier Urban & Fischer.
- Klop, B.; Elte, J. W. F.; Cabezas, M. C. (2013): Dyslipidemia in obesity: mechanisms and potential targets. In: *Nutrients* 5 (4), S. 1218–1240. DOI: 10.3390/nu5041218.
- Kloting, N.; Fasshauer, M.; Dietrich, A.; Kovacs, P.; Schon, M. R.; Kern, M. et al. (2010): Insulin-sensitive obesity. In: *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism* 299 (3), S.506-15. DOI: 10.1152/ajpendo.00586.2009.
- König, D.; Deibert, P.; Frey, I.; Landmann, U.; Berg, A. (2008): Effect of meal replacement on metabolic risk factors in overweight and obese subjects. In: *Annals of nutrition & metabolism* 52 (1), S. 74–78. DOI: 10.1159/000119416.
- König, D.; Kookhan, S.; Schaffner, D.; Deibert, P.; Berg, A. (2014): A meal replacement regimen improves blood glucose levels in prediabetic healthy individuals with impaired fasting glucose. In: *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)* 30 (11-12), S. 1306–1309. DOI: 10.1016/j.nut.2014.03.014.
- König, D.; Zdzieblik, D.; Deibert, P.; Berg, A.; Gollhofer, A. Büchert, M. (2015): Internal Fat and Cardiometabolic Risk Factors Following a Meal-Replacement Regimen vs. Comprehensive

Lifestyle Changes in Obese Subjects. In: *Nutrients* 7 (12), S. 9825–9833. DOI: 10.3390/nu7125500.

Koohkan, S.; Golesorkhi, M.; Vitolins, MZ.; McCarthy, DH.; Berg, A. (2016): The Influence of a Meal Replacement Formula on Leptin Regulation in Obese Adults. In: *J Nutrition Health Food Sci* (4), S. 1–5.

Koohkan, S.; Berg, A. (2016): The effect of a soy-yoghurt-honey product on overweight, obesity and related health risk factors. A review. In: *IMRJ* 2 (7). DOI: 10.18103/imr.v2i7.149.

Koohkan, S.; Schaffner, D.; Milliron, B. J.; Frey, I.; König, D.; Deibert, P. et al. (2014): The impact of a weight reduction program with and without meal-replacement on health related quality of life in middle-aged obese females. In: *BMC women's health* 14 (1), S. 45. DOI: 10.1186/1472-6874-14-45.

Kumar, V.; Abbas, A. K.; Aster, J. C.; Robbins, Stanley, L. (Hg.) (2013): Robbins basic pathology. Unter Mitarbeit von James A. Perkins. Ninth edition. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders (Student consult).

Kylin, E. (1921): Hypertonie und Zuckerkrankheit. Beitrag zur Symptomatologie des Altersdiabetes. In: *Zentralblatt für Innere Medizin* (45).

Kylin, E. (1923): Studien über das Hypertonie-, Hyperglykämie, Hyperurikämiesyndrom. In: *Zentralblatt für Innere Medizin* 1923 (6, 7).

Lakka, H. M.; Laaksonen, D. E.; Lakka, T. A.; Niskanen, L. K.; Kumpusalo, E.; Tuomilehto, J.; Salonen, J. T. (2002): The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. In: *JAMA* 288 (21), S. 2709–2716.

M. May, S. Engeli, J. Jordan (2013): Hypertonie. In: Alfred Wirth und Hans Hauner (Hg.): Adipositas. Ätiologie, Folgekrankheiten, Diagnostik, Therapie. 4., vollst. überarb. und aktual. Aufl. Berlin: Springer, S. 205–207.

Manson, J. E.; Willett, W. C.; Stampfer, M. J.; Colditz, G. A.; Hunter, D. J.; Hankinson, S. E. et al. (1995): Body weight and mortality among women. In: *The New England journal of medicine* 333 (11), S. 677–685. DOI: 10.1056/NEJM199509143331101.

Mansson, N.-O.; Eriksson, K.-F.; Israelsson, BO; Ranstam, J; Melander, A.; Ranstam, L. (1996): Body Mass Index and Disability Pension in Middle-Aged Men— Non-Linear Relations. In: *International Journal of Epidemiology* (Vol. 25, No. 1), S. 80–85.

