

Else-Kröner-Fresenius-Zentrum für Ernährungsmedizin der
Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. J. J. Hauner)

**Ernährungsverhalten während einer
Gewichtsreduktionstherapie mit Orlistat oder
Placebo**

Kristina Höhne

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

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. V. H. Schusdziarra
2. Univ.-Prof. Dr. J. J. Hauner

Die Dissertation wurde am 18.11.2003 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 04.02.2004 angenommen.

Meinen Eltern und David

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	1
1 Einleitung	6
2 Material und Methode	10
2.1 Patienten	10
2.2 Studiendesign und Ernährungsprotokolle	13
2.3 Datenanalyse	15
3 Resultate	18
3.1 Vergleich des absoluten und prozentualen Gewichtsverlustes .	19
3.1.1 Orlistat-Gruppe	19
3.1.2 Placebo-Gruppe	22
3.1.3 Orlistat- und Placebo-Gruppe	24
3.2 Vergleich der Untergruppen mit Gewichtsverlusten < 5 % . . .	24
3.2.1 Orlistat-Untergruppe	24
3.2.2 Placebo-Untergruppe	25
3.2.3 Orlistat- und Placebo-Untergruppe	26
3.3 Vergleich der Untergruppen mit Gewichtsverlusten von 5 % – 10 %	27
3.3.1 Orlistat-Untergruppe	27
3.3.2 Placebo-Untergruppe	27
3.3.3 Orlistat- und Placebo-Untergruppe	28
3.4 Vergleich der Untergruppen mit Gewichtsverlusten > 10 % . .	29
3.4.1 Orlistat-Untergruppe	29
3.4.2 Placebo-Untergruppe	29
3.4.3 Orlistat- und Placebo-Untergruppe	29
3.5 Zusammenfassung	30
3.6 Vergleich der täglichen Energiezufuhr	31
3.6.1 Orlistat-Gruppe	31
3.6.2 Placebo-Gruppe	31
3.6.3 Orlistat- und Placebo-Gruppe	32
3.7 Vergleich der täglichen Energie- und Nährstoffzufuhr	33

3.7.1	Orlistat-Untergruppen	33
3.7.1.1	Gewichtsverlust < 5 %	33
3.7.1.2	Gewichtsverlust 5 %–10 %	33
3.7.1.3	Gewichtsverlust > 10 %	35
3.7.1.4	Zusammenfassung	35
3.7.2	Placebo-Untergruppen	38
3.7.2.1	Gewichtsverlust < 5 %	38
3.7.2.2	Gewichtsverlust 5 %–10 %	38
3.7.2.3	Gewichtsverlust > 10 %	40
3.7.2.4	Zusammenfassung	42
3.7.3	Orlistat- und Placebo-Untergruppen	42
3.7.3.1	Gewichtsverlust < 5 %	42
3.7.3.2	Gewichtsverlust 5 %–10 %	42
3.7.3.3	Gewichtsverlust > 10 %	44
3.7.3.4	Zusammenfassung	44
3.8	Vergleich der kumulierten Energie- und Nährstoffzufuhr	44
3.8.1	Orlistat-Untergruppen	45
3.8.1.1	Gewichtsverlust < 5 %	45
3.8.1.2	Gewichtsverlust 5 %–10 %	45
3.8.1.3	Gewichtsverlust > 10 %	47
3.8.1.4	Zusammenfassung	47
3.8.2	Placebo-Untergruppen	48
3.8.2.1	Gewichtsverlust < 5 %	48
3.8.2.2	Gewichtsverlust 5 %–10 %	48
3.8.2.3	Gewichtsverlust > 10 %	50
3.8.2.4	Zusammenfassung	50
3.8.3	Orlistat- und Placebo-Untergruppen	51
3.8.3.1	Gewichtsverlust < 5 %	51
3.8.3.2	Gewichtsverlust 5 %–10 %	51
3.8.3.3	Gewichtsverlust > 10 %	51
3.8.3.4	Zusammenfassung	52
4	Allgemeine Diskussion	58
4.1	Zum Energiehaushalt des Körpers	58
4.1.1	Definitionen der Energiegrößen	58
4.1.2	Energiebedarf	59
4.1.3	Kontrolle der Energiebilanz	60
4.1.4	Zur Regulation der Nahrungsaufnahme	62
4.2	Die Nahrungsbestandteile und ihre Wirkung im Stoffwechsel	64
4.2.1	Kohlenhydrate	64
4.2.2	Ballaststoffe	65
4.2.3	Fette	67
4.2.4	Eiweiß (Proteine)	70
4.2.5	Vitamine	73

4.2.5.1	Fettlösliche Vitamine	74
4.2.5.2	Wasserlösliche Vitamine	81
4.2.6	Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt	90
4.2.6.1	Wasserhaushalt	90
4.2.6.2	Elektrolythaushalt	92
4.2.6.3	Säure-Basen-Haushalt	95
4.2.7	Mineralstoffe	96
4.2.7.1	Mengenelemente	96
4.2.7.2	Spurenelemente	97
4.2.8	Nichtnutritive Wirkstoffe (sekundäre Pflanzenstoffe / Phytochemicals)	102
4.3	Adipositas als Erkrankung des Stoffwechsels	104
4.3.1	Definition, Erfassung und Klassifikation	104
4.3.1.1	Definition	104
4.3.1.2	Erfassung	104
4.3.1.3	Klassifikation	106
4.3.2	Epidemiologie	106
4.3.3	Ätiologie und Pathogenese	107
4.3.4	Risikofaktor Adipositas, Komplikationen und Begleit- erkrankungen (Komorbiditäten)	109
4.3.5	Grundzüge einer Ernährungstherapie	110
5	Spezielle Diskussion	113
5.1	Orlistat- und Placebo-Gruppe	113
5.2	Untergruppen mit Gewichtsverlust < 5 %	114
5.3	Untergruppen mit Gewichtsverlust 5 %–10 %	116
5.4	Untergruppen mit Gewichtsverlust > 10 %	117
6	Zusammenfassung	119
	Dankvermerk	122
	Literaturverzeichnis	123

Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ADH	antidiuretisches Hormon
ANP	atriales natriuretisches Peptid
ATP	Adenosintriphosphat
BMI	Body Mass Index
CoA	Coenzym A
CRF	Corticotropin-Releasing-Factor
d	Tag
DEXA	Dual-Energy-X-Ray-Absorptiometry
DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EEG	Elektroenzephalogramm
g	Gramm
GABA	Gammaaminobuttersäure
GLP-1	Glucagon-like-Peptid-1
H₂O	Wasser
HPO₄²⁻	Phosphat
i. m.	intramuskulär
K⁺	Kalium
kcal	Kilokalorie
kg	Kilogramm
kJ	Kilojoule
l	Liter
LCT	Long Chain Triglycerides
MCT	Medium Chain Triglycerides
mg	Milligramm
μg	Mikrogramm
Na⁺	Natrium
NAD	Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid
NADP	Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat
RBP	retinolbindendes Protein
RNU	Ruhe-Nüchtern-Umsatz
SD	Standard Deviation

S. E. M.	Standard Error of Mean
STH	Somatotropes Hormon
UCP	Uncoupling Protein
WHO	World Health Organization
WHR	Waist-To-Hip-Ratio
ZNS	Zentralnervensystem

Kapitel 1

Einleitung

Die Ernährungsmedizin hat in den letzten Jahrzehnten viele Fortschritte gemacht. Mittlerweile ist bekannt, daß neben einer genetischen Prädisposition auch eine falsche Ernährung zahlreiche Krankheiten auslösen oder in ihren Verläufen negativ beeinflussen kann. Eine gesunde Ernährungsweise wiederum kann dabei helfen, bestehende Krankheiten wie z. B. einen arteriellen Hypertonus, eine Adipositas oder einen Diabetes mellitus mindestens zu bessern, wenn nicht sogar zu heilen [40, 82]. Bereits ein 5–10 %iger Gewichtsverlust führt zu einer Besserung der adipositasbedingten Risikofaktoren [40, 133, 162].

Um ernährungsbedingten Krankheiten vorzubeugen, empfiehlt sich eine gesunde Ernährung von Geburt an. Doch was ist unter gesunder Ernährung zu verstehen? Um sich gesund zu ernähren, ist nach den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung eine Mischkost zu wählen, die aus höchstens 20 % Eiweiß, 30 % Fett und über 50 % Kohlenhydraten bestehen sollte. Somit sollte die Grundlage unseres Essens auf Getreide und Getreideprodukten, viel Gemüse, Kartoffeln, Salat, frischem Obst und fettreduzierten Milchprodukten beruhen [23]. Aber nicht nur die Art, sondern auch die Menge der Nahrung ist entscheidend. Im Durchschnitt nehmen wir nämlich – gemessen am Tagesbedarf – zuviel Energie auf [82].

Andere Ernährungsvorschläge können regelmäßig der Boulevardpresse in Form von Diäten entnommen werden. Bei diesen Empfehlungen, die nicht selten in die Kategorien alternative Kostform oder Außenseiterdiät fallen,

handelt es sich meist um einseitige Kost, die von einer gesunden Ernährungsweise weit entfernt ist und zur Fehlernährung führen kann [85]. Diese hat in letzter Zeit stark zugenommen und kann sich in Übergewicht äußern [82]. In Deutschland zeichnet sich eine bisher unaufhaltbare, kontinuierliche Erhöhung der Anzahl adipöser Menschen im Jugend- und Erwachsenenalter sowie des Schweregrades der Adipositas ab, wie sie aus den USA bereits bekannt ist [175].

Trotz des steigenden Angebots an fett- und kalorienreduzierten Lebensmitteln ernähren sich viele zu fett- und kalorienreich. Gepaart mit einem zunehmenden Bewegungsmangel in der Bevölkerung, der eine Mitschuld am Aufwärtstrend der Adipositas trägt, kann so unter bestimmten Voraussetzungen eine Adipositas entstehen [37, 64, 131, 163].

Ist und bleibt ein Mensch adipös, häufen sich im Laufe der Zeit vielfach Begleiterkrankungen, sogenannte Komorbiditäten. Neben einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Karzinomen, eines Schlaf-Apnoe-Syndroms, einer Cholelithiasis und von subjektiven Störungen steht die Entstehung des metabolischen Syndroms im Vordergrund. Das metabolische Syndrom umfaßt die Adipositas, arterielle Hypertonie, Hyperlipoproteinämie, Hyperurikämie und den Diabetes mellitus Typ 2. Es ist gerade deshalb so erwähnenswert, weil es maßgeblich an der Entstehung der arteriosklerotischen Gefäßkrankheiten beteiligt ist, die im schlimmsten Fall zu Schlaganfall und Herzinfarkt führen [14]. Die hierfür zugrundeliegende, in ihrer Gesamtheit noch nicht vollständig erforschte Pathophysiologie wird in den Kapiteln der allgemeinen Diskussion dargestellt.

Die Bekämpfung und Vermeidung der Adipositas und damit im weiteren Sinne des metabolischen Syndroms mit seinen möglichen Folgekrankheiten durch Präventionsmaßnahmen ist eine wichtige Aufgabe. Zum einen, um die physische und psychische Gesundheit des Einzelnen zu bewahren, zum anderen, um die infolge der Adipositas entstehenden Kosten für das Gesundheitssystem zu dämpfen [4, 42, 59, 84]. Gerade hinsichtlich der aktuellen Diskussion zur Kostensenkung im Gesundheitswesen müßte der Prävention von Adipositas im Kindes- und Jugendalter mehr Beachtung geschenkt werden. Schließlich reichen mehr Bewegung und eine moderate Fettreduktion der Ernährung verbunden mit einer Steigerung an komplexen Kohlenhydraten

bei Kindern und Jugendlichen meist aus, um Übergewicht zu bekämpfen. Da viele Eltern – oft selbst adipös – für Kinder keine Vorbildfunktion bezüglich Ernährung ausüben können, muß so früh wie möglich der Kindergarten und die Schule auf diesem Sektor tätig werden. Es zeigt sich, daß es schon zu Schulzeiten schwierig ist, erlernte Eßgewohnheiten zu verändern [174].

Auf dem Markt sind sehr viele Gewichtsreduktionsprogramme zu finden, die unterschiedliche, sich zum Teil widersprechende Ansätze verfolgen. So wurden etwa Programme beschrieben, die ausschließlich durch eine Reduzierung des Nahrungsfetts oder durch die Kombination aus geringer Nahrungsfett- und beliebiger Kohlenhydratzufuhr sowie leichter körperlicher Aktivität und Veränderung der Eßgewohnheiten eine Gewichtsabnahme bewirken sollen [12, 13, 98]. Andererseits wurde gezeigt, daß ein übermäßiger Verzehr von Kohlenhydraten den Gewichtsverlust teilweise mindert [128]. Das Problem bei der Bekämpfung der Adipositas liegt jedoch im allgemeinen weniger in der Gewichtsreduktion als vielmehr in der anschließenden Gewichtserhaltung. Viele Programme führen zu starken Gewichtsverlusten mit häufig leider nur kurzfristigem Erfolg. Bis heute gibt es kein Konzept, welches es schafft, einer möglichst großen Zahl adipöser Menschen auf Dauer zum Normalgewicht zu verhelfen [11, 153]. Es liegt am Willen eines jeden Einzelnen, ob eine möglichst lebenslange Gewichtserhaltung nach erfolgter Gewichtsreduktion erreicht wird. Sicher ist, daß sich dieser Erfolg nur einstellen kann, wenn die Eßgewohnheiten langfristig verändert werden, eine hypokalorische Diät eingehalten und regelmäßig Sport betrieben wird.

Aus dieser Erkenntnis heraus wurde begonnen, ernährungsphysiologische Zusammenhänge zu erforschen und Wirkstoffe zu entwickeln, die die Gewichtsreduktion und -erhaltung zusätzlich unterstützen sollen [3, 69, 134, 149].

Orlistat, ein kaum resorbierbarer ($< 1\%$) [172] Lipasehemmer, ist ein Beispiel für einen dieser Wirkstoffe. Orlistat führt zur Ausscheidung von einem Drittel des täglich aufgenommenen Fettes, wenn drei Tabletten à 120 mg/d eingenommen werden (1 Tablette pro Hauptmahlzeit) [173]. Neben einer stärkeren Gewichtsabnahme führt Orlistat in Kombination mit einer leicht hypokalorischen Diät zu einer Besserung bestehender Komorbiditäten wie z. B. des Diabetes mellitus Typ 2 und der Hyperlipidämie [34, 33, 134].

Nebenwirkungen zeigten sich insbesondere bei hoher Fettzufuhr in einer Steatorrhoe und abdominellen Beschwerden. Hierbei darf der verhaltenstherapeutische Aspekt nicht vergessen werden – je höher der Fettkonsum, desto stärker die Steatorrhoe und geringer die Lebensqualität [83].

In allen bisherigen Studien war Orlistat überzeugend, doch ungefähr 30% der teilnehmenden Patienten konnten nicht mehr als 5% an Gewicht verlieren [18, 36, 56, 61, 62, 65, 134, 149]. Diese Tatsache ließe sich durch ein während der Medikamenteneinnahme verändertes Eßverhalten erklären. In dieser Arbeit soll nun das Eßverhalten von Orlistat-Patienten analysiert und dem einer Placebo-Kontrollgruppe gegenübergestellt werden. Die hierfür notwendigen Daten wurden durch die Auswertung einer 18monatigen Gewichtsreduktionsstudie, in der die Wirksamkeit von Orlistat untersucht wurde, gewonnen.

Kapitel 2

Material und Methode

2.1 Patienten

Insgesamt partizipierten an der Studie 69 Zentren in ganz Deutschland, die sich aus 55 niedergelassenen Ärzten, Allgemeinärzten sowie Internisten, und 14 Krankenhäusern zusammensetzten. Diese Ärzte wählten Patienten aus, die folgende Voraussetzungen erfüllen mußten, um an der Studie teilnehmen zu können.

Es mußte sich um adipöse Männer und Frauen, mit einem BMI ≥ 30 und $\leq 40 \text{ kg/m}^2$ zum Zeitpunkt der Visite 1 (-4. Woche; Placebo-Run-In-Phase) handeln, die ≥ 18 und ≤ 70 Jahre alt waren. Hinzu kam, daß die Patienten sich mit einer hypokalorischen Diät über 72 Wochen einverstanden erklären mußten, und es gewohnt sein mußten, mindestens drei Hauptmahlzeiten pro Tag zu sich zu nehmen. Außerdem mußten die Patienten bereit sein, an der Studie teilzunehmen, sich an die Studienbedingungen zu halten, eine schriftliche Einverständniserklärung nach erfolgter Aufklärung zu unterzeichnen und den Datenschutzbestimmungen zuzustimmen. Die obengenannten Voraussetzungen wurden von allen Patienten akzeptiert. Letztlich wurden nur Patienten randomisiert, die bei Visite 3 (0. Woche; Beginn der Behandlungsphase) ein niedrigeres oder gleich hohes Gewicht hatten wie bei Visite 1.

Die Ausschlußkriterien sind nachfolgend aufgelistet:

- in der Vorgeschichte oder zu Studienbeginn bestehende bedeutsame renale, hepatische und gastrointestinale Erkrankungen
- Myokardinfarkte, die innerhalb des letzten Jahres vor Studienbeginn aufgetreten sind
- instabile Angina pectoris
- endokrine Erkrankungen mit Ausnahme eines nicht-medikamentös behandelten Diabetes mellitus Typ 2
- schwere akute sowie chronische Erkrankungen (z. B. AIDS, Tumorerkrankungen, Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III–IV, maligne Hypertension), die die Resorption, den Metabolismus oder die Ausscheidung des zu untersuchenden Wirkstoffes beeinflussen und somit die Abschätzung der Auswirkungen des Medikamentes auf den Gesundheitszustand des Patienten oder auf das Ergebnis der Studie erschweren könnten
- Medikamente, die einen starken Einfluß auf das Körpergewicht haben
- Patienten mit einem pathologischen Eßverhalten (z. B. Bulimie)
- Patienten mit Gewichtsverlusten > 4 kg innerhalb von drei Monaten
- Patienten, die bis zu vier Wochen vor Start der Placebo-Run-In-Phase eine Diät durchgeführt haben
- Medikamente (bspw. Antidepressiva, Schilddrüsenhormone und Substanzen, die die Verdauung und Resorption verhindern) mit einem entscheidenden Einfluß auf das Körpergewicht, die zum ersten Mal verschrieben oder innerhalb von sechs Monaten vor Beginn der Studie abgesetzt worden waren. Ebengenanntes Ausschlußkriterium galt nicht für Patienten, die seit mindestens sechs Monaten ein zur Strumaphylaxe verordnetes Medikament mit gleichbleibender Dosis einnahmen oder Schilddrüsenhormone nach Strumektomie substituierten und zu Beginn der Studie euthyreot waren.

- Patienten, die seit weniger als vier Wochen vor Studienbeginn unter oraler β -Blocker- oder Diuretikatherapie standen
- Patienten, die sich einer operativen Therapie der Adipositas unterzogen hatten
- Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Orlistat
- Patienten mit Überempfindlichkeiten oder allergischen Reaktionen in der Vorgeschichte, die die Beurteilung des zu untersuchenden Medikaments hätten beeinträchtigen können
- Patienten, die in der Vorgeschichte oder zu Studienbeginn einen Medikamenten-, Drogen- oder Alkoholmißbrauch betrieben hatten
- Patienten, die gesetzlich nur beschränkt zurechnungsfähig oder unzurechnungsfähig waren
- Patienten, die infolge Amts- oder Gerichtsbeschlusses einer Betreuung unterlagen
- Patienten, die psychisch krank waren oder sich in einem geistigen Zustand befanden, der die Fähigkeit des Patienten, die Studienbedingungen zu verstehen, an der Studie teilzunehmen oder eine schriftliche Einverständniserklärung abzugeben, beeinträchtigt hätte
- Patienten, die nicht oder nur zum Teil imstande waren, Sprache und Schrift zu beherrschen
- Patienten, die zu Studienbeginn oder in den letzten 12 Wochen vor Studienbeginn an einer anderen klinischen Studie teilgenommen hatten
- Patienten, die innerhalb von 12 Wochen vor Studienbeginn ein neues, in klinischer Erprobung befindliches Medikament eingenommen hatten
- stillende, schwangere oder gebärfähige Frauen ohne Verwendung zuverlässiger Verhütungsmaßnahmen

- Patienten, die bereits an dieser Studie teilgenommen hatten
- an dieser Studie mitarbeitende Prüfärzte.

Die Studiendurchführung erfolgte in Übereinstimmung mit der „Declaration of Helsinki“. Alle Ethikkommissionen (Bayerische Landesärztekammer, Landesärztekammer Baden-Württemberg, Ärztekammer Berlin, Landesärztekammer Brandenburg, Ärztekammer Hamburg, Landesärztekammer Hessen, Ärztekammer Mecklenburg-Vorpommern, Landesärztekammer Niedersachsen, Ärztekammer Nordrhein, Landesärztekammer Rheinland-Pfalz, Ärztekammer Saarland, Ärztekammer Schleswig-Holstein, Ärztekammer Westfalen-Lippe, Universität Ulm, Freie Universität Berlin, Otto von Guericke-Universität Magdeburg), die für die Prüfärzte verantwortlich waren, genehmigten die Studie.

2.2 Studiendesign und Ernährungsprotokolle

Es handelte sich um eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte und in Parallelgruppen verlaufende 18-monatige Studie in Phase III b, die vom 30.06.1998 bis 21.06.2000 dauerte. Erstes Ziel war es, die Wirksamkeit von Orlistat bezüglich Gewichtsreduktion im Zeitraum von 18 Monaten in Verbindung mit einer hypokalorischen Diät gegenüber einer Placebo-Gruppe zu ermitteln. Die Diät wurde schrittweise entsprechend der durch den Gewichtsverlust bedingten Veränderung des Grundumsatzes angepaßt. Weiterhin galt es, die Wirksamkeit von Orlistat (3 x 120 mg/d) hinsichtlich der Gewichtserhaltung im Vergleich mit der Placebo-Gruppe zu untersuchen, sobald eine hypokalorische Diät verordnet war und die Verträglichkeit sowie Sicherheit von Orlistat über den Zeitraum von 18 Monaten zu analysieren. Außerdem wurde die Compliance der Patienten erläutert und die Lebensqualität beurteilt. Die 76 Wochen dauernde Studie wurde in zwei Phasen unterteilt: In den ersten vier Wochen erfolgte die Placebo-Run-In-Phase (-4. bis zur 0. Woche), in der alle Patienten dreimal täglich eine Placebokapsel zu den Hauptmahlzeiten einnehmen mußten. Danach schloß sich eine doppelblinde Behandlungsphase über 72 Wochen an. Zuvor wurden die Patienten zufällig mittels zentraler Randomisierung in die Orlistat-

Gruppe oder Placebo-Gruppe eingeteilt. Die Patienten wurden dazu angehalten, täglich drei Kapseln (Orlistat oder Placebo je nach Gruppe) – zu den drei Hauptmahlzeiten jeweils eine – einzunehmen. Im Verlauf der Studie mußten 22 Visiten absolviert werden. Bei jeder Visite wurden das Körpergewicht, der Body Mass Index (BMI) und der Taille-Hüft-Quotient (WHR) ermittelt. Zugleich wurden Blutdruck und Puls gemessen sowie unerwünschte Wirkungen und Begleitmedikation dokumentiert. Wichtige Laborparameter wurden während der Studie fünfmal und die Elastase im Fäzes dreimal bestimmt. Die Energiemenge der Diät errechnete sich aus dem geschätzten Grundumsatz des Patienten, der zur Abschätzung des täglichen Energiebedarfs mit 1,3 multipliziert wurde [71]. Von diesem Ergebnis ausgehend wurden 600 kcal/d substrahiert, um eine leichte hypokalorische Diät zu erhalten. Ausgehend von der Tatsache, daß der Grundumsatz eines Patienten mit einer Gewichtsreduktion abnimmt, wurde die hypokalorische Diät nach dem 6., 9. und 12. Monat entsprechend angepaßt [119]. Dabei sollte der Fettanteil nicht mehr als 30 % der aufgenommenen Energie ausmachen.

Die zu untersuchenden Medikamente wurden als Kapseln zur Verfügung gestellt. Die Orlistat- und Placebo-Kapseln konnten durch ihr Aussehen, ihren Geruch und Geschmack nicht voneinander unterschieden werden. Jeder Prüfarzt erhielt für jeden randomisierten und an der Studie teilnehmendem Patienten einen versiegelten, kodierten Umschlag, der in Notfällen geöffnet werden durfte, um den Gesundheitszustand des Patienten – z. B. bei schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen – durch Kenntnis der während der Studie eingenommenen Medikamente in den Griff zu kriegen. Jeder Umschlag enthielt genaue Angaben über die Behandlung des Patienten. Außer einem Umschlag, der durch einen Prüfarzt wegen eines Notfalls geöffnet werden mußte, wurden alle Umschläge nach Beendigung der Studie ungeöffnet wieder zurückgegeben.

Orlistat ist ein nicht-resorbierbarer Wirkstoff, der die Aktivität der Pankreaslipase potent, selektiv und im Grunde irreversibel hemmt. Diese Lipase ist erforderlich für die Hydrolyse der Triglyzeride und für die nachfolgende Resorption der freien Fettsäuren und Monoglyzeride. Durch die Inhibierung der Pankreaslipasenaktivität mittels Orlistat wird die Verdauung und Resorption von bis zu 30 % des aufgenommenen Fettes verhindert. Da eine

übermäßige Zufuhr von Nahrungsfett einen bedeutenden Faktor für die Entwicklung der Adipositas darstellt, spielt die Beschränkung der Fettersorption in der Behandlung der Adipositas eine Schlüsselrolle. Der zu untersuchende Wirkstoff wurde in Form von türkischhellblauen Kapseln, die entweder jeweils 120 mg Orlistat oder Placebo enthielten, bereitgestellt. Veränderungen der Dosierung waren während der Studie nicht erlaubt.

Alle Studienteilnehmer füllten in der -4., -2., 0., 12., 24., 36., 48. und 64. Woche ein Ernährungsprotokoll über jeweils vier Tage aus, wobei mindestens ein Wochenendtag enthalten sein mußte, um ein etwaiges unterschiedliches Ernährungsverhalten zu erfassen. Alle Patienten waren über eine Screening-Nummer und eine Medikamentennummer identifiziert, die auf den Ernährungsprotokollen notiert wurden. Dieser Randomisierungscode wurde erst für biometrische Analysen freigegeben, nachdem alle Daten eingegeben und bereinigt worden waren.

Nach Abschluß der vierwöchigen Placebo-Run-In-Phase sollten mindestens 540 Patienten randomisiert werden. Ausgegangen von einer zirka 40%igen Patienten-Ausfallrate hätten insgesamt 324 Patienten, jeweils 162 Patienten in der Orlistat- und Placebo-Gruppe, bezüglich der Wirksamkeit des Wirkstoffes ausgewertet werden können. Die Gesamtzahl der in die Studie eingeschlossenen und randomisierten Patienten betrug letztlich 552, nachdem 8 Patienten wegen fehlender Compliance ausgeschlossen worden waren. Die Ernährungsprotokolle von 472 Patienten, 85,5 % der 552 Patienten, wurden in das Computerprogramm „Prodi 4.5/02 expert“ (Kluthe, Freiburg, Deutschland) eingegeben.