Maranon, G. (1922): Über Hypertonie und Zuckerkrankheit. In: *Zentralblatt für Innere Medizin* (43), S. 169–176.

Miller, E. R.; Erlinger, T. P.; Young, D. R.; Jehn, M.; Charleston, J.; Rhodes, D. et al. (2002): Results of the Diet, Exercise, and Weight Loss Intervention Trial (DEW-IT). In: *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)* 40 (5), S. 612–618.

Moebus, S.; Hanisch, J.; Bramlage, P.; Lösch, C.; Hauner, H.; Wasem, J.; Jöckel, K.-H. (2008): Regional differences in the prevalence of the metabolic syndrome in primary care practices in

- Germany. In: *Deutsches Arzteblatt international* 105 (12), S. 207–213. DOI: 10.3238/artzebl.2008.0207.
- Mulac, K. (2005): Pathomechanismen der Atherosklerose bei Diabetes mellitus. In: *Journal of Cardiology* (12), S. 9–14.
- Müller, M. J.; Boeing, H. (2007): Ernährungsmedizinische Praxis. Methoden - Prävention-Behandlung. 2., vollst. neu bearb. Aufl. Berlin: Springer. Online verfügbar unter <http://link.springer.com/book/10.1007/978-3-540-38231-7>, zuletzt geprüft am 17.04.2017.
- Navab, M.; Reddy, S. T.; van Lenten, B. J.; Fogelman, A. M. (2011): HDL and cardiovascular disease: atherogenic and atheroprotective mechanisms. In: *Nature Reviews Cardiology* 8 (4), S. 222–232. DOI: 10.1038/nrcardio.2010.222.
- Neter, J. E.; Stam, B. E.; Kok, F. J.; Grobbee, D. E.; Geleijnse, J. M. (2003): Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. In: *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)* 42 (5), S. 878–884. DOI: 10.1161/01.HYP.0000094221.86888.AE.
- Oh, E.-G.; H., Sa S.; Kim, S. H.; Bang, S.-Y.; Chu, S. H.; Jeon, J. Y.; Kang, M. S. (2008): A randomized controlled trial of therapeutic lifestyle modification in rural women with metabolic syndrome: a pilot study. In: *Metabolism: clinical and experimental* 57 (2), S. 255–261. DOI: 10.1016/j.metabol.2007.09.009.
- Okosun, I.S.; Prewitt, T.E.; Cooper, R.S. (1999): Abdominal obesity in the United States: Relevance and attributable risk of hypertension. In: *J. Hum. Hypertens* (13), S. 425–430.
- Parhofer, K. G.; Laubach, E.; Barrett, P. H. R. (2003): Effect of atorvastatin on postprandial lipoprotein metabolism in hypertriglyceridemic patients. In: *Journal of lipid research* 44 (6), S. 1192–1198. DOI: 10.1194/jlr.M300011-JLR200.
- Pfeiffer, A.; Wirth, A.; Steinmetz, A.; Albus, C.; Bjarnason-Weherens, B.; Codes, C. et al. (2006): Das Metabolische Syndrom. Empfehlungen für die kardologische Rehabilitation. In: *Herzmedizin* 23 (3, 4), S.140-144, 187-196.
- Poppitt, S. D.; Keogh, G. F.; Prentice, A. M.; Williams, D. E. M.; Sonnemans, H. M. W.; Valk, E. E. J. et al. (2002): Long-term effects of ad libitum low-fat, high-carbohydrate diets on body weight and serum lipids in overweight subjects with metabolic syndrome. In: *The American journal of clinical nutrition* 75 (1), S. 11–20.
- Rathmann, W.; Haastert, B.; Icks, A.; Giani, G.; Holle, R.; Koenig, W. et al. (2006): Prevalence of the Metabolic Syndrome in the Elderly Population According to IDF, WHO, and NCEP Definitions and Associations With C-Reactive Protein. In: *Diabetes care* 29 (2), S. 461. DOI: 10.2337/diacare.29.02.06.dc05-1885.
- Reaven, G. M. (1988): Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. In: *Diabetes* 1988 (37), S. 1595–1607.