2.3 Datenanalyse

Voraussetzung für die Datenanalyse war, daß alle Patienten die Studie beenden. Alle Daten sind als Mittelwerte \pm S. E. M. angegeben. In die Auswertung kamen insgesamt 260 Patienten, davon gehörten 140 Patienten der Orlistat-Gruppe und 120 Patienten der Placebo-Gruppe an. Bedingung war, daß die Patienten an mindestens sieben Visiten einschließlich der 13. Visite anwesend waren. Ausnahme war in jeder Gruppe jeweils ein Patient, der nur an vier Visiten teilnahm. Beide Gruppen – Orlistat und Placebo – wurden in

Untergruppen jeweils nach der Höhe ihres prozentualen Gewichtsverlustes über den Untersuchungszeitraum von 76 Wochen inklusive der Placebo-Run-In-Phase eingeteilt. Dadurch ergaben sich jeweils drei Untergruppen mit einem Gewichtsverlust von $< 5\%$, $> 5\%$ und $< 10\%$ und $> 10\%$, die entsprechend ihres Gewichtsverlaufs im gesamten, innerhalb der Gruppen und zwischen den Gruppen, der täglichen Zufuhr von Energie, Fett, Kohlenhydraten und Eiweiß sowie der kumulierten Zufuhr innerhalb und zwischen den Gruppen verglichen wurden. Alle Ergebnisse wurden statistisch belegt. Für die statistische Auswertung wurde die Varianzanalyse von der 0. Woche (Beginn der Behandlungsphase) bis zur 72. Woche durchgeführt. Vor jeder Varianzanalyse wurde der Levene-Test angewendet. Hiermit wird getestet, ob die Voraussetzung der Varianzhomogenität in der Stichprobe gegeben ist. Es wurde gezeigt, daß von Varianzhomogenität auszugehen ist. Die Nullhypothese $P > 0,05$ konnte angenommen werden. Werte mit $P < 0,001$ wurden als höchst signifikant, Werte mit $P < 0,05$ als signifikant und Werte mit $P > 0,05$ als nicht signifikant bewertet. Zur Beurteilung der Signifikanz im Hinblick auf den absoluten und prozentualen Gewichtsverlust des Orlistat- und Placebo-Gesamtkollektivs wurde der t-Test für eine Stichprobe durchgeführt. Das P-Niveau für den absoluten und prozentualen Gewichtsverlust zwischen dem Orlistat- und Placebo-Gesamtkollektiv wurde mit Hilfe des t-Testes für unabhängige Stichproben berechnet. Weiterhin wurde das P-Niveau für den absoluten und prozentualen Gewichtsverlust zwischen den 3 Orlistat-Untergruppen und zwischen den 3 Placebo-Untergruppen anhand der Varianzanalyse ermittelt. Darüber hinaus bestand Interesse, welches P-Niveau sich in bezug auf den absoluten und prozentualen Gewichtsverlust innerhalb der jeweils 3 Untergruppen ergab. Hierfür kam der t-Test für eine Stichprobe zum Einsatz. Zum Schluß wurde das P-Niveau für den absoluten und prozentualen Gewichtsverlust zwischen den 6 Untergruppen mittels der Varianzanalyse untersucht. Zur Berechnung der kumulierten Zufuhr wurde ein Basiswert aus den Mittelwerten der jeweiligen Parameter der -4. und -2. Woche (Placebo-Run-In-Phase) gebildet. Dieser Basiswert (0. Woche) entsprach der angenommenen Zufuhr der verschiedenen Parameter vor Beginn der Behandlungsphase. Zu Beginn der Behandlungsphase (0. Woche) konnte sich definitionsgemäß noch keine Nährstoff- und Energiemenge ange-

sammelt haben. Um die kumulierte Zufuhr dieser Mengen für die 12. Woche zu ermitteln, wurde der jeweilige Mittelwert der 0. Woche vom Basiswert subtrahiert und anschließend mit der Anzahl der Tage von der 0. bis zur 12. Woche (= 84 Tage) multipliziert. Im folgenden wurde bis zur 72. Woche so weiter verfahren und jeweils die errechnete bisherige kumulierte Zufuhr addiert. Auf diese Art und Weise ergaben sich die Werte für die kumulierte Zufuhr von Energie, Kohlenhydraten, Fett und Eiweiß der jeweiligen Orlistat- und Placebo-Untergruppen. Nachfolgend werden die Resultate der Studie dargestellt.

Kapitel 3

Resultate

Bei Betrachtung der demographischen Daten (siehe Tabelle 3.1 und 3.2) fielen zunächst keine wesentlichen Unterschiede auf. Die Anzahl der Frauen war in der Orlistat- und Placebo-Gruppe deutlich höher als die der Männer. Bezüglich der Untergruppen gab es keine geschlechtsspezifischen Unterschiede. Das durchschnittliche Alter der Teilnehmer lag bei 49 Jahren und der BMI bei $35,1 \text{ kg/m}^2$. Das Startgewicht bewegte sich im Mittel bei $99,5 \text{ kg}$, wobei die Orlistat-Gruppe $1,5 \text{ kg}$ mehr wog. Dennoch ist den Histogrammen zu entnehmen, daß 54% der Placebo-Patienten in die Untergruppe mit einem Gewichtsverlust $< 5\%$ fielen. In den Untergruppen mit höheren Gewichtsverlusten fanden sich weit weniger Placebo-Patienten ein. 30% der Placebo-Patienten landeten in der Untergruppe mit einem Gewichtsverlust von $5\% - 10\%$.

	< 5 %	5 % – 10 %	> 10 %	gesamt
Anzahl	65	36	19	120
Geschlecht (m/w)	23 / 42	8 / 28	5 / 14	36 / 84
Alter	$49,1 \pm 13,19$	$51,2 \pm 8,06$	$44,2 \pm 11,70$	$48,9 \pm 11,77$
Gewicht Woche -4	$100,9 \pm 13,64$	$95,0 \pm 12,55$	$98,7 \pm 13,16$	$98,7 \pm 13,39$
Gewicht Woche 0	$98,8 \pm 13,16$	$92,1 \pm 12,03$	$95,0 \pm 12,99$	$96,2 \pm 13,05$
Gewicht Woche 72	$100,0 \pm 13,58$	$88,2 \pm 11,27$	$83,7 \pm 13,52$	$93,9 \pm 14,52$
Größe (m)	$1,69 \pm 0,09$	$1,66 \pm 0,07$	$1,69 \pm 0,08$	$1,68 \pm 0,09$
BMI	$35,3 \pm 2,89$	$34,4 \pm 2,95$	$34,5 \pm 3,12$	$34,9 \pm 2,95$
Gewichtsverlust (kg)	0,85	6,76	14,99	4,86
Gewichtsverlust (%)	0,84 %	7,12 %	15,18 %	4,92 %

Tab. 3.1: Demographische Daten der Placebo-Gruppe

	< 5 %	5 % – 10 %	> 10 %	gesamt
Anzahl	38	43	59	140
Geschlecht (m/w)	5 / 33	14 / 29	10 / 49	29 / 111
Alter	49,3 ± 12,96	49,5 ± 9,60	48,8 ± 11,40	49,2 ± 11,26
Gewicht Woche -4	97,1 ± 13,82	103,8 ± 15,61	99,6 ± 13,84	100,2 ± 14,53
Gewicht Woche 0	95,4 ± 13,73	101,5 ± 15,32	96,5 ± 13,61	97,7 ± 14,32
Gewicht Woche 72	95,8 ± 14,38	96,3 ± 14,66	85,7 ± 12,57	91,7 ± 14,56
Größe (m)	1,66 ± 0,09	1,71 ± 0,09	1,68 ± 0,08	1,68 ± 0,09
BMI	35,3 ± 2,76	35,2 ± 2,99	35,3 ± 2,96	35,3 ± 2,90
Gewichtsverlust (kg)	1,30	7,53	13,82	8,49
Gewichtsverlust (%)	1,34 %	7,25 %	13,88 %	8,47 %

Tab. 3.2: Demographische Daten der Orlistat-Gruppe

Nur 16 % aller Placebo-Patienten nahmen mehr als 10 % ab. Dagegen zeigte sich in der Orlistat-Gruppe ein gegenteiliger Trend. Die meisten Orlistat-Patienten, 42 %, konnten mehr als 10 % an Gewicht verlieren, während 31 % zwischen 5 % und 10 % und 27 % unter 5 % Gewicht abnahmen. Die Varianzanalyse führte zunächst zu dem Ergebnis, daß der Wirkstoff Orlistat einen signifikanten Einfluß ($P < 0,001$) auf die Höhe des Gewichtsverlustes hat. Die Energiemenge und die Makronährstoffe wie Fett, Kohlenhydrate und Eiweiß, die einzeln einer Varianzanalyse unterzogen worden sind, waren nicht signifikant ($P > 0,05$) für die Gewichtsabnahme.

3.1 Vergleich des absoluten und prozentualen Gewichtsverlustes

3.1.1 Orlistat-Gruppe

Der Gewichtsverlauf der 140 Patienten, unter denen sich 3,8mal mehr Frauen als Männer befanden, zeigte über den gesamten Beobachtungszeitraum einen kontinuierlichen Gewichtsverlust, der am Ende 8,5 % betrug. Dieser Wert entspricht einem Gewichtsverlust von 8,5 kg bei einem Ausgangsgewicht (-4. Woche) von $100,2 \pm 14,5$ kg und einem Endgewicht (72. Woche) von $91,7 \pm 14,6$ kg. In der Placebo-Run-In-Phase konnte bereits das Gewicht von $100,2 \pm 14,5$ kg auf $97,7 \pm 14,3$ kg (0. Woche) reduziert werden, was einem Gewichtsverlust von 2,5 kg entspricht. Zwischen der Placebo-Run-In-Phase und dem Studienende kam es lediglich zu minimalen Gewichtsschwan-

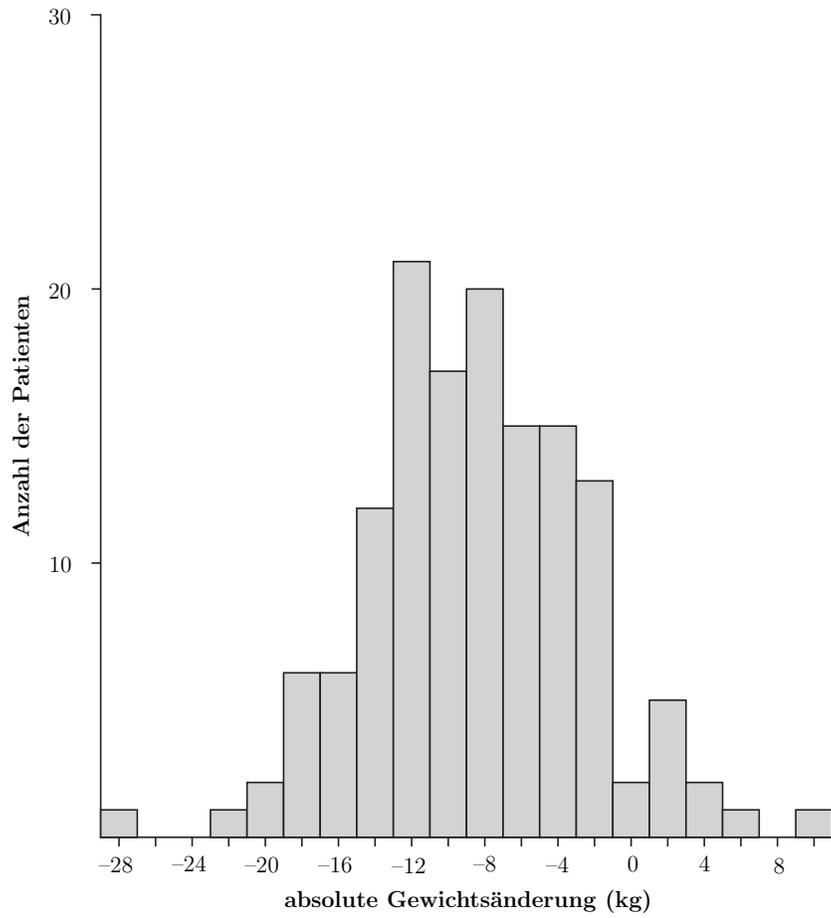


Abb. 3.1: Verteilung der Orlistat-Patienten hinsichtlich der absoluten Gewichtsänderung (kg) nach 76 Wochen (n=140)

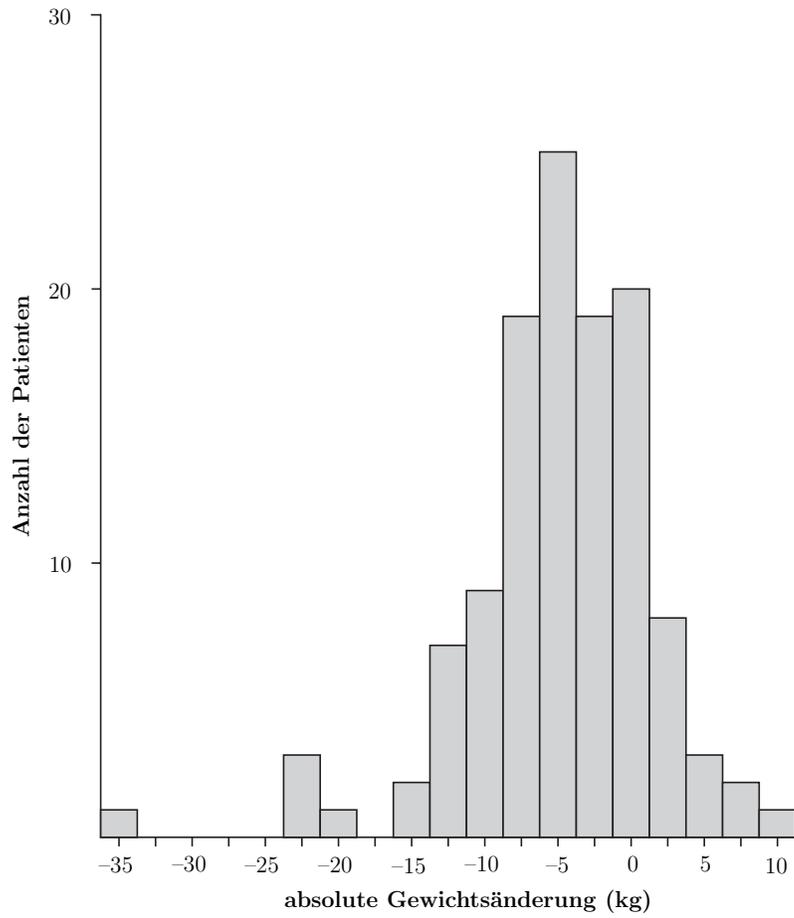


Abb. 3.2: Verteilung der Placebo-Patienten hinsichtlich der absoluten Gewichtsänderung (kg) nach 76 Wochen (n=120)

kungen. So ergab sich bis zur 40. Woche ein Gewichtsverlust von 8,6 %, der sich bis zur 44. Woche auf 8,5 % belief, im folgenden aber auf 8,9 % anstieg (48. Woche). Der in der 48. Woche zu verzeichnende Gewichtsverlust

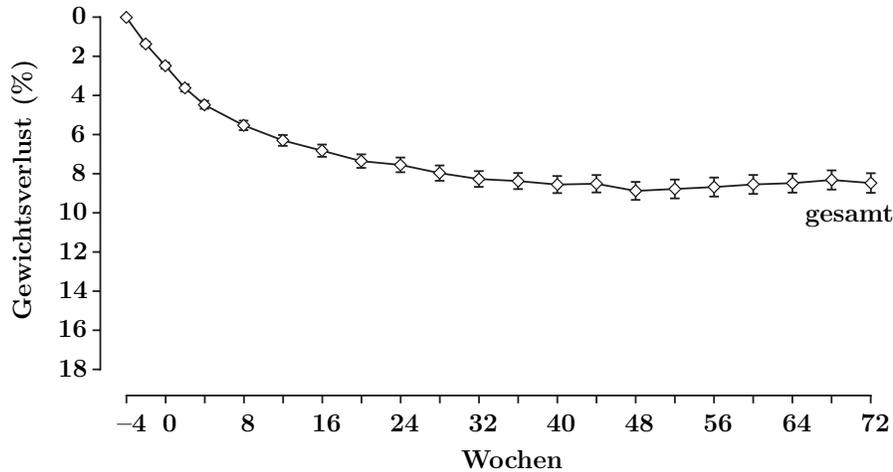


Abb. 3.3: Durchschnittlicher prozentualer Gewichtsverlust der Orlistat-Gruppe (Mittelwert \pm S. E. M., n=140)

von 8,9 % – 8,9 kg entsprechend – gibt den maximal erreichten Gewichtsverlust des Orlistat-Gesamtkollektivs über den gesamten Zeitraum wieder. Von der 48. Woche bis einschließlich der 68. Woche nahmen die Patienten des Orlistat-Gesamtkollektivs wieder leicht an Gewicht zu, so daß sich Gewichtsverluste von 8,8 % in der 52. Woche, 8,7 % in der 56. Woche, 8,5 % in der 60. und 64. Woche sowie 8,3 % in der 68. Woche ergeben. In der 72. Woche konnte das Gewicht wieder reduziert werden. Die Orlistat-Gruppe nahm im Zeitraum von der 0. Woche bis zur 72. Woche sowohl absolut – im Mittel 6,0 kg – als auch prozentual – im Mittel 6,1 % – an Gewicht ab. Beide Werte sind gemäß t-Test für eine Stichprobe signifikant ($P < 0,001$). Der Gewichtsverlust von Beginn bis Ende der Studie betrug 8,5 %, d. h. 8,5 kg.

3.1.2 Placebo-Gruppe

Der Gewichtsverlauf der 120 Patienten, die sich aus 2,3mal mehr Frauen als Männern zusammensetzten, verhielt sich im Studienzeitraum leicht schwankend, dennoch folgte die Gewichtskurve insgesamt einem Abwärtstrend, so

daß am Ende der Studie ein Gewichtsverlust von 4,9 % bzw. 4,8 kg bei einem Startgewicht von $98,7 \pm 13,4$ kg und einem Endgewicht von $93,9 \pm 14,5$ kg verzeichnet werden konnte. Während der Placebo-Run-In-Phase konnten die

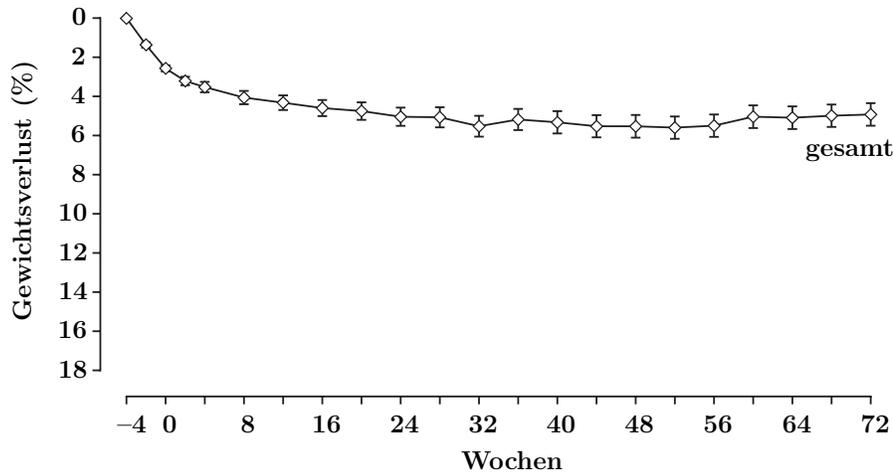


Abb. 3.4: Durchschnittlicher prozentualer Gewichtsverlust der Placebo-Gruppe (Mittelwert \pm S. E. M., n=120)

Patienten 2,5 kg abnehmen. Bis einschließlich der 32. Woche kann ein stetiger Gewichtsverlust beschrieben werden, der in der 32. Woche 5,5 % bzw. 5,4 kg betrug. Ab der 32. Woche ist eine Gewichtszunahme festzustellen; in der 36. Woche ergab sich ein Gewichtsverlust von 5,2 % bzw. 5,1 kg, der sich in der 40. Woche auf 5,3 % bzw. 5,2 kg leicht steigerte. Nach weiter steigenden Gewichtsverlusten wird in der 52. Woche der maximale, während der Studie gemessene Gewichtsverlust von 5,6 % erreicht, was 5,5 kg entspricht. Von der 52. Woche bis einschließlich zur 72. Woche nahm das Placebo-Gesamtkollektiv wieder an Gewicht zu (Gewichtsverluste von 5,5 % bzw. 5,4 kg in der 56. Woche, 5,0 % bzw. 4,9 kg in der 60. sowie 68. Woche und 4,9 % bzw. 4,8 kg in der 72. Woche) mit Ausnahme der 64. Woche (Gewichtsverlust von 5,1 % bzw. 5,0 kg). Die Berechnung des P-Niveaus erfolgte von der 0. bis zur 72. Woche mit Hilfe des t-Tests für eine Stichprobe und ergab für den absoluten (im Mittel 2,3 kg) und prozentualen (im Mittel 2,3 %) Gewichtsverlust ein signifikantes Ergebnis ($P < 0,001$).

3.1.3 Orlistat- und Placebo-Gruppe

In beiden Gruppen war die Zahl der Frauen deutlich höher als die der Männer, wobei in der Placebo-Untergruppe anteilig mehr Männer waren. Es ist festzustellen, daß der am Ende der Studie erreichte Gewichtsverlust in der Orlistat-Gruppe höher ausfiel als in der Placebo-Gruppe (8,5 % bzw. 8,5 kg Gewichtsverlust bei der Orlistat-Gruppe vs. Placebo-Gruppe mit einem Gewichtsverlust von 4,9 % bzw. 4,8 kg). In beiden Gruppen zeigte die Gewichtskurve über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg einen negativen Verlauf, wobei die Placebo-Gruppe häufiger leichte Gewichtsschwankungen zeigte als die Orlistat-Gruppe. Innerhalb der Placebo-Run-In-Phase war der Gewichtsverlust beider Kollektive identisch. Erst nach der Placebo-Run-In-Phase ist im Vergleich zur Placebo-Gruppe eine sehr viel stärkere und auch schnellere Gewichtsabnahme der Orlistat-Gruppe zu erkennen. Im Untersuchungszeitraum nach der Placebo-Run-In-Phase erreichte die Placebo-Gruppe nie so hohe Gewichtsverluste wie die Orlistat-Gruppe. Bei Betrachtung des Behandlungszeitraumes (0. bis 72. Woche) konnte laut t-Test für unabhängige Stichproben ein signifikanter Unterschied in der absoluten (Orlistat-Gruppe 6,0 kg vs. Placebo-Gruppe 2,3 kg) und prozentualen (Orlistat-Gruppe 6,1 % vs. Placebo-Gruppe 2,3 %) Gewichtsabnahme ($P < 0,001$) zwischen dem Orlistat- und Placebo-Gesamtkollektiv festgestellt werden.

3.2 Vergleich der Untergruppen mit Gewichtsverlusten $< 5\%$

3.2.1 Orlistat-Untergruppe

Bis einschließlich der 12. Woche nahmen die 38 Patienten kontinuierlich an Gewicht ab; in der 12. Woche betrug der Gewichtsverlust 3,8 % bzw. 3,7 kg bei einem Ausgangsgewicht von $97,1 \pm 13,8$ kg (-4. Woche) und einem Endgewicht von $95,8 \pm 14,4$ kg (72. Woche). Der o. g. Wert entsprach zugleich dem maximalen Gewichtsverlust in dieser Orlistat-Untergruppe. Von der 12. Woche bis einschließlich der 28. Woche zeigte der Gewichtsverlauf ein regelrechtes Auf und Ab (Gewichtsverlust in der 16. Woche: 3,6 % bzw.

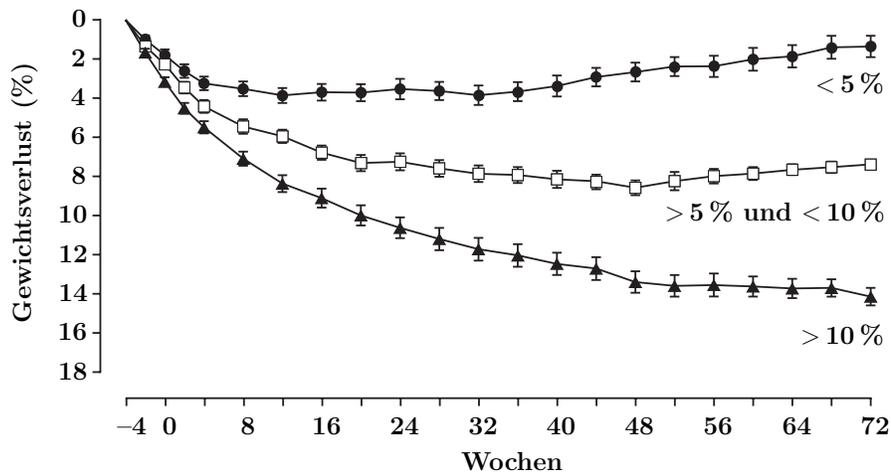


Abb. 3.5: Durchschnittlicher prozentualer Gewichtsverlust der drei Orlistat-Untergruppen (Mittelwert \pm S. E. M.; Untergruppe < 5 %, n=38; Untergruppe > 5 % und < 10 %, n=43; Untergruppe > 10 %, n=59)

3,5 kg, in der 20. Woche: 3,7 % bzw. 3,6 kg, in der 24. Woche: 3,5 % bzw. 3,4 kg und in der 28. Woche: 3,6 % bzw. 3,5 kg). Mit einem Gewichtsverlust von 3,8 % bzw. 3,7 kg in der 32. Woche erreichte die Orlistat-Untergruppe wie in der 12. Woche nochmals den höchsten Gewichtsverlust des Untersuchungszeitraumes. Ab diesem Zeitpunkt stieg die Gewichtskurve stetig an und erreichte letztendlich einen Gewichtsverlust von 1,3 % bzw. 1,3 kg (72. Woche). Der t-Test für eine Stichprobe ergab, daß der absolute und prozentuale Gewichtsverlust dieser Orlistat-Untergruppe im Zeitraum von der 0. bis zur 72. Woche bei einer absoluten (im Mittel 0,4 kg) und prozentualen (im Mittel 0,4 %) Gewichtszunahme nicht signifikant ($P > 0,05$) ist.