Rexrode, K. M.; Carey, V. J.; Hennekens, C. H.; Walters, E. E.; Colditz, G. A.; Stampfer, M. J. et al. (1998): Abdominal adiposity and coronary heart disease in women. In: *JAMA* 280 (21), S. 1843–1848.

Robert Koch-Institut (Hg.) (2015): Gesundheit in Deutschland. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Gemeinsam getragen von RKI und Destatis. Online verfügbar unter https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GeslndTld/gesundheit_in_deutschland_2015.pdf?__blob=publicationFile, zuletzt geprüft am 19.02.2018.

Saely, C. H.; Koch, L.; Schmid, F.; Marte, T.; Aczel, S.; Langer, P. et al. (2006): Adult Treatment Panel III 2001 but not International Diabetes Federation 2005 criteria of the metabolic syndrome predict clinical cardiovascular events in subjects who underwent coronary angiography. In: *Diabetes care* 29 (4), S. 901–907.

Scholze-Stubenrecht, W.; Wermke, M. (Hg.) (2009): Duden - die deutsche Rechtschreibung. [das umfassende Standardwerk] auf der Grundlage der neuen amtlichen Rechtschreibregeln; Bibliographisches Institut & F. A. Brockhaus AG. 24., völlig neu bearb. und erw. Aufl., Mannheim: Dudenverl.

Schulte, H.; Cullen, P.; Assmann, G. (1999): Obesity, mortality and cardiovascular disease in the Munster Heart Study (PROCAM). In: *Atherosclerosis* 144 (1), S. 199–209.

Sidhu, D.; Naugler, C. (2012): Fasting time and lipid levels in a community-based population: a cross-sectional study. In: *Archives of internal medicine* 172 (22), S. 1707–1710. DOI: 10.1001/archinternmed.2012.3708.

Sluik, D.; Buijsse, B.; Muckelbauer, R.; Kaaks, R.; Teucher, B.; Johnsen, N. F. et al. (2012): Physical Activity and Mortality in Individuals With Diabetes Mellitus: A Prospective Study and Meta-analysis. In: *Archives of internal medicine* 172 (17), S. 1285–1295. DOI: 10.1001/archinternmed.2012.3130.

Statistisches Bundesamt (Hg.) (2015): Krankheitskosten. Online verfügbar unter <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Krankheitskosten/Krankheitskosten.html>, zuletzt geprüft am 12.10.2016.

Stefanick, M. L.; Mackey, S.; Sheehan, M.; Ellsworth, N.; Haskell, W. L.; Wood, P. D. (1998): Effects of diet and exercise in men and postmenopausal women with low levels of HDL cholesterol and high levels of LDL cholesterol. In: *N Engl J Med* 339 (1), S. 12–20. DOI: 10.1056/NEJM199807023390103.

Stelfox, H. T.; Ahmed, S. B.; Ribeiro, R. A.; Gettings, E. M.; Pomerantsev, E.; Schmidt, U. (2006): Hemodynamic monitoring in obese patients: the impact of body mass index on cardiac output and stroke volume. In: *Critical care medicine* 34 (4), S. 1243–1246. DOI: 10.1097/01.CCM.0000208358.27005.F4.

Ströhle, A.; Worm, N. (2012): Metabolisches Syndrom - Pathophysiologische Grundlagen und rationale Empfehlungen zur Ernährungstherapie. In: *Deutsche Apotheker Zeitung*, S. 50–66.

The Emerging Risk Factors Collaboration (2011): Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease. Collaborative analysis of 58 prospective studies. In: *The Lancet* 377 (9771), S. 1085–1095. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60105-0.

Unick, J. L.; Beavers, D.; Bond, D. S.; Clark, J. M.; Jakicic, J.- M.; Kitabchi, A. E. et al. (2013): The long-term effectiveness of a lifestyle intervention in severely obese individuals. In: *The American journal of medicine* 126 (3), 236-42, 242.e1-2. DOI: 10.1016/j.amjmed.2012.10.010.

WHO (2000): Obesity. Preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation. Geneva: World Health Organization (WHO technical report series, 894). Online verfügbar unter https://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/, zuletzt geprüft am 19.02.2016.

Wirth, A. (2013): Metabolisches Syndrom. In: Alfred Wirth und Hans Hauner (Hg.): Adipositas. Ätiologie, Folgekrankheiten, Diagnostik, Therapie. 4., vollst. überarb. und aktual. Aufl. Berlin: Springer, S. 178–182.

Wirth, A.; Hauner, H. (Hg.) (2013): Adipositas. Ätiologie, Folgekrankheiten, Diagnostik, Therapie. 4., vollst. überarb. und aktual. Aufl. Berlin: Springer. Online verfügbar unter <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-22855-1>, zuletzt geprüft am 25.02.2016.

Zhang, X.; Imperatore, G.; Thomas, W.; Cheng, Yi. J.; Lobelo, F.; Norris, K. et al. (2017): Effect of lifestyle interventions on glucose regulation among adults without impaired glucose tolerance or diabetes: A systematic review and meta-analysis. In: *Diabetes research and clinical practice* 123, S. 149–164. DOI: 10.1016/j.diabres.2016.11.020.

9.2. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Krankheitskosten 2008, Anteile nach Krankheitsklassen (Destalis 2008)	
Abbildung 2: Zusammensetzung Almased®	
Abbildung 3: Zeitlicher Ablauf der Studie.....	
Abbildung 4: Ernährungsschema der Meal-Replacement-Gruppe (Almased Wellness GmbH® 2017)	
Abbildung 5: Erhobene Laborparameter.....	
Abbildung 6: Entwicklung des Taillenumfangs in Meal-Replacement- und Lifestyle-Gruppe ...	
Abbildung 7: Entwicklung des Blutdrucks in Meal-Replacement- und Lifestyle-Gruppe	
Abbildung 8: Entwicklung der Triglyzeridwerte in Meal-Replacement- und Lifestyle-Gruppe	
Abbildung 9: Entwicklung der HDL-Werte in Meal-Replacement- und Lifestyle-Gruppe	
Abbildung 10: Entwicklung der Nüchtern-Blutzucker-Werte in Meal-Replacement- und Lifestyle-Gruppe	
Abbildung 11: Prävalenz der Diagnose Metabolisches Syndrom	
Abbildung 12: Häufigkeit der Anzahl der Faktoren des Metabolischen Syndroms zum Zeitpunkt V1	
Abbildung 13: Häufigkeit der Anzahl der Faktoren des Metabolischen Syndroms zum Zeitpunkt V2	
Abbildung 14: Häufigkeit der Anzahl der Faktoren des Metabolischen Syndroms zum Zeitpunkt V3	

9.3. TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Definition des metabolischen Syndroms nach Kriterien der AHA/NHLBI und der IDF (Wirth und Hauner 2013)	
Tabelle 2: KORA-Kollektiv (Rathmann et al. 2006)	
Tabelle 3: Inhaltsstoffe eines aus 50g Almased®-Pulver, 6g Pflanzenöl und 200g Wasser fertig zubereiteten Almased®-Shakes	
Tabelle 4: Klassifikation des Körpergewichts anhand des BMI (WHO 2000)	
Tabelle 5: Basischarakteristika des Gesamtkollektivs zu Studienbeginn	
Tabelle 6: Anthropometrische und metabolische Charakteristika des Meal-Replacement-Gruppe und Lifestyle-Gruppe zu Studienbeginn	
Tabelle 7: Geschlechterverteilung der Meal-Replacement- und der Lifestyle-Gruppe	
Tabelle 8: Entwicklung des Taillenumfangs	
Tabelle 9: Entwicklung des systolischen Blutdrucks	
Tabelle 10: Entwicklung des diastolischen Blutdrucks	
Tabelle 11: Entwicklung der Triglyzeride	
Tabelle 12: Entwicklung des HDL-Cholesterins	
Tabelle 13: Entwicklung der Nüchtern-Blutglukose	
Tabelle 14: Anthropometrische und metabolische Charakteristika der Meal-Replacement- und der Lifestyle-Gruppe zum Zeitpunkt V2.....	
Tabelle 15: Anthropometrische und metabolische Charakteristika der Meal-Replacement- und der Lifestyle-Gruppe zum Zeitpunkt V3	
Tabelle 16: Veränderungen der anthropometrischen und metabolischen Parameter zwischen den Zeitpunkten V1 und V2	
Tabelle 17: Veränderungen der anthropometrischen und metabolischen Parameter zwischen Den Zeitpunkten V1 und V3	
Tabelle 18: Prävalenz des Metabolischen Syndroms in Meal-Replacement- und Lifestyle-Gruppe	
Tabelle 19: Anzahl der Faktoren des MetS zu Studienbeginn, nach 6 Monaten und nach 1 Jahr	