3.2.2 Placebo-Untergruppe

Eine Gewichtsabnahme konnte bis einschließlich der 8. Woche beobachtet werden, wobei ein Gewichtsverlust von 2,6 % bzw. 2,6 kg festzuhalten ist. Dieser Wert blieb bis zur 12. Woche bestehen. Von der 12. Woche bis zur 16. Woche fiel der Gewichtsverlust geringer aus und stagnierte bis zur 20. Woche. Ein Gewichtsverlust von 2,8 % bzw. 2,8 kg in der 24. Woche

stellte das Maximum an Gewichtsabnahme dar. Im folgenden sind ständige Gewichtsschwankungen zu verzeichnen. Ab der 52. Woche nahm das Ge-

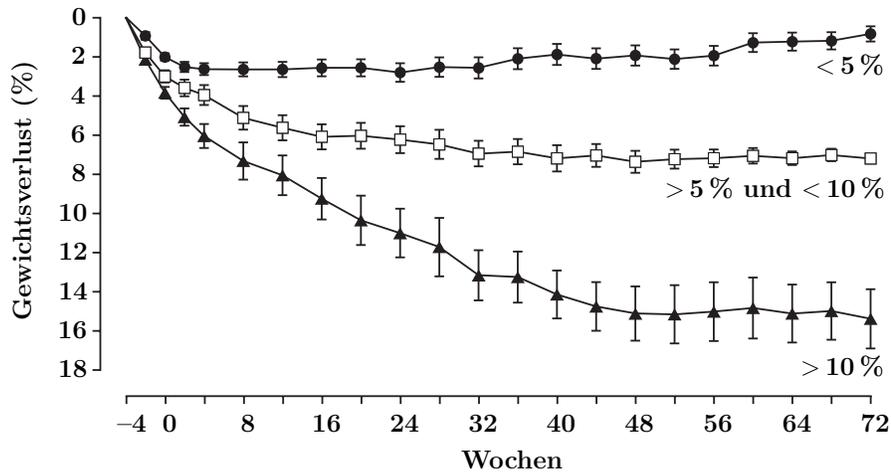


Abb. 3.6: Durchschnittlicher prozentualer Gewichtsverlust der drei Placebo-Untergruppen (Mittelwert \pm S. E. M.; Untergruppe < 5 %, n=65; Untergruppe > 5 % und < 10 %, n=36; Untergruppe > 10 %, n=19)

wicht der 65 Patienten kontinuierlich zu. Am Studienende (72. Woche) errechnete sich lediglich ein Gewichtsverlust von 0,8 % – 0,8 kg entsprechend, wobei das Anfangsgewicht (-4. Woche) $100,9 \pm 13,6$ kg und das Endgewicht $100,0 \pm 13,6$ kg betrug. Für den absoluten und prozentualen Gewichtsverlust dieser Placebo-Untergruppe besteht keine Signifikanz ($P > 0,05$). Bei Betrachtung der 0. bis 72. Woche ist der Gewichtsverlust (absolut und prozentual) mit Hilfe des t-Tests für eine Stichprobe sogar signifikant positiv von 0 verschieden, d. h. die Placebo-Untergruppe hat in dieser Phase 1,2 kg oder 1,2 % an Gewicht zugenommen. Der o. g. Gewichtsverlust am Studienende resultierte nur aus dem starken Gewichtsverlust in der Placebo-Run-In-Phase.

3.2.3 Orlistat- und Placebo-Untergruppe

Die Orlistat-Untergruppe nahm im Vergleich zur Placebo-Untergruppe über den gesamten Zeitraum mehr und schneller ab. Am Ende der Studie verzeichnete die Orlistat-Untergruppe einen geringfügig höheren Gewichtsver-

lust von 1,3 % bzw. 1,3 kg gegenüber der Placebo-Untergruppe mit einem Gewichtsverlust von 0,8 % bzw. 0,8 kg, wobei beide Untergruppen von der 0. bis zur 72. Woche an Gewicht zunahmen (Orlistat-Untergruppe im Mittel 0,4 kg oder 0,4 % vs. Placebo-Untergruppe 1,2 kg oder 1,2 %). Die Anzahl der Patienten war in der Placebo-Untergruppe höher als die in der Orlistat-Untergruppe, wobei v. a. Männer im Vergleich zur Orlistat-Untergruppe zahlreich waren. In der Varianzanalyse zeigte sich, daß der absolute und prozentuale Gewichtsverlust beider Untergruppen im Behandlungszeitraum (0. bis 72. Woche) nicht signifikant waren ($P > 0,05$).

3.3 Vergleich der Untergruppen mit Gewichtsverlusten von 5 % – 10 %

3.3.1 Orlistat-Untergruppe

43 Patienten fielen in diese Untergruppe mit einem Startgewicht von $103,8 \pm 15,6$ kg und einem Endgewicht von $96,3 \pm 14,7$ kg. Bis einschließlich der 48. Woche ist ein stetiger Gewichtsverlust zu sehen, der kurze Zeit (20. bis 24. Woche) durch eine geringe Gewichtszunahme (20. Woche: 7,2 % bzw. 7,5 kg Gewichtsverlust; 24. Woche: 7,1 % bzw. 7,4 kg Gewichtsverlust) unterbrochen wurde, aber dann in den maximalen Gewichtsverlust (8,4 % bzw. 8,7 kg) gipfelte. Von da an zeigte die Gewichtskurve bis zur 72. Woche einen Trend nach oben. Insgesamt verlor die Orlistat-Untergruppe 7,3 % an Gewicht (72. Woche), was 7,6 kg entspricht. Im t-Test für eine Stichprobe konnte gezeigt werden, daß der absolute (im Mittel 5,2 kg) und prozentuale (im Mittel 5,1 %) Gewichtsverlust dieser Orlistat-Untergruppe von der 0. bis 72. Woche signifikant ist ($P < 0,05$).

3.3.2 Placebo-Untergruppe

36 Patienten starteten mit einem Gewicht (-4. Woche) von $95,0 \pm 12,6$ kg und konnten ihr Gewicht bis zur 0. Woche um 2,9 kg reduzieren. Unterbrochen durch eine leichte Gewichtszunahme zwischen der 16. Woche und der 20. Woche war der Gewichtsverlauf der Placebo-Untergruppe bis einschließlich zur 32. Woche (Gewichtsverlust von 6,9 % bzw. 6,6 kg) negativ. In den

folgenden Wochen kam es zu Gewichtsschwankungen, die in der 48. Woche in einem Gewichtsverlust von 7,3 % (Maximum) resultierten, was 6,9 kg entspricht. Von der 52. bis zur 60. Woche nahm die Placebo-Untergruppe an Gewicht wieder zu (52. Woche: Gewichtsverlust von 7,2 % bzw. 6,8 kg; 56. Woche: Gewichtsverlust von 7,1 % bzw. 6,7 kg und 60. Woche: Gewichtsverlust von 7,0 % bzw. 6,7 kg). Anschließend schwankte das Gewicht wieder. Der Gewichtsverlust betrug am Ende der Studie 7,1 %, d. h. 6,7 kg hatten die 36 Patienten mit einem Anfangsgewicht (-4. Woche) von $95,0 \pm 12,6$ kg abgenommen. Somit betrug ihr Endgewicht (72. Woche) $88,2 \pm 11,3$ kg. Der von der 0. bis 72. Woche erfolgte absolute (im Mittel 3,9 kg) und prozentuale (im Mittel 4,2 %) Gewichtsverlust dieser Placebo-Untergruppe stellte sich mittels t-Test für eine Stichprobe als signifikant ($P < 0,05$) heraus.

3.3.3 Orlistat- und Placebo-Untergruppe

Die Gewichtskurve der beiden Untergruppen verlief über den gesamten Untersuchungszeitraum gleich, wobei die Orlistat-Untergruppe zunächst mehr an Gewicht verlor als die Placebo-Untergruppe. Zu Studienende näherten sich diese beiden Untergruppen sehr stark an; der prozentuale Gewichtsverlust der Placebo-Untergruppe war um 0,2 Prozentpunkte geringer als der der Orlistat-Untergruppe. Unter ausschließlicher Berücksichtigung der Behandlungsphase (0. bis 72. Woche) zeigte sich ein deutlicherer Unterschied zwischen diesen beiden Untergruppen (Orlistat-Untergruppe im Mittel 5,2 kg oder 5,1 % Gewichtsverlust vs. Placebo-Untergruppe im Mittel 3,9 kg oder 4,2 % Gewichtsverlust). Die Anzahl der Patienten war in beiden Untergruppen fast gleich, wobei der Männeranteil in der Orlistat-Untergruppe bei ausgeglichener Frauenpräsenz beinahe doppelt so hoch war als in der entsprechenden Placebo-Untergruppe. Beide Untergruppen unterschieden sich im Zeitraum von der 0. bis 72. Woche bezüglich ihres absoluten und prozentualen Gewichtsverlustes nicht signifikant ($P > 0,05$).

3.4 Vergleich der Untergruppen mit Gewichtsverlusten > 10 %

3.4.1 Orlistat-Untergruppe

Hier war ein ganz klarer Abwärtstrend – vom Beginn bis zum Ende der Studie – zu erkennen. Sehr geringe, im Grunde vernachlässigbare Gewichtsschwankungen fanden sich zwischen der 52. und 56. Woche sowie zwischen der 64. und 68. Woche (64. Woche: Gewichtsverlust von 13,5 % bzw. 13,4 kg; 68. Woche: Gewichtsverlust von 13,4 % bzw. 13,3 kg). Der maximale Gewichtsverlust dieser Orlistat-Untergruppe entsprach dem Wert am Studienende: 13,9 % bzw. 13,8 kg. Auffällig ist, daß die Gewichtskurve bis zur 52. Woche stark fiel und danach fast ein Plateau bildete. Statistisch untermauert der t-Test für eine Stichprobe die Signifikanz ($P < 0,05$) im Hinblick auf den absoluten (im Mittel 10,8 kg) und prozentualen (im Mittel 11,2 %) Gewichtsverlust dieser Untergruppe (0. bis 72. Woche).

3.4.2 Placebo-Untergruppe

Der maximale Gewichtsverlust lag am Studienende bei 15,2 % bzw. 15,0 kg. Erst gegen Abschluß der Studie (von der 52. bis einschließlich der 60. Woche: 15,0 % bzw. 14,8 kg, 14,8 % bzw. 14,6 kg und 14,6 % bzw. 14,4 kg Gewichtsverlust; 64. Woche: 14,9 % bzw. 14,7 kg Gewichtsverlust; 68. Woche: 14,8 % bzw. 14,6 kg Gewichtsverlust; 72. Woche: 15,2 % bzw. 15,0 kg Gewichtsverlust) kam es zu leichten Gewichtsschwankungen, nachdem das Gewicht bis dahin stark fiel. Diese Untergruppe hat sowohl absolut (im Mittel 11,3 kg) als auch prozentual (im Mittel 11,9 %) in der Zeit von der 0. bis zur 72. Woche signifikant ($P < 0,05$) abgenommen.

3.4.3 Orlistat- und Placebo-Untergruppe

In der Untergruppe mit einem Gewichtsverlust > 10 % hat die Placebo-Untergruppe über den Beobachtungszeitraum zwar geringfügig mehr an Gewicht verloren als die Orlistat-Untergruppe, was zu jedem Zeitpunkt sowie am Schluß der Studie war. Die absolute und prozentuale Gewichtsabnahme (Orlistat-Untergruppe im Mittel 10,8 kg oder 11,2 % vs. Placebo-

Untergruppe im Mittel 11,3kg oder 11,9%) beider Untergruppen war von der 0. bis zur 72. Woche aber nicht signifikant unterschiedlich ($P > 0,05$). Unter Placebo-Einnahme haben viel weniger Patienten über 10 % abgenommen als unter Orlistat-Einnahme.

3.5 Zusammenfassung

In der Orlistat-Gruppe war auffällig, daß alle drei Untergruppen zu Beginn der Studie schnell und viel an Gewicht verloren haben. Die Orlistat-Untergruppe mit einem Gewichtsverlust $< 5\%$ stieg jedoch mit dem Gewicht früher wieder an als die Orlistat-Untergruppe mit einem Gewichtsverlust $> 5\%$ und $< 10\%$. Dagegen fiel die Gewichtskurve in der Orlistat-Untergruppe mit einem Gewichtsverlust $> 10\%$ über einen langen Zeitraum, so daß das Gewicht zum Ende der Studie vergleichsweise beinahe stagnierte. Die Placebo-Gruppe verhielt sich im wesentlichen ähnlich wie die Orlistat-Gruppe mit dem Unterschied, daß die Placebo-Untergruppen mit einem Gewichtsverlust $< 5\%$ und $> 5\%$ und $< 10\%$ über den Untersuchungszeitraum hinweg geringere Gewichtsverluste zu verzeichnen hatten als die entsprechenden Orlistat-Untergruppen. Jedoch zu Studienende waren die prozentualen Gewichtsverluste der Orlistat- und Placebo-Untergruppe annähernd gleich hoch. In der Untergruppe mit einem Gewichtsverlust $> 10\%$ hat die Placebo-Untergruppe über den Beobachtungszeitraum nicht signifikant mehr an Gewicht verloren als die Orlistat-Untergruppe. Zu jedem Zeitpunkt sowie am Schluß der Studie war der Gewichtsverlust in der Placebo-Untergruppe leicht höher als in der Orlistat-Untergruppe.

Die Varianzanalyse machte deutlich, daß sowohl die absolute als auch die prozentuale Gewichtsabnahme zwischen den einzelnen Untergruppen – jeweils der Orlistat- und der Placebo-Gruppe – signifikant ($P < 0,001$) unterschiedlich ist.

3.6 Vergleich der täglichen Energiezufuhr

3.6.1 Orlistat-Gruppe

Von Beginn der Studie bis zur 24. Woche unterlag die tägliche mittlere Energiezufuhr der Orlistat-Gruppe größeren Schwankungen als von der 24. bis einschließlich zur 64. Woche. In der Placebo-Run-In-Phase wurde weniger Energie pro Tag aufgenommen als in der Zeit danach bis einschließlich zur 12. Woche (-4. Woche: 1437 kcal/d; -2. Woche: 1397 kcal/d). Ab der -2. Woche (Minimum der täglichen Energiezufuhr in den 68 Wochen) stieg die zugeführte tägliche Energie stark an, wie aus den Zahlen hervorgeht: -2. Woche: 1397 kcal/d; 0. Woche: 1462 kcal/d; 12. Woche: 1529 kcal/d. Über den gesamten Untersuchungszeitraum gesehen zeigte sich in der 12. Woche die höchste Energiezufuhr pro Tag. In der 24. Woche pendelte sich die tägliche Kilokalorienzufuhr auf 1421 kcal ein. Bis zum Studienende blieb die Zufuhr von Energie pro Tag recht stabil.

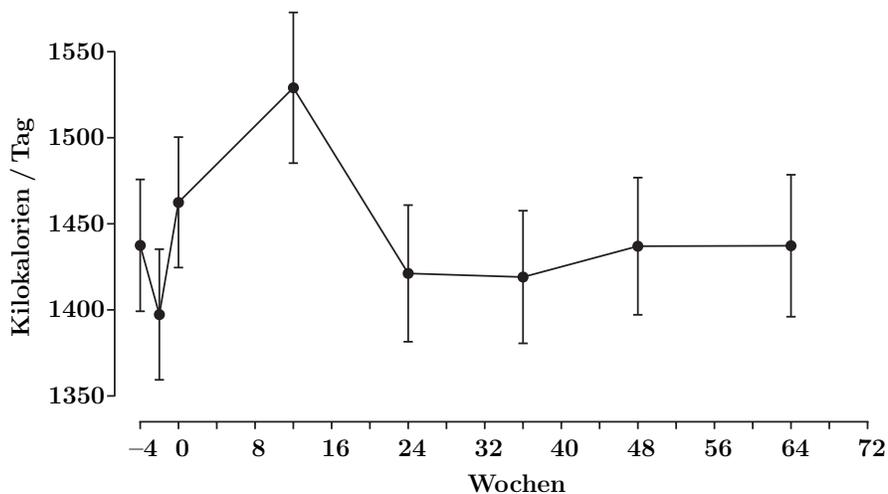


Abb. 3.7: Tägliche Energiezufuhr der Orlistat-Gruppe (Mittelwert \pm S.E.M., $n=140$)

3.6.2 Placebo-Gruppe

Die tägliche Energiezufuhr der Placebo-Gruppe unterschied sich über den Zeitraum von 68 Wochen im Mittel nur gering. Mit einer Aufnahme von

1428 kcal pro Tag in der 12. Woche stellte dies die maximale tägliche Energiezufuhr dar. Das Minimum (1377 kcal/d) wurde am Ende der Studie, in der 64. Woche, erzielt.

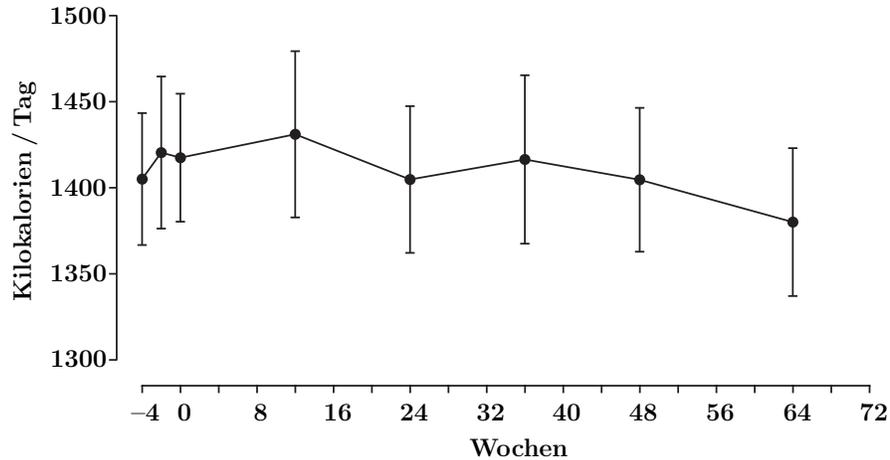


Abb. 3.8: Tägliche Energiezufuhr der Placebo-Gruppe (Mittelwert \pm S.E.M., n=120)

3.6.3 Orlistat- und Placebo-Gruppe

Das Verhalten in bezug auf die tägliche Energiezufuhr war über den gesamten Zeitraum hinweg in der Placebo-Gruppe stabiler als in der Orlistat-Gruppe. Die maximale, tägliche Aufnahme von Energie erfolgte bei beiden Gruppen in der 12. Woche, wobei das Maximum um 101 kcal bei der Orlistat-Gruppe höher lag. Den niedrigsten Wert, 1377 kcal/d (64. Woche), in der Placebo-Gruppe konnte die Orlistat-Gruppe nicht erreichen. Ihr Minimum konnte bei 1397 kcal/d (-2. Woche) notiert werden. Mit Ausnahme der -2. Woche lag die Energiezufuhr pro Tag bei der Orlistat-Gruppe immer etwas höher als bei der Placebo-Gruppe. Insgesamt waren die täglichen Energiedifferenzen zwischen den beiden Gruppen minimal.

3.7 Vergleich der täglichen Energie- und Nährstoffzufuhr

Zur Berechnung der prozentualen Anteile für Fett-, Kohlenhydrat- und Eiweißmenge an der täglich zugeführten Energiemenge wurde folgendes zu Grunde gelegt: 1 g Fett entspricht 9 kcal; 1 g Kohlenhydrate entspricht 4 kcal; 1 g Eiweiß entspricht 4 kcal [161].

3.7.1 Orlistat-Untergruppen

3.7.1.1 Gewichtsverlust < 5 %

In der Orlistat-Untergruppe mit einem Gewichtsverlust < 5 % belief sich der Anteil von Fett auf Werte zwischen 33 % und 36 % (durchschnittlich 34 %), von Kohlenhydraten auf Werte zwischen 44 % und 47 % (durchschnittlich 45 %) und von Eiweiß auf Werte zwischen 17 % und 18 % (durchschnittlich 17 %) gemessen an der täglichen Energieaufnahme, die zwischen 1348 und 1515 kcal schwankte und einem Durchschnittswert von 1429 kcal entsprach. Zu vermerken ist, daß ein hoher Fettanteil der zugeführten Nahrung eine höhere Energieaufnahme am Tag bedeutete. Als Beispiele seien hier die -4. Woche (Placebo-Run-In-Phase) mit einer Aufnahme von 60 g Fett entsprechend einem Fettanteil von 36 % (maximaler Fettanteil in dieser Untergruppe) an der Nahrung, von 65 g Eiweiß (maximaler Wert in dieser Untergruppe) und 1496 kcal/d sowie die 12. Woche mit einer Zufuhr von 61 g Fett entsprechend einem Fettanteil von 36 % an der Nahrung und 1515 kcal (Maximum) zu nennen. Die minimale Energiemenge von 1348 kcal in der 36. Woche geht einher mit der über den gesamten Untersuchungszeitraum niedrigsten Eiweißaufnahme (57 g) wie auch dem niedrigsten Eiweißanteil (17 %) an der Nahrung, der niedrigsten Fettaufnahme (49 g) wie dem niedrigsten Fettanteil (33 %) und dem höchsten Kohlenhydratanteil (47 %) an der Nahrung.

3.7.1.2 Gewichtsverlust 5 % – 10 %

In der Orlistat-Untergruppe mit einem Gewichtsverlust von 5 % – 10 % machte der Energielieferant Fett zwischen 32 % und 34 % (durchschnittlich 33 %),

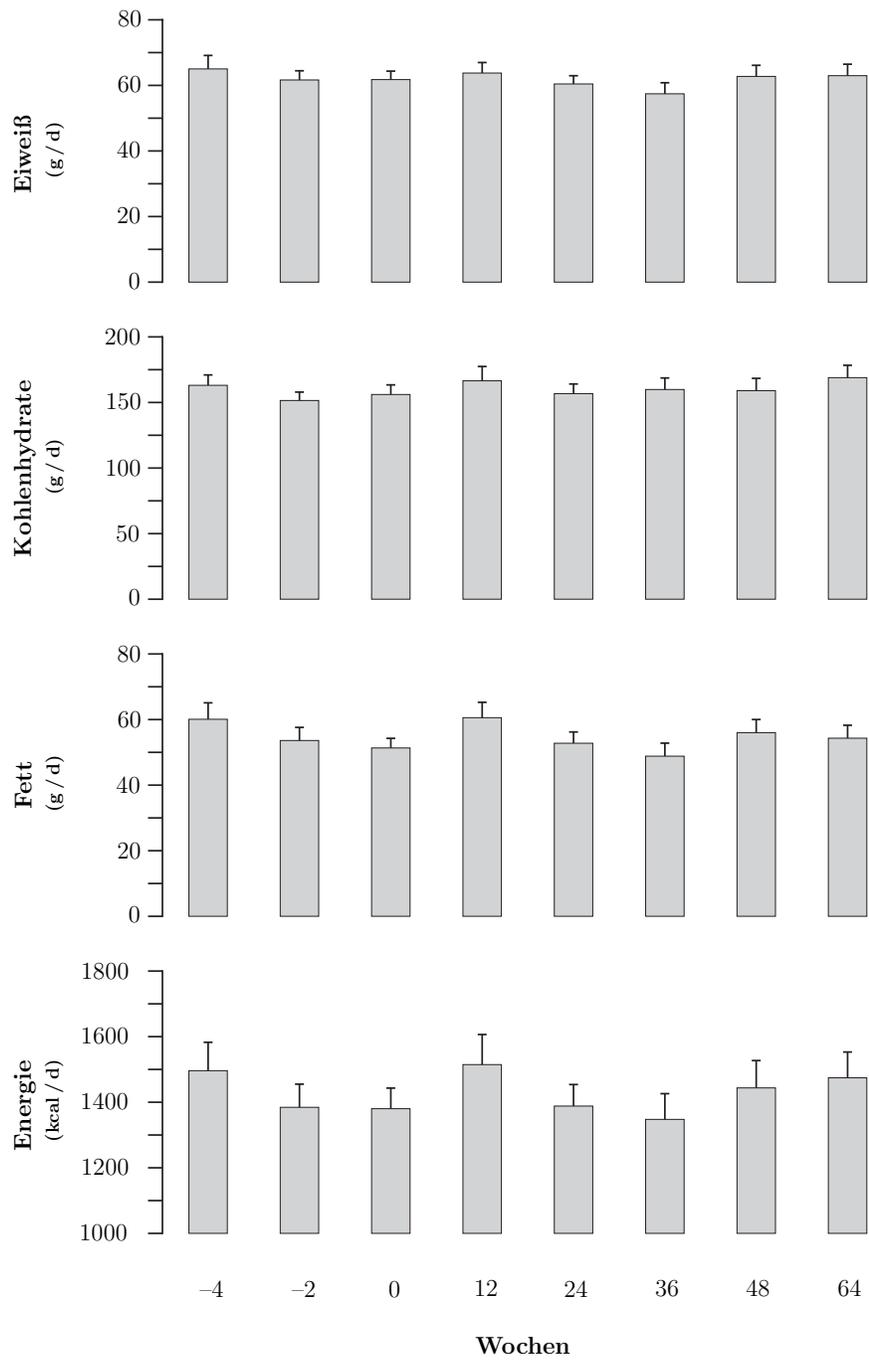


Abb. 3.9: Durchschnittliche tägliche Zufuhr von Energie, Fett, Kohlenhydraten und Eiweiß der Orlistat-Untergruppe mit einem Gewichtsverlust < 5%

Kohlenhydrate zwischen 43 % und 46 % (durchschnittlich 45 %) sowie Eiweiß zwischen 18 % und 20 % (durchschnittlich 19 %) der zugeführten Energie pro Tag aus. Die tägliche Energiezufuhr lag zwischen 1414 und 1516 kcal; der Durchschnittswert betrug 1453 kcal. Ins Auge fällt die 0. Woche: Neben dem höchsten absoluten Wert (175 g) und prozentualen Anteil (46 %) für Kohlenhydrate und dem zweithöchsten absoluten Wert (71 g) für Eiweiß fällt besonders der vergleichsweise in dieser Untergruppe niedrigste Fettanteil mit 32 % bei einer Energiemenge von 1516 kcal – der höchsten in dieser Untergruppe – auf. In der 64. Woche nahm die Untergruppe 1414 kcal/d, den niedrigsten Wert innerhalb dieser Gruppe, unter anderem in Form von 66 g Eiweiß (Minimum) und 51 g Fett (Minimum) zu sich.

3.7.1.3 Gewichtsverlust > 10 %

In der Orlistat-Untergruppe mit einem Gewichtsverlust > 10 % entfielen auf die Fraktion Fett Werte zwischen 32 % und 34 % (durchschnittlich 34 %), Kohlenhydrate Werte zwischen 44 % und 46 % (durchschnittlich 44 %) sowie Eiweiß Werte zwischen 18 % und 19 % (durchschnittlich 18 %), die sich anteilmäßig aus der Energieaufnahme von 1374 bis 1576 kcal (durchschnittlich 1444 kcal) ergaben. In der 12. Woche wies diese Untergruppe mit 70 g Eiweiß, 60 g Fett, 174 g Kohlenhydraten und 1576 kcal ihre Höchstwerte auf, wobei der Eiweißanteil relativ niedrig in dieser Untergruppe war. Der höchste Eiweißanteil, die niedrigste Fettmenge und die niedrigste Kohlenhydratmenge gingen mit der niedrigsten Aufnahme von Energie (1374 kcal) einher.

3.7.1.4 Zusammenfassung

Die Untergruppen unterschieden sich nicht in ihrer täglichen Nahrungszusammensetzung gemessen an dem prozentualen Anteil der Makronährstoffe. Auffällig war, daß in der Orlistat-Untergruppe mit einem Gewichtsverlust < 5 % der durchschnittliche Eiweißanteil um bis zu 2 Prozentpunkte niedriger lag als in den anderen beiden Orlistat-Untergruppen. Dagegen konnte der durchschnittlich niedrigste Fettanteil, der durchschnittlich höchste Eiweißanteil und die durchschnittlich höchste Energiezufuhr innerhalb dieser Untergruppen in der Orlistat-Untergruppe mit einem Gewichtsverlust

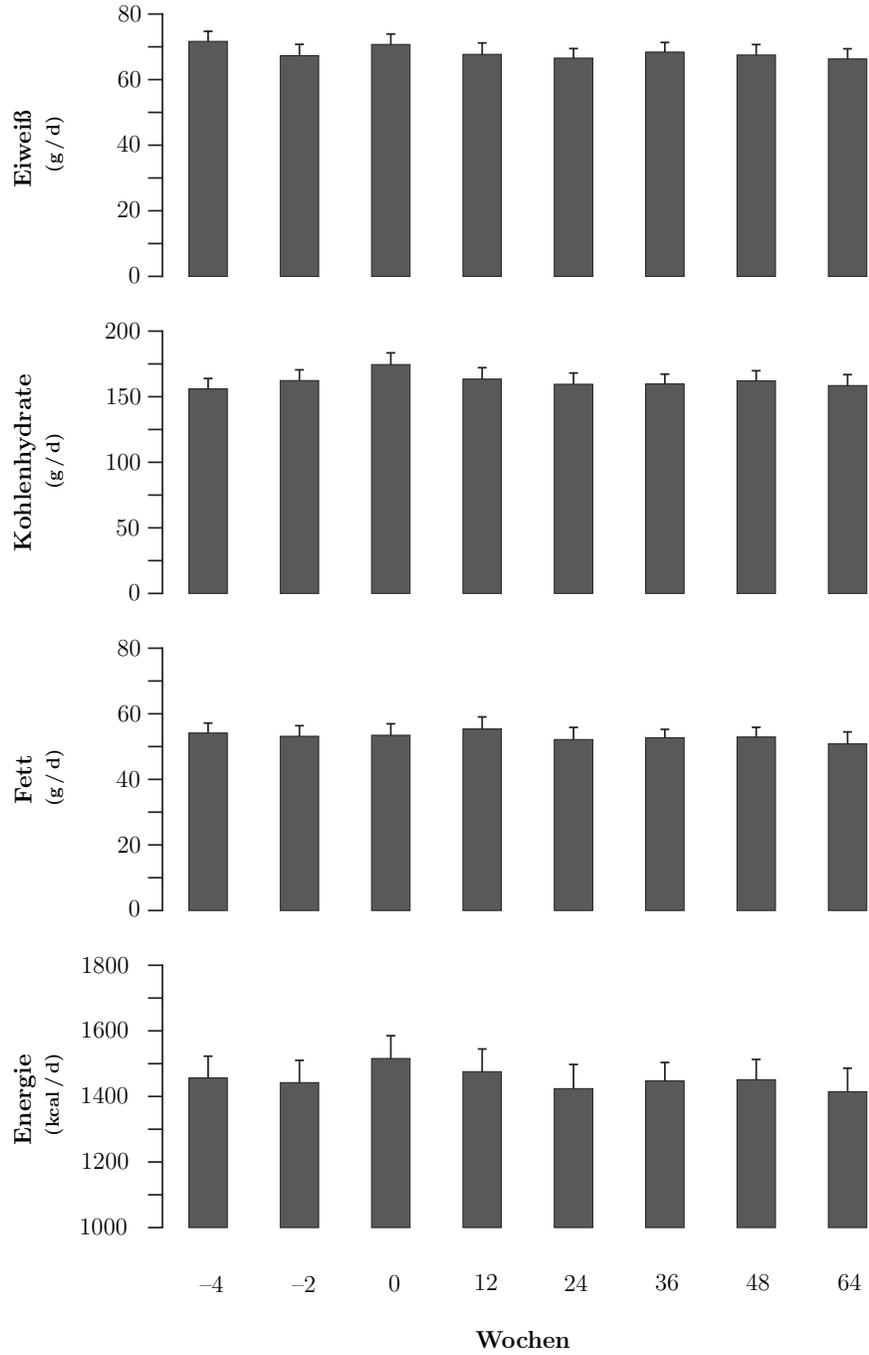


Abb. 3.10: Durchschnittliche tägliche Zufuhr von Energie, Fett, Kohlenhydraten und Eiweiß der Orlistat-Untergruppe mit einem Gewichtsverlust von 5%–10%

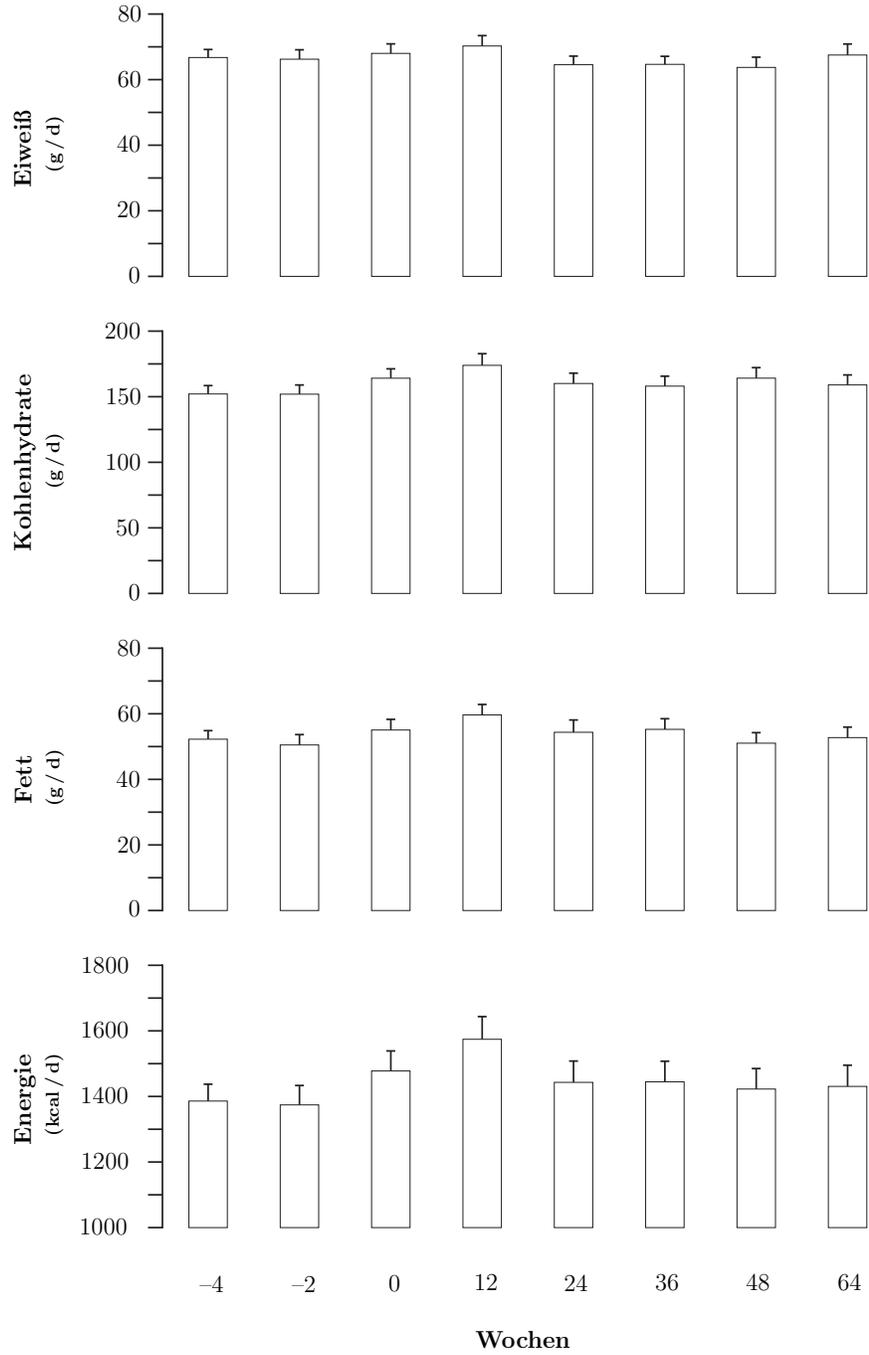


Abb. 3.11: Durchschnittliche tägliche Zufuhr von Energie, Fett, Kohlenhydraten und Eiweiß der Orlistat-Untergruppe mit einem Gewichtsverlust > 10 %

von 5 %–10 % festgestellt werden. Die Orlistat-Untergruppe mit einem Gewichtsverlust $> 10\%$ nahm in der Orlistat-Gruppe in bezug auf die Parameter Energie, Fett und Eiweiß (Mittelwerte) den zweiten Platz ein. Was den Kohlenhydratanteil im Mittel betraf, landete die Orlistat-Untergruppe mit einem Gewichtsverlust $> 10\%$ hinter den anderen beiden Untergruppen.

3.7.2 Placebo-Untergruppen

3.7.2.1 Gewichtsverlust $< 5\%$

In der Placebo-Untergruppe mit einem Gewichtsverlust $< 5\%$ war die Energiezufuhr pro Tag von 1445 bis 1495 kcal (durchschnittlich 1471 kcal) aufgeteilt auf 34 % bis 36 % (durchschnittlich 35 %) Fett, 42 % bis 44 % (durchschnittlich 43 %) Kohlenhydrate sowie 17 % bis 18 % Eiweiß (durchschnittlich 18 %). Die höchste Energieaufnahme von 1495 kcal wurde in der –2. Woche (Placebo-Run-In-Phase) aufgezeichnet. Hier war auch die Fettmenge mit 59 g am größten. Die höchste Eiweißmenge von 68 g, die geringste Fettmenge von 56 g sowie der geringste Fettanteil von 34 % in der 0. Woche gingen ebenfalls mit einer relativ hohen Energiemenge (1480 kcal) einher, der dritthöchsten innerhalb des gesamten Zeitraumes. Die 12. Woche mit der zweithöchsten Energieaufnahme pro Tag (1482 kcal) zeigte dagegen die niedrigste Eiweißmenge (64 g) und den geringsten Eiweißanteil mit 17 % sowie die höchste Kohlenhydratmenge (165 g) und den höchsten Kohlenhydratanteil mit 44 % auf. Der Fettanteil war dabei der zweitgeringste mit 35 % (57 g Fett). Mit einem Fettanteil von 36 %, dem höchsten dieser Untergruppe, und einem Kohlenhydratanteil von 42 % sowie einer Kohlenhydratmenge von 155 g, jeweils die niedrigsten Werte der Untergruppe, wurde in der 24. Woche die zweitniedrigste tägliche Energiezufuhr (1461 kcal) erzielt. Die niedrigste Energiemenge (1445 kcal) setzte sich aus der zweitniedrigsten Eiweißmenge und der zweitniedrigsten Fettmenge zusammen (64. Woche).

3.7.2.2 Gewichtsverlust 5 %–10 %

Die Placebo-Untergruppe mit einem Gewichtsverlust von 5 %–10 % nahm ihre tägliche Energie von 1222 bis 1377 kcal (durchschnittlich 1311 kcal) in Form von 33 % bis 35 % (durchschnittlich 34 %) Fett, 43 % bis 46 % (durch-

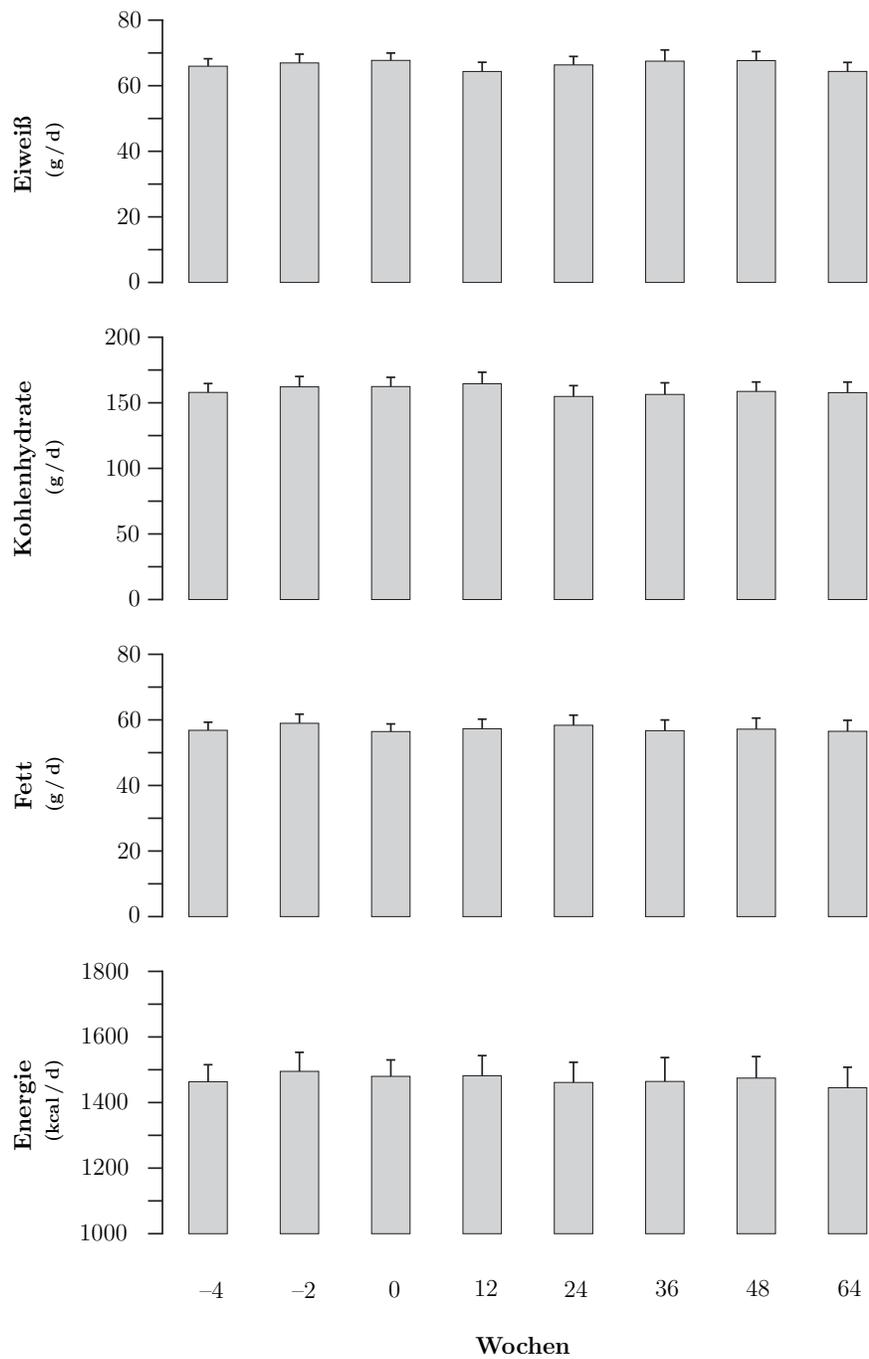


Abb. 3.12: Durchschnittliche tägliche Zufuhr von Energie, Fett, Kohlenhydraten und Eiweiß der Placebo-Untergruppe mit einem Gewichtsverlust < 5 %

schnittlich 44 %) Kohlenhydraten und 18 % bis 20 % (durchschnittlich 19 %) Eiweiß zu sich. In der 36. Woche wurde die größte Aufnahme von Energie (1377 kcal) bei der höchsten Zufuhr von Eiweiß (66 g) und Kohlenhydraten (153 g) registriert. Dagegen wurde in der 64. Woche die niedrigste Eiweißmenge (59 g), Fettmenge (45 g), Kohlenhydratmenge (136 g) und die geringste Energiezufuhr (1222 kcal) gemessen. Die höchste Fettmenge und der höchste Fettanteil waren in der 12. Woche mit dem geringsten Eiweißanteil und einer knapp über der durchschnittlich zugeführten Energiemenge verbunden. Gekoppelt an den niedrigsten Fettanteil und den höchsten Kohlenhydratanteil lag die Energiemenge in der 0. Woche bei 1293 kcal (unterhalb des Durchschnitts). Der geringste Kohlenhydratanteil ging mit einer über dem Durchschnitt liegenden Energiemenge (1316 kcal) in der -2. Woche (Placebo Run-In-Phase) bei der zweithöchsten Fettmenge und dem zweithöchsten Fettanteil einher.

3.7.2.3 Gewichtsverlust > 10 %

Die Placebo-Untergruppe mit einem Gewichtsverlust > 10 % setzte ihre Energie von 1256 bis 1441 kcal (durchschnittlich 1365 kcal) am Tag aus 30 % bis 34 % (durchschnittlich 32 %) Fett, 43 % bis 47 % (durchschnittlich 45 %) Kohlenhydraten und 17 % bis 20 % (durchschnittlich 19 %) Eiweiß zusammen. In der 48. Woche wurde die geringste Energiemenge (1256 kcal) pro Tag aufgenommen, die aus der niedrigsten Eiweiß- (60 g), Fett- (44 g) und Kohlenhydratmenge (143 g) über die 68 Wochen hinweg bestand. Die am höchsten zugeführte Energiemenge (1441 kcal) war in der 12. Woche vom geringsten Eiweißanteil (17 %), von der höchsten Fettmenge (55 g) und vom höchsten Fettanteil (34 %) gekennzeichnet. Bei einem Kohlenhydratanteil von 47 % und einer Kohlenhydratmenge von 165 g, den höchsten Werten in dieser Untergruppe, wurde eine überdurchschnittliche tägliche Energiezufuhr von 1411 kcal in der 64. Woche notiert. Die zweithöchste Kohlenhydratmenge (160 g) war beim geringsten Fettanteil (30 %) in der 0. Woche von einer relativ hohen Energiemenge (1414 kcal) begleitet. Die höchste Eiweißmenge (71 g) und der höchste Eiweißanteil (20 %) sowie der zweithöchste Fettanteil (34 %) und der geringste Kohlenhydratanteil (43 %) ergaben in der

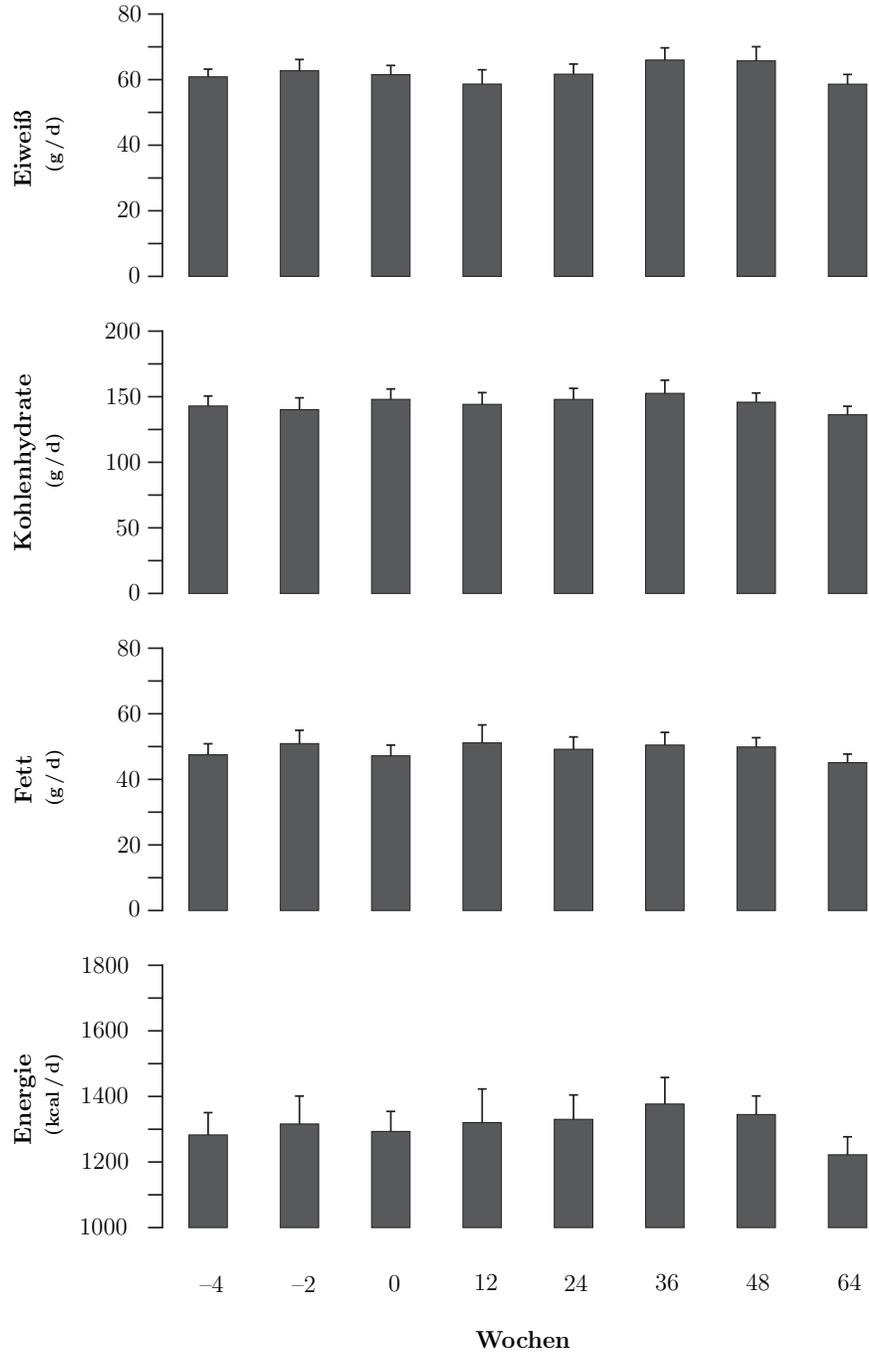


Abb. 3.13: Durchschnittliche tägliche Zufuhr von Energie, Fett, Kohlenhydraten und Eiweiß der Placebo-Untergruppe mit einem Gewichtsverlust von 5%–10%

–4. Woche (Placebo-Run-In-Phase) mit 1425 kcal die zweithöchste Energiemenge der gesamten Untersuchungszeit. Der prozentuale Kohlenhydratanteil an der Nahrung stieg mit der Dauer des Untersuchungszeitraumes zunehmend an.

3.7.2.4 Zusammenfassung

Innerhalb der Placebo-Untergruppen zeichnete sich folgender Trend ab: Je höher der durchschnittliche Gewichtsverlust war, desto höher war der durchschnittliche Eiweiß- und Kohlenhydratanteil und desto niedriger war der durchschnittliche Fettanteil an der täglich zugeführten Nahrung. Die Höhe der Energieaufnahme war in der Placebo-Untergruppe mit einem Gewichtsverlust von 5 %–10 % am niedrigsten und in der mit einem Gewichtsverlust > 10 % am zweitniedrigsten. Das Ernährungsverhalten der Placebo-Untergruppe mit einem Gewichtsverlust < 5 % war – gemessen an den untersuchten Parametern – über 68 Wochen im Vergleich zu den anderen Placebo-Untergruppen beständig.

3.7.3 Orlistat- und Placebo-Untergruppen

3.7.3.1 Gewichtsverlust < 5 %

Die Placebo-Untergruppe mit einem Gewichtsverlust < 5 % hat im Vergleich zur entsprechenden Orlistat-Untergruppe durchschnittlich etwas mehr Eiweiß (Differenz von 1 Prozentpunkt) und Fett (Differenz von 1 Prozentpunkt) und weniger Kohlenhydrate (Differenz von 2 Prozentpunkten) mit der täglichen Nahrung aufgenommen. Die Energieaufnahme pro Tag lag dementsprechend in derjenigen Placebo-Untergruppe um 42 kcal im Mittel höher. Bei Betrachtung der Säulendiagramme zeigte sich über den Zeitraum von 68 Wochen ein stabilerer Verlauf der Placebo-Untergruppe bezüglich aller Parameter, insbesondere aber der Fett- und Energieaufnahme verglichen mit der Orlistat-Untergruppe.

3.7.3.2 Gewichtsverlust 5 % – 10 %

Die durchschnittlichen prozentualen Anteile von Fett, Kohlenhydraten und Eiweiß waren in diesen Untergruppen fast identisch. Die tägliche Energie-

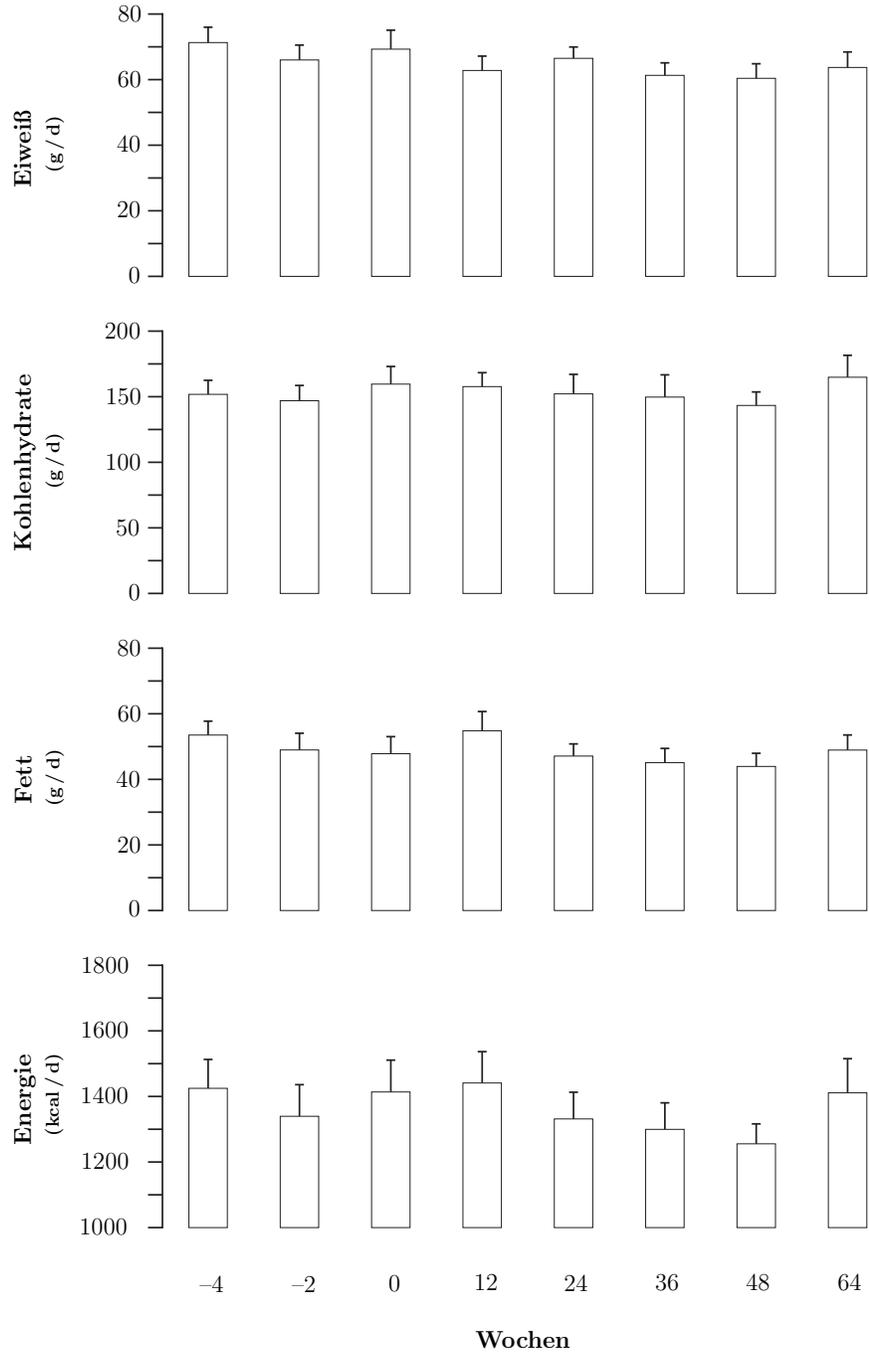


Abb. 3.14: Durchschnittliche tägliche Zufuhr von Energie, Fett, Kohlenhydraten und Eiweiß der Placebo-Untergruppe mit einem Gewichtsverlust > 10 %

menge lag im Mittel um 142 kcal in der Orlistat-Untergruppe höher als in der Placebo-Untergruppe bei einem um 1 Prozentpunkt niedrigeren mittleren Fettanteil und einem um 1 Prozentpunkt höheren Kohlenhydratanteil. Die absoluten Werte für Fett, Kohlenhydrate und Eiweiß waren in der Orlistat-Untergruppe durchschnittlich höher als in der Placebo-Untergruppe.