DANKSAGUNG

Zunächst danke ich Herrn Univ.-Prof. Dr. Martin Halle für die Möglichkeit, meine Doktorarbeit an seinem Lehrstuhl für Präventive und Rehabilitative Sportmedizin am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München durchführen zu können.

Ebenso möchte ich Herrn Prof. Dr. Aloys Berg, dem die Leitung der ACOORH-Studie oblag, danken. Erst durch seine großzügige Zusage und Überlassung des Themas machte er mein Promotionsvorhaben überhaupt möglich.

Mein größter Dank gilt meinem Betreuer Herrn Priv.-Doz. Dr. Axel Preßler. Er gab mir auch als „externe“ Promovendin und trotz der Distanz von Ulm bzw. Memmingen nach München die Chance, mein Dissertationsvorhaben an der Technischen Universität München realisieren zu können. Dabei konnte ich mich zu jeder Zeit in unnachahmlicher Weise auf ihn verlassen. Er bewies nicht nur eine Engelsgeduld bei allen meinen noch so zahlreichen Fragen, sondern wusste auch in stets, jede noch so große Hürde zu meistern. Ohne seine einzigartige Unterstützung wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Weiterhin danke ich Frau Nina Schaller für ihren großartigen Einsatz bei der Betreuung der Studienteilnehmer, ihre bewundernswerte akkurate Arbeitsweise und ihr stets offenes Ohr für jede meiner Fragen.

Darüber hinaus danke ich allen Mitarbeitern der Studie am Zentrum für Prävention und Sportmedizin, insbesondere Frau Kathrin Hedler, die mich so geduldig eingearbeitet und in unnachahmlicher Weise bei der Erhebung der Daten unterstützt haben. Sie haben durch ihre Arbeit dieses Projekt überhaupt möglich gemacht.

Ebenfalls möchte ich allen Probanden der Studie für ihren bemerkenswerten Einsatz danken. Die freundlichen Gespräche und zum Teil sehr beeindruckende Erfolgsgeschichten waren eine Bereicherung, die ich nicht hätte missen wollen.

In diesem Zuge möchte ich auch der Almased Wellness GmbH® für ihre finanzielle Unterstützung der Studie und die Erlaubnis, Graphiken ihrer Homepage in meiner Arbeit verwenden zu dürfen, danken.

Mein Dank gilt auch Herrn Priv.-Doz. Dr. Johannes Scherr, dass er sich dazu bereit erklärt hat, als mein Mentor zu fungieren.

Des Weiteren bedanke ich mich bei Herrn Dr. Bernhard Haller. Mit seinem freundlichen telefonischen Rat und der Übermittlung seines Lehrmaterials gelang es Licht in so manches Dunkel meines statistischen Wissens zu bringen.

Ganz besonders bedanke ich mich bei meiner Familie, die mich über diese ganze Zeit immer in allem unterstützte. Die mitunter frühmorgendlichen Fahrdienste zum Bahnhof, damit ich rechtzeitig den Zug nach München erreichen konnte, waren dabei nur Teil einer großartigen Rückendeckung.

SELBSTSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt habe und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen entsprechend gekennzeichnet habe. Weder diese noch eine andere Dissertation wurde von mir an einer anderen Fakultät zum Zwecke der Promotion eingereicht.

Memmingen, den 06.07.2019