3.7.3.3 Gewichtsverlust > 10 %

Die Placebo-Untergruppe hatte im Mittel um 2 Prozentpunkte weniger Fettanteile, um 1 Prozentpunkt mehr Eiweißanteile und um 1 Prozentpunkt mehr Kohlenhydratanteile an der Energiemenge pro Tag, die 79 kcal niedriger war, als die entsprechende Orlistat-Untergruppe.

3.7.3.4 Zusammenfassung

Beim Vergleich der Orlistat- und Placebo-Gruppe unabhängig von der Höhe des Gewichtsverlustes ließ sich kein gravierender Unterschied in der Nährstoffzusammensetzung feststellen. Der mittlere Fettanteil war sogar in beiden Gruppen identisch. Die Orlistat-Gruppe wies lediglich einen gering höheren Kohlenhydratanteil, einen gering niedrigeren Eiweißanteil und eine wenig höhere Energiemenge im Mittel auf.

3.8 Vergleich der kumulierten Energie- und Nährstoffzufuhr

Zur Berechnung der kumulierten Zufuhr wurde ein Basiswert aus den Mittelwerten der jeweiligen Parameter der -4. und -2. Woche (Placebo-Run-In-Phase) gebildet. Dieser Basiswert entsprach der angenommenen Zufuhr der verschiedenen Parameter vor dem Beginn der Orlistat-Behandlungsphase, der 0. Woche. Zum Beginn der Orlistat-Behandlungsphase (0. Woche) konnte sich definitionsgemäß noch keine Nährstoff- und Energiemenge angesammelt haben. Um die kumulierte Zufuhr dieser Mengen für die 12. Woche zu ermitteln, wurde der jeweilige Mittelwert der 0. Woche vom Basiswert subtrahiert und anschließend mit der Anzahl der Tage von der 0. bis zur 12. Woche (= 84 Tage) multipliziert. Im folgenden wurde so weiter verfahren.

ren und jeweils die errechnete bisherige kumulierte Zufuhr addiert. Auf diese Art und Weise ergaben sich die Werte für die kumulierte Zufuhr von Energie, Kohlenhydraten, Fett und Eiweiß der jeweiligen Orlistat- und Placebo-Untergruppen.

3.8.1 Orlistat-Untergruppen

3.8.1.1 Gewichtsverlust < 5 %

In dieser Untergruppe verhielt sich die kumulierte Zufuhr von Energie in einem stetigen Auf und Ab über 72 Wochen. Nachdem unmittelbar nach der Placebo-Run-In-Phase (12. Woche) die Energiemenge (−5044 kcal) vor allem zu Lasten der Fettmenge (−463 g), aber auch der Eiweiß- (−132 g) und Kohlenhydratmenge (−103 g) reduziert wurde, resultierte nach 24 Wochen eine positive Energiebilanz (1214 kcal), die insbesondere durch eine starke Zunahme der Kohlenhydratmenge (672 g) und weniger der Fett- (−151 g) sowie Eiweißmenge (−96 g) zustande kam. Ab der 24. Woche konnte eine stetig zunehmende negative Fett- und Eiweißbilanz registriert werden. Ab der 36. Woche kam es zu einer kontinuierlich ansteigenden Kohlenhydratmenge. Die zugeführte Energiemenge fiel nach 36 Wochen wieder in den negativen Bereich (−3153 kcal) und erreichte ihr Minimum nach 48 Wochen mit −10 931 kcal. Im Anschluß daran wurde die Energiemengenbilanz wieder positiver, blieb aber deutlich im negativen Bereich. Die höchsten Negativwerte für die kumulierte Eiweiß- (−924 g) und Fettzufuhr (−1405 g) sowie die maximal kumulierte Kohlenhydratzufuhr (1688 g) wurden nach 72 Wochen erzielt. Die kumulierte Energiezufuhr betrug nach 72 Wochen −8646 kcal.

3.8.1.2 Gewichtsverlust 5 % – 10 %

Bei Betrachtung der Säulendiagramme war auffällig, daß die kumulierte Energie- und Kohlenhydratzufuhr eine durchweg positive Bilanz schrieben. Die Eiweißbilanz sah dagegen bis auf einen Wert (105 g nach 12 Wochen) über die gesamte Zeit negativ aus, wobei sie nach den 12 Wochen immer negativer wurde. Nach 72 Wochen erreichte die kumulierte Eiweißzufuhr ihren tiefsten Punkt (−780 g). Die höchste kumulierte Energiezufuhr lag nach 24 Wochen (7783 kcal) vor, in der Phase, in der auch die größte kumu-

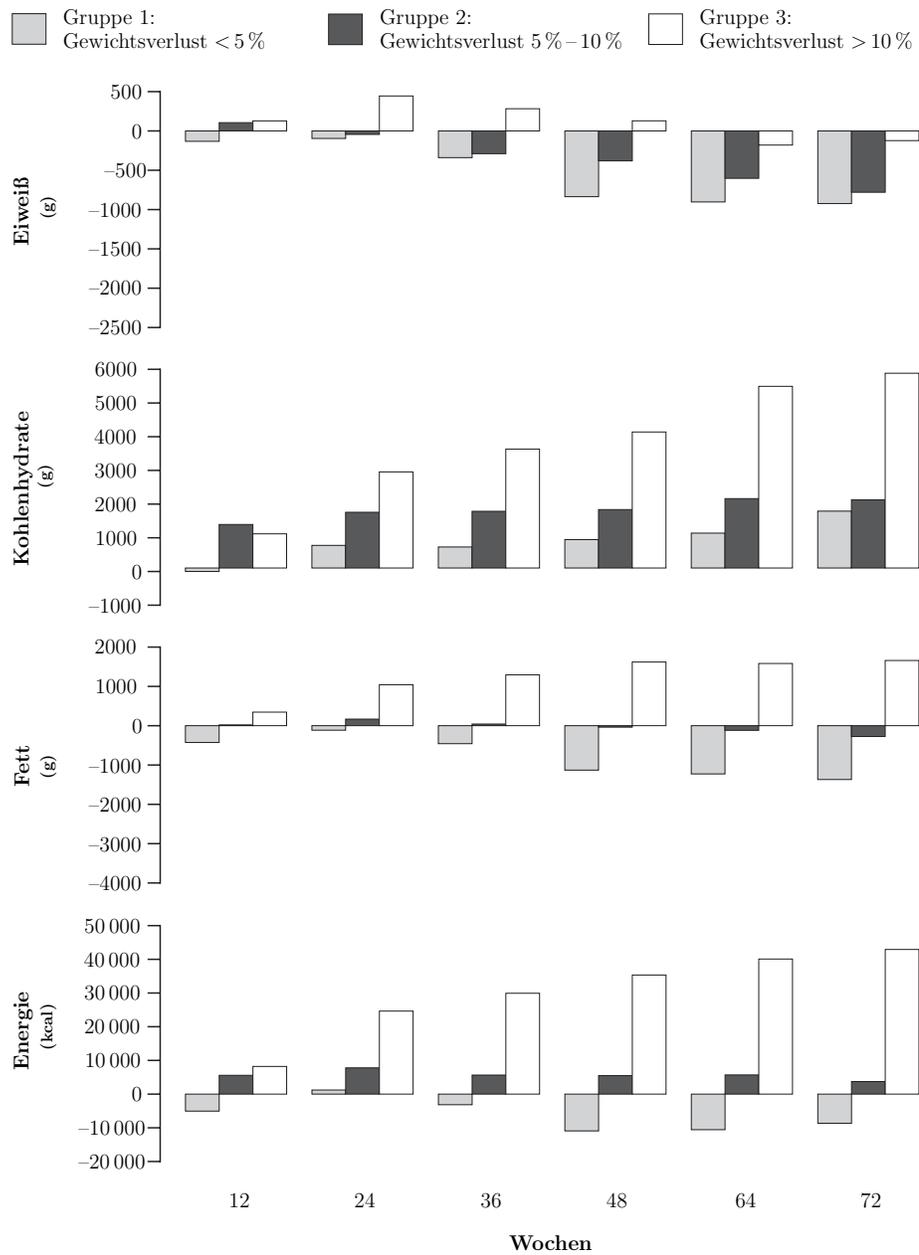


Abb. 3.15: Kumulierte Zufuhr von Energie, Fett, Kohlenhydraten und Eiweiß der Orlistat-Untergruppen (Untergruppe < 5 %, n=38; Untergruppe 5 %–10 %, n=43; Untergruppe > 10 %, n=59)

lierte Fettzufuhr (131 g) zu verzeichnen war. Danach wurde die Fettbilanz zunehmend negativer und hatte ihr Minimum nach 72 Wochen (−312 g). Neben der höchsten Kohlenhydratmenge (2059 g) wurde nach 64 Wochen die zweithöchste kumulierte Energiezufuhr gemessen.

3.8.1.3 Gewichtsverlust > 10 %

Diese Untergruppe zeigte über 72 Wochen eine überaus positive Bilanz bezüglich der kumulierten Energie-, Kohlenhydrat- und Fettmenge. Mit zunehmender Studiendauer erhöhte sich ständig die Energie- und Kohlenhydratmenge und erreichte nach 72 Wochen ihre Höchstwerte (42 923 kcal; 5780 g). Der Verlauf der kumulierten Fettmenge entsprach nahezu dem vorherigen. Nach 72 Wochen wurde die maximal kumulierte Fettmenge (1622 g) erzielt, nachdem die Fettmengenbilanz kurzzeitig rückläufig war (1584 g nach 48 Wochen; 1546 g nach 64 Wochen). Während die kumulierte Eiweißmenge von 128 g nach 12 Wochen auf 445 g nach 24 Wochen angestiegen war, nahm sie im weiteren Verlauf stetig ab, bis sie nach 64 Wochen zu ihrem Minimum (−180 g) gelangte. Zum Schluß (nach 72 Wochen) stieg sie auf −123 g Eiweiß wieder an.

3.8.1.4 Zusammenfassung

Gut zu erkennen war, daß die Orlistat-Untergruppe mit einem Gewichtsverlust > 10 % im Vergleich zu den anderen beiden Untergruppen eine sehr viel höhere kumulierte Zufuhr von Energie, Kohlenhydraten, Fett und Eiweiß zu verzeichnen hatte. Die Werte der kumulierten Zufuhr von Energie, Kohlenhydraten und Fett wurden von den anderen Orlistat-Untergruppen bei weitem nicht erreicht. In dieser Orlistat-Untergruppe entstand der Eindruck, daß mit zunehmender Kohlenhydratmenge auch die Energiemenge stieg. Je geringer der Gewichtsverlust war, desto geringer war die kumulierte Zufuhr von Energie, Kohlenhydraten, Fett und Eiweiß. Die Orlistat-Untergruppe mit einem Gewichtsverlust < 5 % wies als einzige Orlistat-Untergruppe eine negative Energie-, die geringste positive Kohlenhydrat-, die höchste negative Fett- und Eiweißbilanz auf.

3.8.2 Placebo-Untergruppen

3.8.2.1 Gewichtsverlust < 5 %

Der Verlauf aller untersuchter Parameter war relativ unstetig. Die kumulierte Fettzufuhr zeigte als einziger Parameter in dieser Untergruppe eine durchweg negative Bilanz, wobei es auch hier zu Schwankungen kam (zwischen der 24. und 48. Woche). Nachdem das Maximum der kumulierten Kohlenhydratzufuhr (571 g) in der 24. Woche durchschritten war, verlief die kumulierte Zufuhr von Kohlenhydraten in den Minusbereich (Minimum nach 72 Wochen bei -452 g). Die Eiweißbilanz legte einen sehr unregelmäßigen Verlauf an den Tag – mal war sie positiv, mal negativ; nach 72 Wochen lag die kumulierte Eiweißzufuhr bei 24 g. Die kumulierte Energiemenge stieg zunächst nach 24 Wochen auf 251 kcal an, verlief dann aber stetig negativ (Minimum nach 72 Wochen: -4955 kcal).

3.8.2.2 Gewichtsverlust 5 % – 10 %

Das Verhalten dieser Untergruppe war ebenfalls sehr variabel. Die Werte für die kumulierte Zufuhr von Energie waren überwiegend im Plusbereich zu finden. Die 12. Woche stellte mit einer Energiemenge von -505 kcal die Ausnahme dar. Bis zur 64. Woche kam es zu einer gewaltigen Zunahme der kumulierten Energiezufuhr (15 484 kcal nach 64 Wochen). Nach 72 Wochen sank sie auf 11 164 kcal ab. Von Anfang an bewegten sich die Werte für die kumulierte Kohlenhydratzufuhr im Plusbereich, wobei in der 64. Woche 2714 g (Maximum) verbucht wurden. Zuletzt fiel der Wert auf 2416 g Kohlenhydrate zurück. Die kumulierte Fettzufuhr nahm nach 12 (-171 g) und 72 Wochen (-48 g) Negativwerte an, zeigte sich in der übrigen Zeit in einem ständigen Auf und Ab im positiven Bereich (4 g nach 24 Wochen; 3 g nach 36 Wochen; 108 g nach 48 Wochen; 183 g nach 64 Wochen). Bis zur 36. Woche wurde die kumulierte Eiweißzufuhr bis -296 g (Minimum) zunehmend negativ. Von da ab stieg sie in den Plusbereich bis 499 g (Maximum) nach 64 Wochen, fiel dann nach 72 Wochen auf 322 g ab.

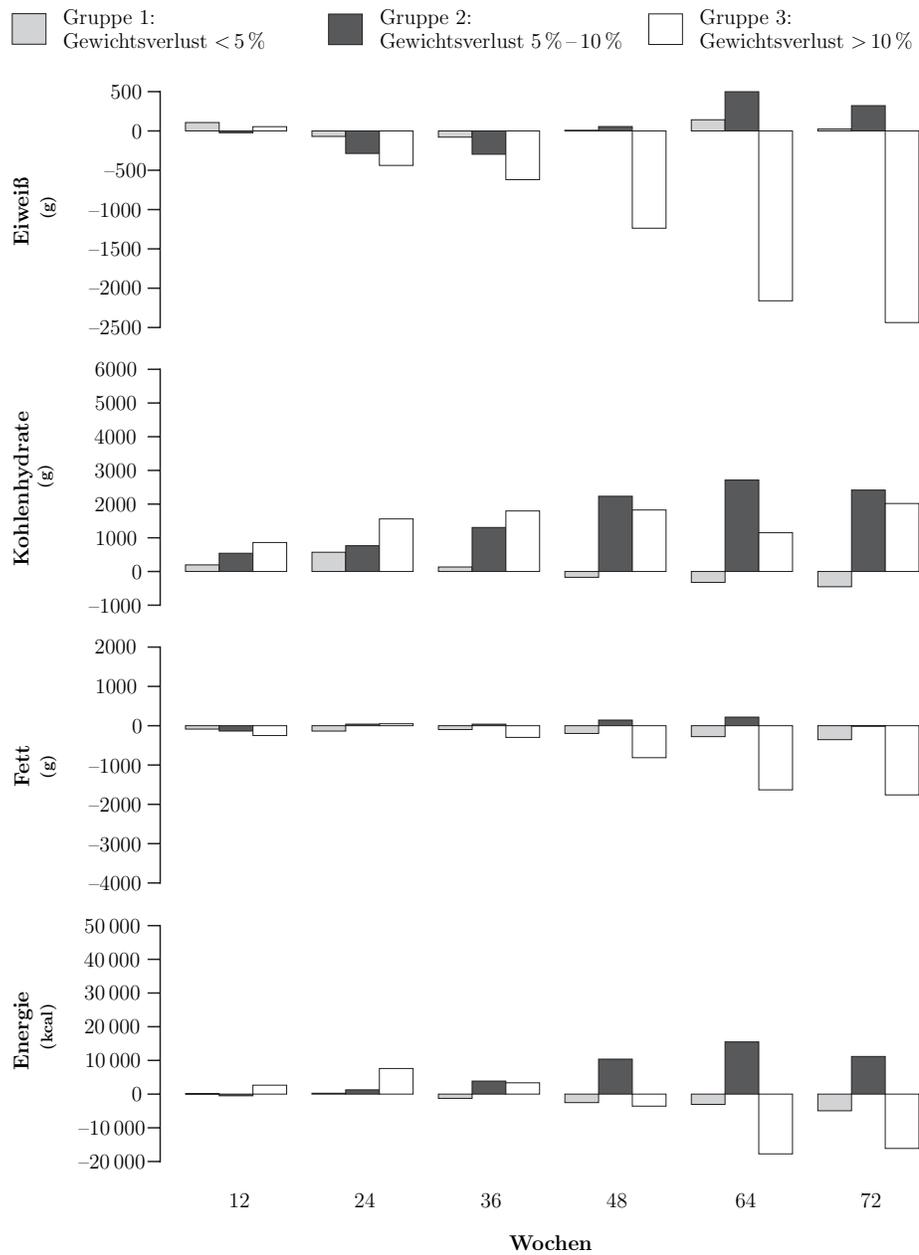


Abb. 3.16: Kumulierte Zufuhr von Energie, Fett, Kohlenhydraten und Eiweiß der Placebo-Untergruppen (Untergruppe < 5 %, n=65; Untergruppe 5 %–10 %, n=36; Untergruppe > 10 %, n=19)

3.8.2.3 Gewichtsverlust > 10 %

Ins Auge fiel eine über die Zeit sich entwickelnde stark negative Eiweißbilanz bis -2437 g nach 72 Wochen, die nach 12 Wochen noch positiv (54 g) ausfiel. Der Verlauf der kumulierten Fettzufuhr war ähnlich, wobei nach anfänglicher negativer Fettbilanz (-286 g) in der 12. Woche ein positiver Wert (14 g) nach 24 Wochen zu verzeichnen war. Anschließend reichte die kumulierte Fettzufuhr immer weiter in den negativen Bereich hinein bis zu ihrem Minimum (-1795 g) nach 72 Wochen. Die kumulierte Kohlenhydratzufuhr stieg stetig bis 2017 g nach 72 Wochen an, knickte nur kurz auf 1151 g nach 64 Wochen ein. Die ersten 24 Wochen häufte sich eine Energiemenge von 7604 kcal an, die sich dann kontinuierlich bis $-16\,119$ kcal (Minimum) nach 72 Wochen reduzierte.

3.8.2.4 Zusammenfassung

Die Placebo-Untergruppe mit einem Gewichtsverlust > 10 % wies im Vergleich zu den anderen beiden Placebo-Untergruppen eine außerordentlich negative Eiweiß-, Fett- und Energiebilanz auf, während sie mit der Placebo-Untergruppe mit einem Gewichtsverlust von 5 %–10 % bezüglich der kumulierten Kohlenhydratzufuhr um den Spitzenplatz konkurrierte. Eine ausgeprägt positive Energie- und Kohlenhydratbilanz war der Placebo-Untergruppe mit einem Gewichtsverlust von 5 %–10 % zu entnehmen, die am Ende ebenfalls eine positiv kumulierte Eiweißzufuhr aufzeigte. Ihre kumulierte Fettzufuhr war kaum nennenswert, vor allem ging die positive Energiebilanz sicherlich nicht auf den Nährstoff Fett zurück. In der Placebo-Untergruppe mit einem Gewichtsverlust < 5 % erfolgte vergleichsweise nur eine geringe negativ kumulierte Zufuhr von Energie, Kohlenhydraten und Fett. Bezüglich ihrer kumulierten Eiweißzufuhr war keine klare Tendenz zu erkennen; zu keiner Studienphase wurden hohe Werte erzielt.

3.8.3 Orlistat- und Placebo-Untergruppen

3.8.3.1 Gewichtsverlust < 5 %

Die Betrachtung der Diagramme mit Darstellung der kumulierten Zufuhr von Eiweiß, Fett, Kohlenhydraten und Energie machte deutlich, daß die der Orlistat-Untergruppe vergleichsweise ausgeprägter verlief. Die kumulierte Zufuhr von Kohlenhydraten war in der Orlistat-Untergruppe im positiven und in der Placebo-Untergruppe vornehmlich im negativen Bereich zu finden. Die Orlistat-Untergruppe sparte mehr Energie, Fett und vor allem Eiweiß ein als die Placebo-Untergruppe.

3.8.3.2 Gewichtsverlust 5 % – 10 %

Die Diagramme der kumulierten Fettzufuhr waren bei beiden Untergruppen wenig ausdrucksvoll; das der Orlistat-Untergruppe war in seinem Verlauf negativer. Sehr unterschiedlich verhielten sich die Untergruppen bei der kumulierten Zufuhr von Eiweiß: Während die Orlistat-Untergruppe ein deutliches Eiweißdefizit aufwies, schwankte die Placebo-Untergruppe in ihrer Eiweißbilanz zwischen negativem und positivem Bereich. In bezug auf die kumulierte Zufuhr von Kohlenhydraten ergaben sich relativ vergleichbare Werte, wobei die Orlistat-Untergruppe über den gesamten Zeitraum einen stabileren Verlauf hatte. Beständige ausschließlich im positiven Bereich liegende Ergebnisse zeigte die Orlistat-Untergruppe auch bei der kumulierten Zufuhr von Energie über 72 Wochen. Die Placebo-Untergruppe erreichte eine sehr viel höhere kumulierte Zufuhr von Energie. Beide Untergruppen haben offensichtlich den Hauptteil der Energie aus Kohlenhydraten gewonnen.

3.8.3.3 Gewichtsverlust > 10 %

Die Orlistat-Untergruppe zeigte eindeutig eine extrem hohe ausnahmslos positive kumulierte Zufuhr von Energie, Kohlenhydraten und Fett. Die kumulierte Eiweißzufuhr war dagegen in dieser Untergruppe zunächst positiv und zum Schluß nur gering negativ. Im Gegensatz dazu wies die Placebo-Untergruppe außerordentlich negative Werte bei der kumulierten Eiweißzufuhr auf. Die kumulierte Fettzufuhr der Placebo-Untergruppe war ab der

36. Woche negativ und verlief relativ parallel zur kumulierten Energie- und Eiweißmenge. Große Unterschiede zwischen den beiden Untergruppen wurden bei allen untersuchten Parametern, insbesondere aber bei der kumulierten Energie-, Fett- und Eiweißzufuhr sichtbar. In der Placebo-Untergruppe war die kumulierte Kohlenhydratmenge sehr viel niedriger als in der Orlistat-Untergruppe.

3.8.3.4 Zusammenfassung

Auffällig war, daß die Orlistat-Untergruppe mit einem Gewichtsverlust von über 10 % mit Abstand am meisten Energie aufgenommen hatte und das vor allem in Form von Kohlenhydraten und Fett. Die Placebo-Untergruppe mit einem Gewichtsverlust $> 10\%$ dagegen sparte an Energie, besonders durch eine negative Zufuhr von Eiweiß und Fett. Die Orlistat- und Placebo-Untergruppen mit einem Gewichtsverlust von 5 %–10 % hatten jeweils eine positive Energiebilanz, die hauptsächlich aber durch den Kohlenhydratverzehr erfolgte. Die jeweils negative Energiebilanz der Orlistat- und Placebo-Untergruppen mit einem Gewichtsverlust $< 5\%$ kam in der Orlistat-Untergruppe vor allem durch eine negative Fett- und Eiweißzufuhr und in der Placebo-Untergruppe eher durch eine negative Kohlenhydrat- und Fettzufuhr zustande.

Woche	Orlistat				Placebo			
	< 5 %	5 % - 10 %	> 10 %	gesamt	< 5 %	5 % - 10 %	> 10 %	gesamt
-4	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00
-2	0,99 ± 0,22	1,32 ± 0,20	1,64 ± 0,19	1,37 ± 0,12	0,94 ± 0,19	1,78 ± 0,25	2,14 ± 0,20	1,37 ± 0,14
0	1,77 ± 0,28	2,23 ± 0,24	3,11 ± 0,23	2,48 ± 0,15	2,01 ± 0,19	2,98 ± 0,31	3,81 ± 0,30	2,57 ± 0,16
2	2,57 ± 0,34	3,40 ± 0,29	4,44 ± 0,27	3,62 ± 0,18	2,51 ± 0,26	3,56 ± 0,42	5,03 ± 0,43	3,21 ± 0,22
4	3,19 ± 0,34	4,34 ± 0,32	5,39 ± 0,31	4,48 ± 0,20	2,62 ± 0,30	3,92 ± 0,50	5,98 ± 0,60	3,53 ± 0,27
8	3,46 ± 0,37	5,35 ± 0,36	6,96 ± 0,35	5,53 ± 0,24	2,63 ± 0,35	5,07 ± 0,59	7,24 ± 0,94	4,06 ± 0,34
12	3,79 ± 0,38	5,84 ± 0,33	8,21 ± 0,42	6,30 ± 0,28	2,63 ± 0,38	5,57 ± 0,63	7,96 ± 1,00	4,32 ± 0,37
16	3,63 ± 0,42	6,66 ± 0,36	8,94 ± 0,48	6,82 ± 0,31	2,55 ± 0,42	6,02 ± 0,63	9,14 ± 1,04	4,60 ± 0,41
20	3,65 ± 0,43	7,18 ± 0,41	9,81 ± 0,51	7,35 ± 0,35	2,55 ± 0,43	5,97 ± 0,65	10,23 ± 1,24	4,75 ± 0,45
24	3,47 ± 0,51	7,12 ± 0,43	10,43 ± 0,52	7,55 ± 0,38	2,79 ± 0,47	6,17 ± 0,68	10,87 ± 1,22	5,04 ± 0,47
28	3,57 ± 0,46	7,45 ± 0,42	10,99 ± 0,56	7,97 ± 0,39	2,51 ± 0,49	6,40 ± 0,73	11,57 ± 1,47	5,07 ± 0,51
32	3,78 ± 0,49	7,72 ± 0,42	11,50 ± 0,57	8,27 ± 0,40	2,55 ± 0,53	6,87 ± 0,64	12,99 ± 1,26	5,52 ± 0,53
36	3,60 ± 0,48	7,78 ± 0,40	11,81 ± 0,57	8,37 ± 0,41	2,09 ± 0,53	6,77 ± 0,64	13,08 ± 1,28	5,18 ± 0,54
40	3,32 ± 0,53	8,00 ± 0,43	12,24 ± 0,56	8,55 ± 0,44	1,88 ± 0,53	7,11 ± 0,66	13,96 ± 1,21	5,32 ± 0,57
44	2,87 ± 0,46	8,13 ± 0,37	12,47 ± 0,57	8,51 ± 0,44	2,09 ± 0,52	6,96 ± 0,57	14,56 ± 1,22	5,53 ± 0,57
48	2,62 ± 0,47	8,42 ± 0,37	13,15 ± 0,54	8,87 ± 0,46	1,93 ± 0,51	7,28 ± 0,55	14,92 ± 1,37	5,53 ± 0,58
52	2,34 ± 0,48	8,09 ± 0,46	13,34 ± 0,54	8,78 ± 0,48	2,11 ± 0,49	7,15 ± 0,48	14,96 ± 1,47	5,60 ± 0,57
56	2,33 ± 0,53	7,84 ± 0,36	13,30 ± 0,58	8,68 ± 0,48	1,94 ± 0,49	7,10 ± 0,44	14,82 ± 1,48	5,50 ± 0,57
60	1,98 ± 0,57	7,71 ± 0,32	13,37 ± 0,50	8,54 ± 0,48	1,28 ± 0,47	6,98 ± 0,39	14,64 ± 1,53	5,04 ± 0,58
64	1,83 ± 0,56	7,52 ± 0,27	13,47 ± 0,48	8,48 ± 0,48	1,23 ± 0,45	7,10 ± 0,35	14,92 ± 1,46	5,09 ± 0,58
68	1,38 ± 0,58	7,39 ± 0,29	13,44 ± 0,44	8,32 ± 0,49	1,19 ± 0,43	6,94 ± 0,32	14,79 ± 1,45	4,99 ± 0,57
72	1,34 ± 0,54	7,25 ± 0,22	13,88 ± 0,44	8,47 ± 0,50	0,84 ± 0,38	7,12 ± 0,24	15,18 ± 1,49	4,92 ± 0,58

Tab. 3.3: Durchschnittlicher prozentualer Gewichtsverlust der Orlistat- und Placebo-Untergruppen sowie des jeweiligen Gesamtkollektivs (Mittelwert ± S. E. M.)

Woche	Placebo	Orlistat
-4	1401,94 ± 38,34	1437,47 ± 38,29
-2	1417,33 ± 44,18	1397,31 ± 37,94
0	1414,34 ± 37,18	1462,47 ± 37,89
12	1427,94 ± 48,30	1529,02 ± 43,76
24	1401,67 ± 42,63	1421,17 ± 39,69
36	1413,31 ± 48,93	1419,07 ± 38,53
48	1401,51 ± 41,80	1436,89 ± 39,85
64	1376,93 ± 42,96	1437,25 ± 41,24

Tab. 3.4: Durchschnittliche tägliche Energieaufnahme (kcal/d) des Orlistat- und Placebo-Gesamtkollektivs (Mittelwert ± S. E. M.)

Visite Woche	1 -4	2 -2	3 0	7 12	10 24	13 36	16 48	20 64	Mittel- wert
Orlistat < 5 %									
Eiweiß (g)	65,02 ± 4,17 17 %	61,65 ± 2,84 18 %	61,77 ± 2,63 18 %	63,77 ± 3,26 17 %	60,44 ± 2,55 17 %	57,43 ± 3,43 17 %	62,74 ± 3,43 17 %	62,96 ± 3,56 17 %	17 %
Fett (g)	60,09 ± 5,07 36 %	53,61 ± 4,05 35 %	51,34 ± 2,97 33 %	60,57 ± 4,77 36 %	52,78 ± 3,49 34 %	48,83 ± 4,03 33 %	55,99 ± 4,08 35 %	54,32 ± 4,01 33 %	34 %
Kohlenhydrate (g)	163,07 ± 8,03 44 %	151,52 ± 6,50 44 %	156,07 ± 7,44 45 %	166,51 ± 11,08 44 %	156,72 ± 7,49 45 %	159,89 ± 8,92 47 %	159,02 ± 9,52 44 %	168,95 ± 9,56 46 %	45 %
Energie (kcal)	1496,17 ± 87,82	1384,41 ± 71,67	1380,25 ± 63,73	1514,79 ± 93,10	1388,30 ± 66,59	1347,70 ± 79,61	1443,63 ± 84,62	1474,42 ± 80,06	1428,71
Orlistat 5 % - 10 %									
Eiweiß (g)	71,66 ± 3,13 20 %	67,30 ± 3,50 19 %	70,73 ± 3,21 19 %	67,70 ± 3,53 18 %	66,56 ± 2,95 19 %	68,39 ± 2,97 19 %	67,50 ± 3,24 19 %	66,31 ± 3,13 19 %	19 %
Fett (g)	54,13 ± 3,06 33 %	53,14 ± 3,28 33 %	53,45 ± 3,54 32 %	55,37 ± 3,73 34 %	52,15 ± 3,76 33 %	52,69 ± 2,60 33 %	52,92 ± 2,99 33 %	50,82 ± 3,70 32 %	33 %
Kohlenhydrate (g)	155,99 ± 8,01 43 %	162,29 ± 8,28 45 %	174,51 ± 9,02 46 %	163,46 ± 8,76 44 %	159,48 ± 8,70 45 %	159,75 ± 7,56 44 %	162,04 ± 7,84 45 %	158,51 ± 8,46 45 %	45 %
Energie (kcal)	1456,39 ± 67,26	1442,23 ± 68,74	1515,71 ± 70,40	1475,57 ± 70,03	1423,88 ± 74,70	1447,36 ± 56,97	1451,11 ± 62,64	1414,39 ± 72,61	1455,33
Orlistat > 10 %									
Eiweiß (g)	66,74 ± 2,46 19 %	66,23 ± 2,91 19 %	68,00 ± 2,93 18 %	70,26 ± 3,19 18 %	64,55 ± 2,65 18 %	64,65 ± 2,48 18 %	63,72 ± 3,15 18 %	67,51 ± 3,39 19 %	18 %
Fett (g)	52,25 ± 2,64 34 %	50,49 ± 3,20 33 %	55,05 ± 3,28 34 %	59,65 ± 3,21 34 %	54,36 ± 3,78 34 %	55,26 ± 3,27 34 %	51,03 ± 3,24 32 %	52,73 ± 3,24 33 %	34 %
Kohlenhydrate (g)	152,10 ± 6,43 44 %	151,96 ± 7,05 44 %	164,10 ± 7,23 44 %	173,91 ± 8,98 44 %	160,09 ± 7,92 44 %	158,08 ± 7,65 44 %	164,12 ± 8,10 46 %	158,98 ± 7,69 44 %	44 %
Energie (kcal)	1385,89 ± 51,97	1374,28 ± 59,63	1477,81 ± 61,56	1575,71 ± 68,42	1442,99 ± 65,73	1444,57 ± 63,45	1422,49 ± 63,26	1430,66 ± 65,19	1444,30

Tab. 3.5: Durchschnittliche tägliche Zufuhr von Energie, Eiweiß, Fett und Kohlenhydraten sowie deren prozentualer Anteil an der Energieaufnahme der Orlistat-Untergruppen (Mittelwert ± S. E. M.; Untergruppe < 5%, n=38; Untergruppe 5 % - 10 %, n=43; Untergruppe > 10 %, n=59)

Visite Woche	1 -4	2 -2	3 0	7 12	10 24	13 36	16 48	20 64	Mittel- wert
Placebo < 5 %									
Eiweiß (g)	65,95 ± 2,29 18 %	66,95 ± 2,70 18 %	67,72 ± 2,26 18 %	64,34 ± 2,83 17 %	66,34 ± 2,61 18 %	67,49 ± 3,44 18 %	67,64 ± 2,83 18 %	64,35 ± 2,78 18 %	18 %
Fett (g)	56,82 ± 2,48 35 %	58,96 ± 2,80 35 %	56,44 ± 2,35 34 %	57,29 ± 2,96 35 %	58,35 ± 3,11 36 %	56,71 ± 3,30 35 %	57,17 ± 3,39 35 %	56,51 ± 3,38 35 %	35 %
Kohlenhydrate (g)	157,90 ± 6,86 43 %	162,17 ± 7,97 43 %	162,36 ± 7,12 44 %	164,50 ± 8,87 44 %	154,83 ± 8,34 42 %	156,38 ± 8,92 43 %	158,69 ± 7,23 43 %	157,73 ± 8,12 44 %	43 %
Energie (kcal)	1463,37 ± 52,43	1495,13 ± 58,50	1479,87 ± 50,46	1481,62 ± 62,16	1461,19 ± 62,08	1464,33 ± 73,35	1474,54 ± 66,28	1445,20 ± 63,11	1470,66
Placebo 5 % – 10 %									
Eiweiß (g)	60,85 ± 2,38 19 %	62,71 ± 3,49 19 %	61,50 ± 2,86 19 %	58,64 ± 4,44 18 %	61,66 ± 3,14 19 %	65,98 ± 3,77 19 %	65,73 ± 4,37 20 %	58,62 ± 3,02 19 %	19 %
Fett (g)	47,51 ± 3,41 33 %	50,91 ± 4,11 35 %	47,17 ± 3,33 33 %	51,30 ± 5,39 35 %	49,19 ± 3,81 33 %	50,46 ± 3,94 33 %	49,88 ± 2,87 33 %	45,09 ± 2,67 33 %	34 %
Kohlenhydrate (g)	142,90 ± 7,74 45 %	140,16 ± 9,14 43 %	147,98 ± 8,03 46 %	144,19 ± 9,09 44 %	147,97 ± 8,55 44 %	152,56 ± 10,16 44 %	145,82 ± 7,10 43 %	136,22 ± 6,80 45 %	44 %
Energie (kcal)	1282,61 ± 69,04	1315,97 ± 86,52	1293,28 ± 62,11	1320,30 ± 104,29	1330,32 ± 75,56	1376,78 ± 82,37	1344,90 ± 57,56	1222,14 ± 55,84	1310,79
Placebo > 10 %									
Eiweiß (g)	71,30 ± 4,82 20 %	66,00 ± 4,67 20 %	69,30 ± 5,94 20 %	62,78 ± 4,51 17 %	66,49 ± 3,57 20 %	61,30 ± 3,93 19 %	60,40 ± 4,56 19 %	63,70 ± 4,88 18 %	19 %
Fett (g)	53,51 ± 4,36 34 %	48,96 ± 5,25 33 %	47,83 ± 5,34 30 %	54,81 ± 6,06 34 %	47,10 ± 3,82 32 %	45,09 ± 4,47 31 %	43,94 ± 4,14 31 %	48,94 ± 4,73 31 %	32 %
Kohlenhydrate (g)	151,80 ± 10,99 43 %	146,91 ± 12,01 44 %	159,59 ± 13,82 45 %	157,69 ± 10,96 44 %	152,18 ± 15,29 46 %	149,69 ± 17,49 46 %	143,34 ± 10,59 46 %	164,83 ± 17,22 47 %	45 %
Energie (kcal)	1424,69 ± 90,47	1339,49 ± 99,26	1413,67 ± 99,68	1441,03 ± 98,45	1331,44 ± 83,85	1299,68 ± 83,19	1255,60 ± 62,63	1411,02 ± 107,37	1364,58

Tab. 3.6: Durchschnittliche tägliche Zufuhr von Energie, Eiweiß, Fett und Kohlenhydraten sowie deren prozentualer Anteil an der Energieaufnahme der Placebo-Untergruppen (Mittelwert ± S. E. M.; Untergruppe < 5%, n=65; Untergruppe 5 % – 10 %, n=36; Untergruppe > 10 %, n=19)

Woche	(Basis)	12	24	36	48	64	72
Placebo < 5 %							
Eiweiß (g)	66,45	106,88	-70,20	-79,25	8,24	142,02	24,48
Fett (g)	57,89	-121,53	-172,24	-133,44	-232,74	-313,05	-390,47
Kohlenhydrate (g)	160,03	195,91	570,88	134,01	-172,61	-323,33	-452,43
Energie (kcal)	1479,25	51,82	250,62	-1266,19	-2519,92	-3047,98	-4954,95
Placebo 5 % - 10 %							
Eiweiß (g)	61,78	-23,29	-286,67	-296,39	56,08	498,73	321,70
Fett (g)	49,21	-171,06	4,49	3,08	108,02	182,74	-47,73
Kohlenhydrate (g)	141,53	541,43	765,06	1305,80	2232,78	2713,87	2416,41
Energie (kcal)	1299,29	-504,66	1260,35	3866,91	10376,22	15484,30	11163,70
Placebo > 10 %							
Eiweiß (g)	68,65	54,36	-438,32	-619,83	-1236,93	-2160,47	-2437,40
Fett (g)	51,24	-286,02	14,39	-332,80	-849,19	-1666,39	-1795,07
Kohlenhydrate (g)	149,36	859,74	1559,42	1796,50	1824,44	1150,51	2017,13
Energie (kcal)	1382,09	2653,03	7604,11	3349,78	-3572,46	-17739,02	-16118,78
Orlistat < 5 %							
Eiweiß (g)	63,34	-132,01	-95,86	-339,69	-836,02	-902,94	-924,02
Fett (g)	56,85	-463,10	-150,95	-493,29	-1166,75	-1262,81	-1404,84
Kohlenhydrate (g)	157,29	-102,76	671,74	623,80	841,91	1035,24	1688,11
Energie (kcal)	1440,29	-5043,86	1214,25	-3153,13	-10930,75	-10557,25	-8646,21
Orlistat 5 % - 10 %							
Eiweiß (g)	69,48	105,07	-44,16	-289,11	-380,72	-602,65	-780,04
Fett (g)	53,63	-15,44	130,71	5,66	-73,71	-154,18	-311,58
Kohlenhydrate (g)	159,14	1291,37	1654,13	1682,69	1733,89	2059,12	2024,00
Energie (kcal)	1449,31	5577,54	7782,81	5646,85	5483,15	5684,55	3728,95
Orlistat > 10 %							
Eiweiß (g)	66,48	127,62	445,02	282,52	128,96	-180,06	-122,78
Fett (g)	51,37	309,07	1005,19	1256,84	1583,65	1545,90	1622,41
Kohlenhydrate (g)	152,03	1013,66	2851,43	3528,34	4036,22	5390,86	5780,17
Energie (kcal)	1380,09	8208,98	24641,25	29924,83	35341,64	40090,95	42922,98

Tab. 3.7: Kumulierte Zufuhr von Energie, Kohlenhydraten, Fett und Eiweiß der Orlistat- und Placebo-Untergruppen über 72 Wochen

Kapitel 4

Allgemeine Diskussion

4.1 Zum Energiehaushalt des Körpers

4.1.1 Definitionen der Energiegrößen

Wir benötigen Energie, die wir in Form von Nahrung tagtäglich zu uns nehmen, für unser Wachstum, für die Zellregeneration und für die Aufrechterhaltung der biologischen Funktionen. Ein Teil dieser aufgenommenen Energie wird für Arbeit und Leistung genutzt, der andere Teil wird als Wärme abgegeben [110]. Energieträger sind Kohlenhydrate, Fette, Proteine und Alkohol. Wir unterscheiden die Bruttoenergie, die verdauliche Energie und die umsetzbare Energie der Nährstoffe, wobei es nur zu geringen Energieverlusten mit dem Stuhl und dem Harn kommt, so daß die umsetzbare Energie mit dem physiologischen Brennwert gleichzusetzen ist, wenn die Aufnahme hundert Prozent beträgt [110]. Aufgrund dieser Tatsache können wir folgende Brennwerte für Nährstoffe (gerundet) formulieren:

„17 kJ oder 4 kcal/g Kohlenhydrate,
38 kJ oder 9 kcal/g Fett,
17 kJ oder 4 kcal/g Protein,
30 kJ oder 7 kcal/g Alkohol.“

Dabei gilt: $1 \text{ kJ} = 0,239 \text{ kcal}$ und $1 \text{ kcal} = 4,184 \text{ kJ}$ [73].

Speicherort dieser Energie ist das Adenosintriphosphat (ATP), das bei der Energieumsetzung immer eine Rolle spielt [110].

4.1.2 Energiebedarf

Der Energiebedarf des Körpers setzt sich zusammen aus Grundumsatz und Leistungszuwachs. Grundumsatz ist definiert als der Energieverbrauch einer ruhig liegenden Person 12–14 Stunden nach der letzten Mahlzeit, direkt nach dem Wachwerden und unter konstanter Raumtemperatur von 27–31 °C. Einfacher zu erfassen ist der Ruhe-Nüchtern-Umsatz (RNU), der 12–14 Stunden postprandial, morgens und mit Kleidung, im entspannten Sitzen und bei einer Raumtemperatur von 24–26 °C bestimmt wird. Die RNU-Werte liegen ca. 6–10 % höher als der Grundumsatz. Der Grundumsatz als auch der Ruhe-Nüchtern-Umsatz erfassen die Energiemenge, die für chemische Reaktionen bezüglich „Wachstum, Umbau, Neubildung, Erhaltung und Speicherung von Körpersubstanz“, für Transport, z. B. „von einfachen und komplexen Metaboliten über Zellmembranen sowie intrazellulär, von Ionen bei nervalen Aktivitäten und Informationsabläufen“ [111], für Herz-Kreislauf-Tätigkeit, Atmung, Gehirnfunktion und Erhaltung des Muskeltonus benötigt werden [73, 111]. Zudem ist der Grundumsatz abhängig von Lebensalter und Geschlecht. Die von der WHO aufgestellten Formeln zur Errechnung des Grundumsatzes sind in Tabelle 4.1 zusammengefaßt. In direktem Zusammenhang stehen der Schweregrad der Arbeits- und Freizeitaktivitäten und der Leistungszuwachs. Je schwerer die körperliche Belastung ist, desto höher sind der Arbeitsumsatz, der Tagesenergieumsatz und der tägliche Energiebedarf. Mehr als die Hälfte des täglichen Energiebedarfs nimmt der Grundumsatz bzw. der Ruhe-Nüchtern-Umsatz ein. Für körperliche Aktivität wird mehr als ein Drittel vom Tagesenergiebedarf genutzt, während zirka ein Zehntel davon die postprandiale Thermogenese¹ ausmacht.

Während der Schwangerschaft, insbesondere im 2. und 3. Trimenon (um ca. 300 kcal/d), der Stillperiode (um ca. 650 kcal/d) und des Wachstums ist

¹Die Nahrungsaufnahme bewirkt wegen des limitierten Wirkungsgrades des Stoffwechselmetabolismus eine Wärmebildung, d. h. eine Erhöhung der Körpertemperatur, die dem gesteigerten Energieumsatz gleichzusetzen ist.

Altersgruppe	Formel für die Voraussage des Grundumsatzes (GU) in kcal/d
Frauen	
10–18 Jahre	$GU = (0,056 \times \text{kg KG} + 2,898) \times 239$
19–30 Jahre	$GU = (0,062 \times \text{kg KG} + 2,036) \times 239$
31–60 Jahre	$GU = (0,034 \times \text{kg KG} + 3,538) \times 239$
über 60 Jahre	$GU = (0,038 \times \text{kg KG} + 2,755) \times 239$
Männer	
10–18 Jahre	$GU = (0,074 \times \text{kg KG} + 2,754) \times 239$
19–30 Jahre	$GU = (0,063 \times \text{kg KG} + 2,896) \times 239$
31–60 Jahre	$GU = (0,048 \times \text{kg KG} + 3,653) \times 239$
über 60 Jahre	$GU = (0,049 \times \text{kg KG} + 2,459) \times 239$

Tab. 4.1: Formel zur Voraussage des Grundumsatzes (nach: [164])

der Energiebedarf gesteigert. Bis zu einem Zehntel des täglichen Gesamtenergieumsatzes können Thermoregulation, Streßsituationen und Muskelkontraktionen, die durch vermehrtes Aufstehen und Setzen zustande kommen, ausmachen [111]. Die von der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) veröffentlichten Richtwerte für die Energiezufuhr normalgewichtiger Personen kann der Tabelle 4.2 entnommen werden.

4.1.3 Kontrolle der Energiebilanz

Durch die Entdeckung des ob-Gens, seines Genproduktes Leptin (griechisch für schlank, dünn) und der Leptinrezeptoren an der genetisch adipösen Maus 1994 durch Jeff Friedman [171] ist die Wissenschaft der Frage näher gekommen, wie die Kontrolle der Energiebilanz und damit die Regulation des Körpergewichts beim Menschen erfolgt. Das ob-Gen codiert für Leptin, das im Blut an Plasmaproteine gebunden ist, welches ausschließlich im Fettgewebe gebildet und sezerniert wird. Es existieren drei Isoformen des Leptinrezeptors, Ob-Ra, Ob-Rb und Ob-Re. Hypothalamische Leptinrezeptoren greifen in den Regelkreis des Hunger- und Sättigungszentrums ein, was aufgrund der Lage plausibel erscheint. In vielen anderen Geweben wurden Leptinrezeptoren unklarer Funktion gefunden. BMI und Plasma-Leptinspiegel verhalten

Alter	kcal/d		mittlere körperl. Aktivität (kcal/kg)		geringe/starke körperl. Aktivität (kcal/kg)	
	m	w	m	w	m	w
Säuglinge						
0 bis unter 4 Monate	500	450	94	91		
4 bis unter 12 Monate	700	700	90	91		
Kinder						
1 bis unter 4 Jahre	1100	1000	91	88	83/k. A.	80/k. A.
4 bis unter 7 Jahre	1500	1400	82	78	74/k. A.	70/k. A.
7 bis unter 10 Jahre	1900	1700	75	68	66/83	60/76
10 bis unter 13 Jahre	2300	2000	64	55	56/71	49/62
13 bis unter 15 Jahre	2700	2200	56	47	50/63	41/52
Jugendliche und Erwachsene						
15 bis unter 19 Jahre	3100	2500	46	43	39/60	35/55
19 bis unter 25 Jahre	3000	2400	41	40	35/54	33/51
25 bis unter 51 Jahre	2900	2300	39	39	34/52	33/50
51 bis unter 65 Jahre	2500	2000	35	35	32/48	32/48
65 Jahre und älter	2300	1800	34	33	30/46	30/46

Tab. 4.2: Richtwerte für die durchschnittliche Energiezufuhr in kcal/d bei Personen mit einem BMI im Normbereich und mit entsprechender körperlicher Aktivität in kcal/kg Körpergewicht (modifiziert nach: [22])

sich proportional zueinander, d. h. je größer die Körperfettmasse ist, desto höher ist auch die Leptinkonzentration im Plasma. So kommt es bei einer Gewichtsabnahme zu einer Verringerung der Leptinbildung und -sezernierung im Fettgewebe. Bei der Maus konnte gezeigt werden, daß erhöhte Leptinspiegel zu einer Reduktion der Nahrungsaufnahme und zu einer Steigerung des Energieverbrauches in den Muskeln durch Stimulation des sympathischen Nervensystems sowie der Wärmeabgabe führten, woraus eine negative Energiebilanz resultierte. Daraus läßt sich schließen, daß Leptin direkt oder indirekt in den Regelkreis des Hunger- und Sättigungszentrums eingreift. Beim fettsüchtigen Menschen blieb trotz erhöhter Leptinspiegel im Plasma im Gegensatz zur Maus die Nahrungsaufnahme konstant. Die Ursache dafür ist noch nicht bekannt, aber es wird vermutet, daß es sich um eine Leptinresistenz auf Rezeptor- oder Postrezeptorebene handelt. Genetische Defekte des Leptins oder der Leptinrezeptoren kommen als Ursache beim übergewichtigen Menschen im Unterschied zu den fettsüchtigen Tieren selten in Betracht. Zusätzlich nehmen noch verschiedene Hormone und Peptide auf

die Kontrolle der Energiebilanz Einfluß: Insulin hat auf die Leptinausscheidung kurzfristig keine Auswirkungen, aber ein länger existierender Hyperinsulinismus läßt die Leptinsekretion ansteigen. Kortisole beeinflussen die Leptin-Plasmakonzentration positiv, während Katecholamine und Androgene das Gegenteil bewirken. Neuropeptid Y, GLP-1, Bombesin, Cholezystokinin und Melanocortin, die wie Leptin zentral wirksam sind, spielen wahrscheinlich bei der Kontrolle der Energiebilanz auch eine Rolle. Leptin nimmt aber nicht nur auf die Regulation des Körpergewichtes Einfluß, sondern zeigt sich verantwortlich für den Pubertätsanfang, die Hemmung der Insulinfreisetzung und die Steigerung der Hämatopoese. Abschließend läßt sich sagen, daß die Regulation des Körpergewichts noch sehr viel komplexer und längst noch nicht vollständig erforscht ist, aber daß das Verständnis auf diesem Gebiet durch die Entdeckung des Leptins erweitert wurde [100].

Die Klonierung von UCP (englisch: Uncoupling Protein; deutsch: entkoppelndes Protein), das an der inneren Mitochondrienmembran sitzt, hat außerdem einen weiteren Beitrag zur Erforschung der Regulation des Körpergewichtes geliefert. UCP entkoppelt die Atmungskette und oxidative Phosphorylierung mit der Folge der Wärmeabgabe, das bedeutet, daß eine starke Gewichtszunahme aus dem Fehlen von UCP resultieren würde. Mittlerweile wurden bereits drei Isoformen des UCP gefunden: UCP-1, UCP-2 und UCP-3. UCP-1 (Thermogenin) kommt bei Tieren nur im braunen Fettgewebe vor, während es beim Menschen nur in den ersten Wochen nach der Geburt vorhanden ist. UCP-2 dagegen kommt beim Menschen in vielen Geweben vor, UCP-3 vor allem im Muskel. Es konnte festgestellt werden, daß Leptin einen positiven Einfluß auf die UCP-3-Expression hat. Im Moment kann aber noch nicht gesagt werden, welche Bedeutung UCP-2 und UCP-3 in der Regulation des Körpergewichtes beim Menschen hat [99, 112].

4.1.4 Zur Regulation der Nahrungsaufnahme

Bei der Regulation der Nahrungsaufnahme handelt es sich um einen äußerst diffizilen, noch nicht vollständig erforschten Mechanismus, der aus peripheren und zentralen Vorgängen resultiert. Dabei spielen unter anderen gastrointestinale Signale eine wichtige Rolle: Erstens wird dem Zentralnerven-

system durch die vom zugeführten Essen hervorgerufene Magendehnung, d. h. durch die Stimulation der Dehungsrezeptoren, ein afferentes Signal über den Nervus vagus vermittelt. Zweitens werden gastrointestinale Hormone wie Cholezystokinin (ein starkes Sättigungshormon), Glucagon-like-Peptid-1, Bombesin, Neurotensin, vasoaktives intestinales Peptid, Xenin und Somatostatin freigesetzt, die alle dem lateralen Hypothalamus, unserem hauptsächlichsten Regulationszentrum, Sättigung signalisieren. Drittens beeinflusst die chemische Struktur der absorbierten Nahrungsstoffe die Stimulierung von Sättigungssignalen, wobei Metaboliten des Fett- und Glukosestoffwechsels die größte Bedeutung zukommt. Aber nicht nur die Quantität, sondern auch die Qualität der Nahrungszufuhr wird über die einzelnen Peptide gesteuert, d. h. die Peptide bewirken die Aufnahme eines bestimmten Nährstoffes. Ein Beispiel dafür wäre die Förderung der Kohlenhydrataufnahme durch Neuropeptid Y und der Fettaufnahme durch Galanin, während CRF das Gegenteil hervorruft. Eine zentrale Rolle bei der Nahrungsregulation nimmt die Oxidation energiebringender Stoffe ein: Vermehrte Oxidation führt über ein Signal zur Terminierung der Nahrungsaufnahme. Vice versa bewirkt eine verminderte Oxidation keine Beendigung der Nahrungszufuhr. Außerdem inhibieren Noradrenalin (über β -Rezeptoren), Serotonin und CRF (Corticotropin-Releasing-Factor) als Transmitter sowie andere periphere endokrine Stoffe wie Leptin, Glukokortikoide und Insulin (geringe Wirkung bei der kurzzeitigen Regulierung der Nahrungsaufnahme) die Nahrungsaufnahme. Dagegen wirken Noradrenalin (über α_2 -Rezeptoren), Neuropeptid Y, Galanin, Dynorphin, β -Endorphin, GABA und Wachstumshormon-Releasing-Hormon stimulierend auf die Nahrungszufuhr [129, 130]. Über das autonome Nervensystem und periphere endokrine Mechanismen werden die vom Zentralnervensystem kommenden Signale verarbeitet [129]. Neben diesen Mechanismen sind kognitive und sensorische Faktoren, die in der Großhirnrinde verändert werden können, für die Fortführung der Nahrungsaufnahme mit entscheidend; sie können sogar die Regelkreise aufheben. Das bedeutet, daß ein jeder trotz Sättigungsgefühl eine Mousse au Chocolat, die eine weiche Konsistenz besitzt, im Gegensatz zu einem Apfel, der viel Kauarbeit bedeuten würde, verzehren könnte [126]. Sicherlich spielen auch optische und olfaktorische Einflüsse eine große Rolle

im Eßverhalten. Die exakte Kenntnis über die Regulation der Nahrungsaufnahme fehlt noch, ist aber für die Therapie der Ernährungsstörungen von entscheidender Bedeutung.

4.2 Die Nahrungsbestandteile und ihre Wirkung im Stoffwechsel

4.2.1 Kohlenhydrate

Kohlenhydrate sind in der überwiegenden Zahl verdaubar. Ballaststoffe, die auch zur Gruppe der Kohlenhydrate gehören, sind allerdings unverdaubar. Auf die Ballaststoffe gehe ich im Anschluß an dieses Kapitel noch genauer ein. Kohlenhydrate lassen sich in Mono-, Di-, Oligo- und Polysaccharide einteilen, wobei ausschließlich die monomere Form im Dünndarm aufgenommen werden kann. Das bedeutet, daß bei der Kohlenhydratverdauung die zwei- und mehrkettigen Kohlenhydrate in Monomere gespalten werden müssen. Aufgebaut sind die Kohlenhydrate aus Glukose, Fruktose, Galaktose und ihren Derivaten [5]. Die α -Amylase, die von den Speicheldrüsen der Mundhöhle und vor allem von der Bauchspeicheldrüse abgegeben wird, spaltet die Kohlenhydrate so lange, bis eine Verbindung aus zwei Glukosemolekülen – Maltose bzw. Isomaltose – entsteht. Dieses Enzym hydrolysiert die langkettigen Moleküle außer die Laktose an der α -1,4-Bindung. Die α -1,6-Bindung zwischen den Molekülketten wird dagegen nicht gespalten. Durch die im Dünndarm befindlichen Disaccharidasen werden die entstandenen Disaccharide weiter in Monosaccharide zerlegt, die erst in dieser Form dort resorbiert werden können und dann über den Pfortaderkreislauf zur Leber gelangen [74]. Grob zusammenfassend kann man sagen, daß Kohlenhydrate und vor allem Glukose ihre Funktion als Energielieferanten für Zellen, insbesondere für Blut- und Gehirnzellen haben. Glukose ist außerdem essentiell für einige Leberentgiftungsmechanismen, die Nukleinsäuresynthese und die Triglyzeridsynthese. Je nach Energiebedarf wird Glukose von der Leber an das Blut abgegeben, in Form des Glykogens in der Leber und im Muskel aufbewahrt oder bei vollen Speichern in Fett verwandelt [5]. Nur 1–2% der Kohlenhydrate werden bei zu hoher täglicher Energiezufuhr zu Fettsäu-

ren de-novo-synthetisiert. Der Blutzucker wird über die Glykogenolyse, das Glukagon aus den A-Zellen der pankreatischen Langerhans Inseln, Kortisol, Adrenalin, Thyroxin, STH und ACTH erhöht [74]. Die Leber reguliert den Blutzucker mit den Stoffwechselmechanismen der Glykolyse und der Glukoneogenese über die Hormone Insulin und Glukagon, die Agonist und Antagonist sind. Sinkt der Blutzuckerspiegel, dann hat das eine Ausschüttung von Glukagon und / oder von zur vermehrten Glukoneogenese führenden Katecholaminen zur Folge. Umgekehrt führt ein zu hoher Blutglukosespiegel zur Sekretion von Insulin. Glukose wird in allen Zellen außer der Leber, des Gehirns und der Erythrozyten insulinabhängig über ein Transportprotein gemäß dem Konzentrationsgradienten transportiert.

Fruktose (Fruchtzucker) kommt in Obst, Gemüsen und Getränken frei und gebunden mit Glukose als Saccharose vor. Dieser Zucker kann lediglich in Leber, Niere und Darm nach dem gleichen Schema wie beim Glukoseabbau vermehrt genutzt werden, wobei die Leber das meiste umsetzt.

Lactose aufgebaut aus Galaktose und Glukose wird vor allem von der Leber umgesetzt. Galaktose kann von allen galaktoseabhängigen Zellen reversibel in Glukose verwandelt werden.

4.2.2 Ballaststoffe

Wie schon oben bei den Kohlenhydraten erwähnt, sind Ballaststoffe unverdaubare Kohlenhydrate. Ballaststoffe werden in Stoffgruppen unterteilt, die sich in den chemischen und physikalischen Eigenschaften voneinander unterscheiden. Ballaststoffe setzen sich aus Lignin und vielen verschiedenen Kohlenhydraten wie hauptsächlich Zellulose, Hemizellulose und Pektin zusammen. Lignin ist kein Kohlenhydrat; es kann Gallensäuren binden.

Die zahlreichen Charakteristika kommen durch die unterschiedliche Zusammensetzung der Ballaststoffe zustande. Nach biologischen Aspekten und Aufgaben lassen sich die Ballaststoffe in drei Gruppen einteilen: „1. Fasern zur Aufrechterhaltung der Pflanzenstruktur, 2. Pflanzengummis und -schleimstoffe, 3. Speicherpolysaccharide“ [81]. Pflanzliche Hydrokolloide wie z. B. „Gummi arabicum, Johannisbrotkernmehl, Guarkernmehl, Pektinstoffe, Agar und Carrageenan“ [81] gehören ebenfalls zu den Ballaststoffen, und

zwar zu den Wasserbindenden. Weiterhin teilt man sie ein in wasserunlösliche, die für eine kurze intestinale Transitzeit sorgen und hauptsächlich aus Zellulose, Hemizellulose und viel Lignin bestehen, und wasserlösliche Ballaststoffe, die von den Darmbakterien rasch und fast vollständig zerlegt werden. Die DGE rät Erwachsenen eine Ballaststoffzufuhr von mindestens 30 g/d [25]. Die wasserunlöslichen Ballaststoffe werden im Darm kaum abgebaut und dadurch mit den Fäzes größtenteils wieder ausgeschieden. Durch das hohe Wasserbindungsvermögen der wasserunlöslichen Ballaststoffe steigt das Stuhlvolumen an, was zur Folge hat, daß der intraluminale Druck im Kolon sinkt (LaPlace-Gesetz).

Das Getreide, der größte Stärke-Lieferant in den Industrieländern, enthält durch moderne Verfahren der Weißmehlherstellung – relativ gesehen – nur noch geringe Ballaststoffmengen. Zu empfehlen sind Vollkornprodukte, grobes Gemüse, Hülsenfrüchte und Kartoffeln, da sie reich an Ballaststoffen sind. Dagegen sollte möglichst wenig Zucker, Fett und Weißmehl verzehrt werden. Positive Auswirkungen haben manche, vor allem wasserlösliche Ballaststoffe wie Hafer und Bohnen auf den Gesamtcholesterinspiegel: bei einem täglichen Haferflockenverzehr von 120–140 g sank LDL-Cholesterin in zirka drei Wochen um 8–12 % seines Ausgangswertes, während HDL-Cholesterin stieg [81]. Der wahrscheinlichste Grund für diesen Effekt liegt in einer erhöhten Gallensäuresynthese bedingt durch eine gesteigerte Ausscheidung von Gallensalz mit den Fäzes. Außerdem konnte bei gesunden Probanden eine Reduzierung der Glukose- und Galaktosekonzentration nach dem Verzehr von Guarmehl und Pektin gemessen werden. Es handelt sich dabei nur um eine Resorptionsverzögerung, während die Fette vermehrt ausgeschieden werden. Bezüglich des Bedarfs an Mineralien und Spurenelementen kann bei einer langandauernden, ballaststoffreichen Ernährung ein Defizit entstehen. Phytin zum Beispiel, welches in hohem Maße im Getreide zu finden ist, hemmt die Eisen- und unter Umständen auch die Zinkresorption. Der negative Effekt auf die Eisenaufnahme kann aber durch Vitamin C kompensiert werden. Ein Zinkmangel kann auch durch Verzicht auf tierisches Protein entstehen. Kalzium ist unter einer ballaststoffreichen Lebensführung möglicherweise ebenfalls erniedrigt, was jedoch vom Uronsäuregehalt der Ballaststoffe abhängig ist. Je höher der Uronsäuregehalt, desto stärker ist die

Kalziumbindungsfähigkeit. Aus diesen Erkenntnissen heraus ist eine Mischkost mit einem geringen Anteil an raffinierten Kohlenhydraten zu empfehlen [81].

4.2.3 Fette

Fette, auch Triglyzeride genannt, sind für unseren Organismus als größter Energiespeicher, als Substanzen der Zellmembranen (zum Beispiel als unerläßlicher Teil von Gangliosiden in der grauen Hirnsubstanz), als stoßdämpfendes und isolierendes Material und als Ausgangsstoffe für die Bildung von Eikosanoiden außerordentlich wichtig. Der Aufbau der Fette, d. h. die Art der Fettsäuren, bestimmt die biologischen Charakteristika der einzelnen Fette. Gemein ist allen eine geradzahlige Kettenlänge. Bis zu sechs C-Atomen spricht man von kurzkettigen Fettsäuren, bei sechs bis zehn C-Atomen von mittelkettigen Fettsäuren (MCT) und ab zehn C-Atomen von langkettigen Fettsäuren (LCT sind kaum wasserlöslich.). Folgende Unterscheidungsmerkmale können noch aufgeführt werden: Fettsäuren ohne Doppelbindungen bezeichnet man als gesättigte Fettsäuren („Gesättigt“ bedeutet, daß alle Wasserstoffatome gebunden sind), mit einer Doppelbindung als einfach ungesättigte und mit mehreren Doppelbindungen als mehrfach ungesättigte Fettsäuren. Mehrfach ungesättigte Fettsäuren mit der ersten Doppelbindung (vom Methylende aus gezählt) am dritten C-Atom heißen ω -3- (z.B. α -Linolensäure) und am sechsten C-Atom ω -6-Fettsäuren (z. B. Linolsäure), d. h. die Zahl der Doppelbindungen und die Lokalisation der ersten Doppelbindung sind für die weitere Einteilung entscheidend [6, 75]. Essentiell sind die mehrfach ungesättigten Fettsäuren, die wir mit unserer Nahrung aufnehmen müssen, weil wir nicht fähig sind, sie zu synthetisieren, während unser Organismus gesättigte und einfach ungesättigte Fettsäuren aus anderen Substanzen bilden kann. Als Beispiel für eine einfach ungesättigte Fettsäure kann die Ölsäure aufgeführt werden, die in hohem Gehalt im Olivenöl vorkommt. Weitere Bestandteile des Olivenöls sind essentielle mehrfach ungesättigte Fettsäuren wie ω -6- und ω -3-Fettsäuren und entzündungshemmend wirkende Squalene. Die ω -6-Fettsäure Linolsäure kommt außerdem noch in Getreidekeimölen, Distel-, Raps- und Sojabohnenöl vor. Da-

gegen ist die ω -3-Fettsäure α -Linolensäure in grünem Blattgemüse, Linsen und Walnüssen vorhanden. Bezüglich der täglichen ω -3-Fettsäuren-Zufuhr gelten unterschiedliche Empfehlungen, wobei die Relation von ω -3- zu ω -6-Fettsäuren bei 1:5 liegen sollte [24]. α -Linolensäure stellt eine Vorstufe der Eicosapentaen- und der Docosahexaensäure dar, die besonders im Fett von Fischen, deren Lebensraum kalte Gewässer sind, enthalten sind [6, 75]. Aus diesen mehrfach ungesättigten Fettsäuren werden auch die nur wenige Minuten lang existierenden Eicosanoide, d. h. Prostaglandine, Prostazykline, Thromboxane und Leukotriene, mit zwanzig C-Atomen synthetisiert. Die Thromboxane und Prostazykline üben ihre Funktion hinsichtlich der Thrombozyten bzw. der Blutgerinnung, die Prostaglandine bezüglich der glatten Muskulatur und der Muskulatur des Uterus aus. Mit einer entsprechenden Ernährung ist es möglich, die Funktionen der Eicosanoide wie zum Beispiel Entzündungshemmung und Lipidsenkung zu beeinflussen. Diese Art der Ernährung müßte nach den neuesten Erkenntnissen 1–10 g langkettige ω -3-Fettsäuren beinhalten. Solche Mengen können aber nur durch Fischölpräparate aufgenommen werden [75].

Carnitin, eine Substanz, die langkettige Fettsäuren gebunden zur β -Oxidation transportiert, kommt in großer Menge im Fleisch, vor allem im Schaffleisch, und in geringer Konzentration in Obst und Gemüse vor. Der Bedarf an Carnitin wird einerseits über Eigensynthese (aus Lysin) in der Leber und andererseits über Nahrung gesichert. Bei Personen mit Fettstoffwechselstörungen konnte gezeigt werden, daß täglich 1 g Carnitin zur Senkung des Serumtriglyzeridspiegels und zur Erhöhung des HDL-Cholesterins führte. Bei einem Carnitin-Mangel wird ein Anstieg von freien Fettsäuren im Serum beobachtet [75].

Bevor ich auf Cholesterin und seinen Stoffwechsel zu sprechen komme, möchte ich die Grundlagen der Verdauung und Resorption von Fetten, die mir für das Verständnis der Wirkungsweise des Lipasehemmstoffes Orlistat wichtig erscheinen, darstellen. Grundsätzlich entscheidend für die Verdauung und Resorption der Fette ist die Kettenlänge der Fettsäuren, die für die ernährungsmedizinische Therapie von bestimmten Erkrankungen wie gluteninduzierte Enteropathie, chologene Diarrhoe, α - β -Lipoproteinämie, enterales Eiweißverlustsyndrom, exokrine Pankreasinsuffizienz usw. von großer

Bedeutung ist. Mittelkettige Fettsäuren (MCT) werden aus Gründen der rascheren Hydrolyse und Resorption für die Behandlung obengenannter Krankheiten gegenüber langkettigen Fettsäuren (LCT) bevorzugt. Die mit der Nahrung aufgenommenen Triglyzeride werden im Duodenum durch Gallensalze emulgiert, was zu einer für die Hydrolyse der Fettsäuren durch die Pankreaslipase wichtigen Oberflächenvergrößerung führt. Neben den Gallensalzen wirken noch Mono- und Diglyzeride, freie Fettsäuren und andere fettspaltende Substanzen emulgierend. Spaltprodukte der Triglyzeride sind β -Monoglyzeride, freie Fettsäuren, Glycerin und Diglyzeride. Wie nun diese Abbauprodukte in die Dünndarmschleimhautzelle gelangen, hängt von der Kettenlänge der Fettsäuren ab. Langkettige Fettsäuren sind mit Monoglyzeriden und Gallensalzen als sogenannte Mizellen verpackt und werden nach passiver Diffusion in die Intestinalmukosazelle zu Triglyzeriden revereestert. Im weiteren Verlauf werden die revereesterten Triglyzeride als Chlyomikronen in die Lymphe des Ductus thoracicus abgegeben; von dort aus werden sie dann in den Angulus venosus der Vena subclavia sinistra transportiert. Die Chylomikronen, die aus 2–6 % Proteinen und 80–90 % Triglyzeriden bestehen, werden nach zirka 30 Minuten aus dem Blut entfernt. Die Lipoproteidlipase spaltet die an Lipoproteide gebundenen Triglyzeride in Glycerin und freie Fettsäuren, welche in der Leber und im Fettgewebe wieder zu Triglyzeriden zusammengesetzt und / oder im Muskel verstoffwechselt werden. Kurz- und mittelkettige Fettsäuren werden dagegen in die Dünndarmschleimhautzelle eingeschleust, von wo sie direkt in das Blut der Vena porta gelangen [6, 75].

Unser Organismus ist selbst in der Lage, Cholesterin – zu 90 % in der Leber, den restlichen Teil in der Darmwand – zu synthetisieren. Neben diesem sogenannten endogenen Cholesterin existiert das exogene Cholesterin, welches wir in unterschiedlicher Höhe mit der tierischen Nahrung aufnehmen. In pflanzlichen Lebensmitteln finden sich statt Cholesterin Phytosterine, die dem Cholesterin – ohne dessen Effekte zu besitzen – chemisch ähnlich sind. Durchschnittlich nimmt die westliche Bevölkerung 500–750 mg Cholesterin am Tag zu sich. Die Resorptionskapazität des Dünndarms beträgt für Cholesterin 3 g/d. Liegt die Cholesterinaufnahme oberhalb dieser Kapazitätsgrenze, resultiert eine geringere Resorption. Aufgrund des Feedback-

Mechanismus führt eine gesteigerte Zufuhr von Cholesterin mit der Nahrung zu einer reduzierten Synthese von endogenem Cholesterin. Des Weiteren kann exogenes Cholesterin den Serumcholesterinspiegel ansteigen lassen. Zwar kann durch eine starke Beschränkung der Cholesterinzufuhr das Serumcholesterin gesenkt werden, aber nur um 10–15 %. Diese diätetische Maßnahme genügt in den meisten Fällen nicht, um zu hohes Serumcholesterin ausreichend zu senken. Daher muß eine signifikante Senkung des Serumcholesterinspiegels medikamentös erfolgen. Die Höhe des Serumcholesterinspiegels hängt vom Alter, vom Geschlecht, von der ernährungsbedingten Cholesterinaufnahme, von der gesamten Nahrungsfettzufuhr, von der Ausgangskonzentration des Serumcholesterins, von körperlicher Bewegung, ω -3-Fettsäuren, Hormonen und Stresssituationen ab; bis ungefähr 260 mg % reicht der Referenzbereich.

Cholesterin kommt in der Nahrung frei und verestert vor, wobei wir nur das in freier Form vorliegende Cholesterin aufnehmen können. Das veresterte Cholesterin wird mit Hilfe der Pankreascholesterinesterase hydrolysiert und gelangt durch die Mizellen in die Darmschleimhautzelle. Dort wird das freie Cholesterin mit Fettsäuren re-verestert und als Chylomikronen an die Lymphe abgegeben. Im Blutplasma ist Cholesterin an Lipoproteine gekoppelt. Das in Pflanzen vorkommende Phytosterin β -Sitosterin (zum Beispiel in Baumwollsaamenöl) hemmt bei einer Gabe von 5–6 g/d die Cholesterinresorption im Darm, wodurch der Serumcholesterinspiegel um 20 % gesenkt wird. β -Sitosterin wird aber nur zu 5 % aufgenommen. Aufgrund dieser Wirkung werden Phytosterine der Margarine beigemischt [6, 76].

4.2.4 Eiweiß (Proteine)

Jedes Eiweißmolekül ist aus α -Aminosäuren aufgebaut, welche durch die unterschiedliche Reihenfolge (Sequenz) die einzelnen verschiedenen Proteine bilden. Es gibt ca. 20 Aminosäuren, von denen neun essentiell sind, d. h. mit der Nahrung aufgenommen werden müssen, weil wir sie nicht synthetisieren können. Zu den essentiellen Aminosäuren zählen Histidin, Leucin, Isoleucin, Lysin, Methionin, Phenylalanin, Threonin, Tryptophan und Valin. Die tägliche Proteinzufuhr aller Altersgruppen sollte 0,75 g/kg Körpergewicht

betragen [166]. In Prozenten ausgedrückt bedeutet das eine Proteinaufnahme von 10–15 % der gesamten Energiezufuhr. Dieser Wert berücksichtigt den erhöhten Proteinbedarf in Streßsituationen, die unterschiedliche intestinale Verwertbarkeit der Proteine und die variable biologische Wertigkeit² der in der Nahrung enthaltenen Eiweiße. Die biologische Wertigkeit eines Proteins ist umso höher, je mehr essentielle Aminosäuren vorkommen. Dabei ist noch die Relation der essentiellen Aminosäuren mitentscheidend. Die Funktion der mit der Nahrung aufgenommenen Eiweiße besteht in der Synthese von Enzymen, körpereigenen Hormonen, Strukturproteinen (z. B. Glykoproteine, α -Keratin, Kollagen), Transportproteinen (Hämoglobin, Coeruloplasmin, Myoglobin, Serumalbumin usw.), Schutzproteinen (Immunglobuline, Fibrinogen, Thrombin) und kontraktile Proteinen (Aktin, Myosin etc.) [38, 77].

Die Proteinverdauung wird durch Peptidasen aus Magen und Pankreas beeinflusst. Im Magen wird aufgrund des niedrigen pH-Wertes ($\text{pH} = 2 - 4$) Pepsinogen (inaktive Vorstufe) zu Pepsin aktiviert. Endopeptidasen spalten Eiweißmoleküle in Polypeptide, während Exopeptidasen sie in Oligopeptide (Aminosäuren) zerlegen. Diese Spaltprodukte werden im Dünndarm durch den Pankreassaft neutralisiert bzw. alkalisiert und durch Trypsin bzw. Chymotrypsin hydrolysiert. Für diese Peptide lassen sich drei Resorptionssysteme unterscheiden: Ein System transportiert nur basische, das zweite nur neutrale Aminosäuren in die Schleimhautzelle. Das dritte System befördert Prolin und Hydroxyprolin sowie die wegen kompetitiver Hemmung nicht resorbierten Aminosäuren.

Di- und Tripeptide werden von der Mukosazelle ebenfalls aufgenommen, in Aminosäuren gespalten und über die Vena porta zur Leber transportiert. Ein konstanter Protein-Blut-Spiegel wird über die Synthese, den Ab- und Umbau der Aminosäuren durch das Hauptregulierungsorgan, der Leber, erreicht. Wenn der Bedarf an Eiweißen für die Eigensynthese von Proteinen gedeckt ist, dann werden die überschüssigen Aminosäuren durch Decarboxylierung, Transaminierung und oxidative Desaminierung in der Mehrzahl zu α -Ketosäuren, biogenen Aminen und Ammoniak abgebaut. α -Ketosäuren

²Unter biologischer Wertigkeit versteht man die Menge Körperstickstoff in Gramm, die durch 100 g resorbierten Nahrungsstickstoff ersetzt oder gebildet werden kann.

haben ihre Funktion vor allem in der Energiegewinnung, biogene Amine sind Vorstufen für die Zusammensetzung von wichtigen Proteinen. Ammoniak dagegen wird – metabolisiert zu Harnstoff – mit dem Harn ausgeschieden. Außerdem sorgen die Hormone Insulin und Glukagon für eine Homöostase der Aminosäuren im Blut; Insulin unterstützt die Proteinsynthese im Muskel, Glukagon die Aufnahme von Aminosäuren in die Leber.

Gerade mal 0,05 % unserer Aminosäuren sind ungebunden. Im Skelettmus-

Bedarf an	Kleinkinder (Holt)	Kinder 10 – 12 J. (Nakagawa)	Erwachsene		
			Männer (Rose)	Männer (Inoue)	Frauen (Hegsted)
Histidin	(25)	–	–	–	–
Isoleucin	111	28	10	11	10
Leucin	153	49	11	14	13
Lysin	96	59	9	12	10
Methionin u. Cystin	50	27	14	11	13
Phenylalanin u. Tyrosin	90	27	14	14	13
Threonin	66	34	6	6	7
Tryptophan	19	4	3	3	3
Valin	95	33	14	14	11
Gesamt (ohne Histidin)	680	261	81	87	80

Tab. 4.3: Bedarf an essentiellen Aminosäuren verschiedener Altersgruppen in mg pro kg Körpergewicht (nach: [108])

kel, dem größten Speicherort für Aminosäuren, kommen 70 – 80 % der freien Aminosäuren vor.

80 – 85 % des Stickstoffes werden über die Niere mit dem Urin als Harnstoff ausgeschieden. Ebenfalls im Harn enthalten ist Stickstoff in Form von Ammoniak, Harnsäure und Kreatinin. Außerdem verläßt Stickstoff den Körper über Haut, Fäzes und Haaren. Der Bedarf an essentiellen Aminosäuren für Kleinkinder, Kinder, erwachsene Frauen und Männer ist in Tabelle 4.3 aufgeführt.

Mit dem Alter nimmt auch der Bedarf an Protein insgesamt und essentiellen Aminosäuren bezogen auf das Körpergewicht stetig ab, während der Bedarf an essentiellen Aminosäuren verhältnismäßig stärker betroffen ist. Der durchschnittliche Proteinbedarf und der Bedarf an essentiellen Aminosäuren je nach Altersstufe ist der Abbildung 4.1 zu entnehmen.

Für Kleinkinder sinkt der Anteil essentieller Aminosäuren gemessen am ge-

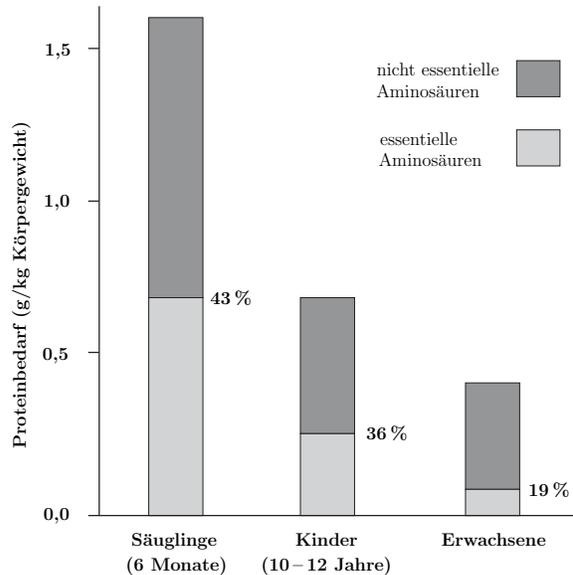


Abb. 4.1: Durchschnittlicher Proteinbedarf und Bedarf an acht essentiellen Aminosäuren von Säuglingen, Kindern und Erwachsenen (nach: [108])

samtigen Proteinbedarf auf 43 %, für 10- bis 12-jährige Kinder auf 36 % und für Erwachsene auf 19 – 20 % [38, 77].

4.2.5 Vitamine

Vitamine und deren Vorstufen, die in pflanzlichen sowie tierischen Nahrungsmitteln enthalten sind, sind für unseren Organismus überwiegend essentiell und müssen mit der Nahrung zugeführt werden. Unterschieden werden fettlösliche von wasserlöslichen Vitaminen. Zu den fettlöslichen Vitaminen gehören die Vitamine A, D, E und K, von denen die Vitamine A und D bei Überdosierung zu toxikologischen Erscheinungen führen. Die wasserlöslichen Vitamine werden vertreten von Thiamin (Vitamin B₁), Riboflavin (Vitamin B₂), Pyridoxin (Vitamin B₆), Cobalamin (Vitamin B₁₂), Ascorbinsäure (Vitamin C), Nikotinsäure (Niacin), Pantothensäure, Folsäure und Biotin, die als Coenzyme im Stoffwechsel wirken und bei denen es im Falle einer Überdosierung nicht zu Vergiftungserscheinungen kommt. Bei zu geringer Zufuhr entsprechender Vitamine stellen sich zunächst – je nach Vitamin unterschiedlich – uncharakteristische Mangelerscheinungen, im weiteren Ver-

lauf schwere Mangelkrankheiten ein. Tabelle 4.4 zeigt die Empfehlungen der DGE bezüglich der Vitaminzufuhr pro Tag.

Bezüglich der Wirkungsweise von Orlistat ist ein besonderes Augenmerk auf die fettlöslichen Vitamine zu richten, da in manchen Studien [65, 36] ein Sinken der Vitaminspiegel im Blut nachgewiesen werden konnte. Um Mangelercheinungen vorzubeugen wäre daher eine Vitaminsupplementierung notwendig.

4.2.5.1 Fettlösliche Vitamine

Eine intakte Dünndarmschleimhaut sowie optimale Bedingungen für eine Fettresorption sind für die Aufnahme fettlöslicher Vitamine Voraussetzungen.

Vitamin A Vitamin A kommt vor allem in Form von Fettsäureestern in hoher Konzentration in tierischer Leber vor, dem Speicherorgan für dieses Vitamin. In pflanzlichen Lebensmitteln ist sein Provitamin, insbesondere β -Carotin, enthalten. Die Fettsäureester werden im Darmlumen von Pankreasesterasen gespalten und als Retinol, der biologisch aktiven Form des Vitamins, von der Darmschleimhautzelle resorbiert. Das Ausmaß der Retinolaufnahme wird unter anderem von der Art und Menge der mit dem Vitamin A zugeführten Lipide bestimmt. β -Carotin wird über oxidative Spaltung und Metabolisierung im Darm zu zwei Molekülen Retinal und weiter zu Retinol verarbeitet. Anhand von zwei Enzymen, der Acyl-CoA-Retinol-Acyltransferase und der Lecithin-Retinol-Acyltransferase, wird Retinol in der Darmschleimhautzelle reverestert und gemeinsam mit Chylomikronen der Lymphe zugeführt. In der Leber werden die über das Blut transportierten Retinylester gespeichert. Die perisinusoidalen Stellatumzellen der Leber stellen die Langzeit- und die Hepatozyten die Kurzzeitspeicher dar. Vitamin A wird von der Leberzelle ins Blut sezerniert und an die von der Leber synthetisierten Transportproteine RBP (= retinolbindendes Protein) sowie Präalbumin gebunden. Diese molare Komplexbindung von Retinol, RBP und Präalbumin steht im Verhältnis 1:1:1, wodurch eine schnelle renale Katabolisierung dieses Komplexes unterbleibt.

Der tägliche Vitamin-A-Bedarf beträgt 0,8–1,0 mg Retinol bzw. -äquivalent

	Vitamin A (mg RÄ ²)		Thiamin (mg)		Riboflavin (mg)		Niacin (mg NÄ ⁵)		Vitamin B ₆ (mg)		Folsäure (µg FÄ ⁶)		Vitamin B ₁₂ (µg)		Vitamin C (mg)		Vitamin E (mg TÄ ^{9,10})		Vitamin K (µg)		Pantothensäure (mg)		Biotin (µg)					
	m	w	m	w	m	w	m	w	m	w	m	w	m	w	m	w	m	w	m	w	m	w	m	w	m	w		
Jugendliche u. Erwachsene																												
15 bis unter 19 Jahre	1,1	0,9	1,3	1,0	1,5	1,2	17	13	1,6	1,2	400 ⁷	3,0	100 ⁸	15	12	70	60	6	6	30	60							
19 bis unter 25 Jahre	1,0	0,8	1,3	1,0	1,5	1,2	17	13	1,5	1,2	400 ⁷	3,0	100 ⁸	15	12	70	60	6	6	30	60							
25 bis unter 51 Jahre	1,0	0,8	1,2	1,0	1,4	1,2	16	13	1,5	1,2	400 ⁷	3,0	100 ⁸	14	12	70	60	6	6	30	60							
51 bis unter 65 Jahre	1,0	0,8	1,1	1,0	1,3	1,2	15	13	1,5	1,2	400	3,0	100 ⁸	13	12	80	65	6	6	30	60							
65 Jahre und älter	1,0	0,8	1,0	1,0	1,2	1,2	13	13	1,4	1,2	400	3,0	100 ⁸	12	11	80	65	6	6	30	60							
Schwangere																												
			1,1 ¹	1,2 ¹	1,5 ¹	1,5 ¹	15 ¹	15 ¹	1,9 ¹	1,9 ¹	600 ⁷	3,5	110	13	13	60	60	6	6	30	60							
Stillende			1,5 ³	1,4	1,6	1,6	17	17	1,9	1,9	600	4,0	150	17 ¹¹	17 ¹¹	60	60	6	6	30	60							

¹ Ab 4. Monat der Schwangerschaft

² 1 mg Retinol-Äquivalent = 1 mg Retinol = 6 mg all-trans-β-Carotin = 12 mg andere Provitamin A-Carotinoide = 1,15 mg all-trans-Retinylnacetat = 1,83 mg all-trans-Retinylpalmitat; 1 IE = 0,3 µg Retinol

³ Ca. 70 µg Retinol-Äquivalente-Zulage pro 100 g sezernierte Milch

⁴ 1 µg = 40 IE; 1 IE = 0,025 µg

⁵ 1 mg Niacin-Äquivalent = 60 mg Tryptophan

⁶ Berechnet nach der Summe folatwirksamer Verbindungen in der üblichen Nahrung = Folat-Äquivalente (gemäß neuer Definition)

⁷ Frauen, die schwanger werden wollen oder könnten, sollten zusätzlich 400 µg synthetische Folsäure (=Pteroylmonoglutaminsäure/PGA) in Form von Supplementen aufnehmen, um Neuralrohrdefekten vorzubeugen. Diese erhöhte Folsäurezufuhr sollte spätestens 4 Wochen vor Beginn der Schwangerschaft erfolgen und während des ersten Drittels der Schwangerschaft beibehalten werden.

⁸ Raucher 150 mg/d

⁹ 1 mg RRR-α-Tocopherol-Äquivalent = 1 mg RRR-α-Tocopherol = 1,49 IE; 1 IE = 0,67 mg RRR-α-Tocopherol = 1 mg all-rac-α-Tocopherylnacetat

¹⁰ 1 mg RRR-α-Tocopherol (D-α-Tocopherol) - Äquivalent = 1,1 mg RRR-α-Tocopherylnacetat (D-α-Tocopherylnacetat) = 2 mg RRR-β-Tocopherol (D-β-Tocopherol) = 4 mg RRR-γ-Tocopherol (D-γ-Tocopherol) = 100 mg RRR-δ-Tocopherol (D-δ-Tocopherol) = 3,3 mg RRR-α-Tocotrienol (D-α-Tocotrienol) = 1,49 mg all-rac-α-Tocopherylnacetat (D, L-α-Tocopherylnacetat)

¹¹ ca. 260 µg RRR-α-Tocopherol-Äquivalente-Zulage pro 100 g sezernierte Milch

Tab. 4.4: Empfehlungen und Schätzwerte für eine angemessene Zufuhr pro Tag (modifiziert nach: [31])

(β -Carotin). Den höchsten Vitamin-A-Gehalt hat die Leber, wobei dieser Wert je nach Tier schwankt. In Mitteleuropa enthält die Mischkost ausreichend Vitamin A. Im Falle einer ausschließlich pflanzlichen Ernährung kann ein Vitamin-A-Mangel resultieren. Häufig kommt ein Vitamin-A-Mangel nur noch in Entwicklungsländern vor. Die Funktionen des Vitamins A sind bisher noch ungenügend erforscht. Beim Sehvorgang spielt es in Form von Vitamin-A-Aldehyd eine wichtige Rolle sowie bei der Synthese von Mukopolysacchariden und bei der Infektabwehr u. v. m. Sollte es zu einer Unterversorgung mit Vitamin A kommen, dann kann es Nachtblindheit, Hornhautschäden des Auges mit Hornhauttrübung bis zur Erblindung, hypochrome Anämie, geminderte Geruchsempfindlichkeit, Eintrocknen der Schleimhäute bis zur Verhornung, Störungen der Spermatogenese und Störungen der Zahnentwicklung sowie des Knochenwachstums zur Folge haben [7, 78].

Vitamin D (Calciferol) Vitamin D besteht aus mehreren Verbindungen mit der gleichen Vitamin-D-Wirkung, wobei die wichtigsten Vertreter Vitamin D₂ (Ergocalciferol) und Vitamin D₃ (Cholecalciferol) sind. Insgesamt ist Vitamin D in geringer Menge in Lebensmitteln vorhanden. Das in Nahrungsmitteln pflanzlichen Ursprungs vorkommende Ergosterin wird unter dem Einfluß von UV-Licht in der Haut zu Vitamin D₂ verstoffwechselt. Aus dem Provitamin 7-Dehydrocholesterol entsteht mit Hilfe von UV-Strahlen das Prävitamin D₃, welches durch Wärmeeinwirkung zu Vitamin D₃ (1,25-Dihydroxy-Cholecalciferol) metabolisiert wird. Das Vitamin D₃ ist nur in tierischen Produkten wie zum Beispiel Milch, Eigelb und Leber enthalten. Laut DGE beträgt der tägliche Bedarf an Vitamin D für Säuglinge 10 μg , für Kinder, Jugendliche, Schwangere, Stillende und Erwachsene bis 65 Jahren 5 μg und ab 65 Jahren 10 μg [31].

Vitamin D wird von der Darmwand resorbiert, wobei die exakte Stelle noch nicht ermittelt werden konnte, und dann zusammen mit den Chylomikronen weitertransportiert. Das im Plasma an α_2 -Globuline gebundene Vitamin D erreicht über das Blut die Leber, wo es von einer mischfunktionellen Monooxygenase zu 25-Hydroxycholecalciferol (25-OH-D₃) hydroxyliert wird. Der 25-OH-D₃-Spiegel entspricht fast exakt der biologischen Vitamin-D-Aktivität im Blut. 25-OH-D₃ wird schließlich in der Niere durch eine misch-

funktionelle Monooxygenase zu 1,25-Dihydroxycholecalciferol (1,25-[OH]₂-D₃), dem aktiven Stoffwechselprodukt Calcitriol, hydroxyliert.

Das aus der Nebenschilddrüse stammende Parathormon und ein niedriger Phosphatspiegel nehmen direkten Einfluß auf die Vitamin-D₃-Produktion, indem sie das entsprechende Enzym aktivieren. Dabei handelt sich um eine negative Rückkoppelung, d. h. 1,25-(OH)₂-D₃ hemmt die Produktion. Des weiteren sind für die Vitamin-D₃-Regulierung Calcium, Calcitonin, Östrogen, Glukokortikoide, Wachstumshormone und Prolaktin von Bedeutung.

Die Funktion von Vitamin D₃ besteht in der Regulation vieler Transportwege auf zellulärer Ebene; zusammen mit dem Parathormon ist es für die Regulation des Calcium- und Phosphathaushaltes zuständig. Außerdem spielt 1,25-(OH)₂-D₃ eine Rolle im Muskel- und Myokardstoffwechsel, bei der Spermatogenese, bei Immunantworten, bei Zellwachstum und -differenzierung der Haut und bei hormonellen Regelkreisen.

Im Alter nimmt die Vitamin-D-Konzentration im Organismus aufgrund geringerer Zufuhr mit der Nahrung, verminderter UV-Licht-Exposition, einer Resistenz der Enterozyten gegenüber Vitamin D₃ und herabgesetzter Synthese der in der Niere befindlichen Hydroxylase ab.

Zahlreiche gastroenterologische Erkrankungen wie z. B. Morbus Crohn führen zu einer Unterversorgung des Organismus mit Vitamin D.

Vitamin-D-Mangel führt bei Kindern zu Rachitis (Serumcalciumspiegel von 5 bis 7 mg/100 ml und hohe alkalische Phosphataseaktivität) und bei Erwachsenen zu Osteomalazie, da es reaktionär zum Hyperparathyreoidismus und damit zur Demineralisierung des Knochens kommt. Osteomalazie äußert sich in Muskelschwäche, Knochenschmerzen und später in Frakturen. Eine Hypervitaminose mit Vitamin D kann bei exzessiver UV-Strahlen-Exposition und / oder Zufuhr Vitamin-D-haltiger Lebensmittel aufgrund einer Bedarfsanpassung nicht resultieren. Wenn dagegen hohe Dosen von Vitamin D (50 000 IE/d) in Form von Pharmaka eingenommen werden, treten Hypercalcämie, Hypercalcurie, Erbrechen, Schwindel und Muskelschwäche in Erscheinung. Verkalkungen finden sich in Niere, Leber und Blutgefäßen. Die Therapie einer leichten Vergiftung besteht im Absetzen des Vitamin D und in der Beschränkung der Calciumaufnahme. Bei einer schweren Vergiftung können Glukokortikoide und Calcitonin verabreicht werden [7, 78].

Vitamin E (Tocopherol) Der Begriff Vitamin E faßt mehrere Substanzen mit minimalem Unterschied im chemischen Aufbau und großer Differenz in der biologischen Aktivität zusammen. Unter den natürlich vorkommenden Tocopherolen spielen α -, β -, γ - und δ -Tocopherol die wichtigste Rolle, wobei RRR- α -Tocopherol (stereoisomere Form von α -Tocopherol) die höchste biologische Aktivität aufweist. Ihre Synthese geht nur in Pflanzen vonstatten. Neben den natürlichen Vitamin-E-Verbindungen existieren synthetische Tocol- und Tocotrienolderivate.

Entscheidend für die Wertigkeit eines Lebensmittels bezüglich des Vitamin-E-Gehalts ist nicht der Gesamttocopherolgehalt, sondern ausschließlich die Höhe des α -Tocopherol-Gehalts. Am Beispiel Sojaöl läßt sich dies aufzeigen: Es enthält zwar 700–1200 mg Gesamttocopherol pro kg, davon entfallen aber nur 100 mg/kg auf α -Tocopherol. Die Hauptmenge stellt das viel geringere aktive γ -Tocopherol. Der α -Tocopherol-Gehalt ist in Weizenkeim-, Sonnenblumen- und Olivenöl am höchsten, in Eiern, Fisch, Gemüsesorten und Getreideprodukten relativ hoch.

Die tägliche Vitamin-E-Zufuhr sollte gemäß den Empfehlungen der DGE für Jugendliche und Erwachsene zwischen 11–15 mg liegen, wobei ein enger Zusammenhang mit der Aufnahme ungesättigter Fettsäuren besteht [31]. Je mehr ungesättigte Fettsäuren mit der Nahrung zugeführt werden, desto höher ist der Vitamin-E-Bedarf. Der Grund liegt darin, daß Vitamin E beim Schutz vor Peroxidation benötigt wird.

Vitamin E wird wie alle fettlöslichen Vitamine mit den Lipiden mit Hilfe von Gallensäuren und Pankreasenzymen im Dünndarm resorbiert. Nur zirka 30 % des in der Nahrung enthaltenen Vitamin E werden resorbiert. Zunächst erfolgt die Hydrolyse des veresterten Tocopherols im Darmlumen, bevor es in Gestalt gemischter Mizellen in die Mukosazelle aufgenommen wird. In Chylomikronen gelangt Vitamin E über die Lymphe in das systemische Blut zur Leber. Dort wird Vitamin E an Lipoproteine (65 % an LDL, 24 % an HDL und 8 % an VLDL) gebunden. Gespeichert wird Tocopherol in jedem Gewebe, vor allem aber in der Leber, im Fettgewebe und in der Nebennierenrinde. Funktionell wichtig ist Tocopherol als Antioxidans, um mehrfach ungesättigte Fettsäuren und Vitamin A vor der Peroxidation zu schützen.

Hohe Dosen (2000 mg/d) von α -Tocopherol hatten keine toxischen Auswirkungen. Langfristig können ohne Bedenken 600 mg Vitamin E pro Tag verabreicht werden. Dennoch sollte bei einer Behandlung mit Antikoagulantien die antithrombotische Wirkung von Vitamin E bedacht werden [7, 78].

Vitamin K Ausschließlich Vitamin K₁ (Phyllochinon) und Vitamin K₂ (Menachinon) sind für die Klinik wichtig, während das synthetische Vitamin K₃ (Menadion) unbedeutend geworden ist. Vitamin K wird von Pflanzen und Bakterien synthetisiert, so auch von unserer Darmflora. Beobachtet wurde, daß das von Bakterien (z. B. Stämme von *Escherichia coli* und *Bacteroides fragilis*) im Darm hergestellte Vitamin K einen Teil zur Deckung des Vitamin-K-Bedarfs leisten dürfte, da Patienten nach Antibiotikagabe vermehrt unter Vitamin-K-Mangel litten, dagegen Personen nach fünfwöchigem Fasten diese Erscheinung nicht zeigten.

Einen hohen Gehalt an Vitamin K, der allerdings jahreszeitlichen Schwankungen unterliegt, weisen Sauerkraut (1540 $\mu\text{g}/100\text{ g}$), Hühnerleber (590 $\mu\text{g}/100\text{ g}$), Sonnenblumenöl (500 $\mu\text{g}/100\text{ g}$), grüne Blattgemüse (350 $\mu\text{g}/100\text{ g}$), Weizenkeime (350 $\mu\text{g}/100\text{ g}$), Brathuhn (300 $\mu\text{g}/100\text{ g}$), Rinderleber (300 $\mu\text{g}/100\text{ g}$) und Rotkohl (bis 300 $\mu\text{g}/100\text{ g}$) auf.

Der tägliche Vitamin-K-Bedarf beträgt 60–80 μg für Jugendliche und Erwachsene. Ein Neugeborenes bekommt trotz relativ schlechter plazentarer Vitamin-K-Gängigkeit genug Phyllochinon für die Synthese der Gerinnungsfaktoren mit. Das Blutgerinnungssystem des Neugeborenen wird stark beeinflusst vom Vitamin-K-Gehalt des Kolostrums und der Muttermilch, der wiederum von der Ernährung, vom Arzneimittelgebrauch und von gastrointestinalen Erkrankungen der Mutter bestimmt wird. 100 ml Muttermilch enthalten ca. 3 μg Vitamin K und 100 ml Kolostrum ungefähr 6 μg .

Vitamin K gelangt über die Nahrung in den Darm, wo es von der Pankreaslipase und vor allem von Gallensäuren emulgiert wird. So wird das Vitamin K in die Darmschleimhautzelle und von dort gebunden an Chylomikronen und Lipoproteinen über die Lymphe in den Ductus thoracicus transportiert. Es erreicht dann über das Blut die Leberzelle, in dessen endoplasmatisches Retikulum die biologisch aktive Form mittels Hydroxylase entsteht. Die Hälfte des zugeführten Vitamin K wird glukuronidiert über die Gallenwege mit den

Fäzes und zu 20 % in wasserlöslicher Form mit dem Urin ausgeschieden.

Die Art der Vitamin-K-Resorption macht deutlich, daß einige gastrointestinale Erkrankungen in einem Drittel der Fälle zu einer reduzierten Aufnahme dieses Vitamins führen.

Die Gerinnungsproteine II, VII, IX, X, Protein C und Protein S werden mit Hilfe von Vitamin K zu den biologisch wirksamen Substanzen carboxyliert. Außerdem spielt Vitamin K bei der γ -Carboxylierung anderer Proteine insbesondere von Osteocalzin eine wichtige Rolle. Osteocalzin ist ein in den Osteoblasten synthetisiertes Protein der extrazellulären Matrix des Knochens, welches besonders in rasch proliferierenden Knochenabschnitten vorkommt. Der Vitamin-K-Bedarf sollte nicht nur wegen der Knochenentwicklung während der Wachstumsphase, sondern auch wegen des Knochenerhalts beim Erwachsenen gedeckt sein. Beim Neugeborenen ist ein Vitamin-K-Mangel physiologisch, der häufiger zu Blutungen, vor allem zu Gehirnblutungen, zwischen der 2. und 26. Lebenswoche führt. Daher soll eine orale Vitamin-K-Prophylaxe mit 1 mg Vitamin K₁ am ersten Lebenstag erfolgen; weitere werden bei der U2 und U3 empfohlen.

Sollte es zu einem Vitamin-K-Mangel oder einer Vitamin-K-Verwertungsstörung kommen, so äußert sich dies klinisch in Spontanblutungen und unpassenden Blutungen nach Verletzungen. Laborchemisch zeigt sich ein Vitamin-K-Mangel in einer Verlängerung der Thromboplastinzeit bzw. in einem erniedrigten Quick-Wert.

Da einige Nahrungsmittel einen hohen Vitamin-K-Gehalt aufweisen, stellt sich für Patienten unter Antikoagulanzen-therapie die Frage, ob eine Vitamin-K-arme Diät („Marcumardiät“) sinnvoll ist. Solch eine Diät scheitert schlichtweg daran, daß sie einfach nicht durchführbar ist, da die mit der Nahrung erfolgte Aufnahme von Vitamin K unkontrollierbar ist. Zur Zeit fehlt jegliche Begründung für eine „Marcumardiät“.

Selbst hochdosiertes Vitamin K löst keine Hypervitaminose aus; eine Ausnahme bildet die Überdosierung im Rahmen einer Vitamin-K-Behandlung beim Neugeborenen, die aufgrund des unterentwickelten Glukuronidierungsmechanismus zu einer Hämolyse führen kann [7, 78].

4.2.5.2 Wasserlösliche Vitamine

Im Unterschied zur Aufnahme von fettlöslichen Vitaminen ist für die Resorption wasserlöslicher Vitamine lediglich eine intakte Darmschleimhaut nötig. Die Resorption aller wasserlöslichen Vitamine bis auf Vitamin B₁₂ findet im oberen Dünndarm statt.

Vitamin B₁ (Thiamin) Vitamin B₁ ist in Form des Thiamindiphosphats bzw. -pyrophosphats als Koenzym an Decarboxylierungs- und Transketolaserreaktionen im Kohlenhydratstoffwechsel beteiligt und ist für den Erregungsablauf in den Nervenzellen mitverantwortlich.

Die Aufnahme von Thiamin in die Darmschleimhautzelle erfolgt aktiv wie passiv. ATP ist für die Umwandlung von freiem Thiamin in wirksames Thiamindiphosphat bzw. -pyrophosphat notwendig. Diese Reaktion läuft in der Darmschleimhaut und Leber ab. Ausgeschieden wird Thiamin über die Galle mit den Fäzes.

Große Mengen an Thiamin finden sich im Getreide, Mehl, Fleisch, vor allem im Schweinefleisch, in Innereien, Hülsenfrüchten (Bohnen, Erbsen, Linsen) und Kartoffeln. Der Vitamin-B₁-Bedarf ist abhängig vom Energieverbrauch und beträgt 1,0–1,3 mg. Aufgenommen werden sollte mindestens 1 mg Thiamin pro Tag.

Kommt es zu einer Mangelversorgung mit Thiamin, wie es bei chronischem Alkoholabusus in den Industrieländern beobachtet wird, treten periphere Neuropathie (in den Extremitäten am stärksten ausgeprägt), Muskelatrophie, Schwäche, Müdigkeit, Tachykardien, Leistungsabfall und Gedächtnisschwund auf. Die anfänglichen Symptome bestehen in Müdigkeit, Gewichtsverlust und Verwirrungszuständen.

Beriberi, ein ausgeprägter Thiaminmangelzustand, kommt häufig in Entwicklungsländern vor und rührt unter anderem von schwerer körperlicher Arbeit und von hohem thermischen Abbau des Thiamins bei der Zubereitung der Nahrung (9–70 % Verluste abhängig vom Garen und vom Nahrungsmittel) her.

Thiamin wird zur Therapie von Erkrankungen des zentralen und peripheren Nervensystems in einer Dosis zwischen 50 und 200 mg eingesetzt [8, 79].

Vitamin B₂ (Riboflavin) Vitamin B₂ fungiert als Koenzym bei Oxidations- und Reduktionsvorgängen wie z. B. beim Elektronentransport, bei der Fettsäuresynthese und -oxidation, Aminosäureoxidation, Monoaminoxidation, Xanthinoxidation und Glutathionreduktion.

Im Magen-Darm-Trakt entsteht Riboflavin durch Spaltung der in der Nahrung befindlichen Flavoproteine. Es handelt sich um eine natriumabhängige Resorption mit Sättigung. 30 % des Riboflavins werden in Form von 7- oder 8-Hydroxymethylderivat mit dem Urin ausgeschieden, da es nicht gespeichert werden kann.

Der Bedarf an Riboflavin ist abhängig von der Energie- und Proteinaufnahme. 1,2–1,5 mg Riboflavin sollten täglich zugeführt werden. Lebensmittel mit relativ hohem Riboflavingehalt sind Hefe (5,4 mg/100 g), Leber (3,5 mg/100 g), Käse (0,2–0,5 mg/100 g) und Schokolade (0,4 mg/100 g).

Ein Mangel an Vitamin B₂ kann zu Störungen der Eisenresorption im Verdauungstrakt bis hin zur hypochromen Anämie führen. Symptomatisch für einen Riboflavinmangel sind eine anguläre Stomatitis, Glossitis, Keratitis und Vaskularisierung der Kornea. Eine senile Katarakt wird durch einen Vitamin-B₂-Mangel gefördert.

Bei Mangel- und Fehlernährung, Alkoholmißbrauch und Resorptionsstörungen ist eine Substitutionstherapie mit mindestens 10 mg Vitamin B₂ täglich anzustreben. Die Hyperbilirubinämie bei Neugeborenen wird mittels Phototherapie und Riboflavin (0,5 mg/kg Körpergewicht pro Tag) behandelt. Außerdem wird Vitamin B₂ in einer täglichen Dosis von 20–40 mg zur Therapie der rezessiven, familiären Methämoglobinämie eingesetzt [8, 79].

Vitamin B₆ (Pyridoxin) Unter Vitamin B₆ werden 3-Hydroxy-2-Methylpyridine mit Vitaminwirkung zusammengefaßt. Als Koenzyme fungieren Pyridoxalphosphat und Pyridoxaminphosphat, die an sehr vielen Enzymreaktionen im Organismus, v. a. aber des Aminosäurestoffwechsels, mitwirken. Das Vitamin-B₆-Koenzym ist beteiligt sowohl bei der Synthese von Myelin, Phospholipiden, Sphingolipiden, Taurin und Vorstufen des Hämoglobins als auch beim Abbau von Tryptophan und Methionin sowie bei der Glukoneogenese, Immunfunktion und beim Fettstoffwechsel.

Nach der passiven Resorption von Vitamin B₆ im Dünndarm wird Vitamin

B₆ in der Leber bzw. im peripheren Gewebe unter Katalyse der Pyridoxal-kinase phosphoryliert.

Vitamin B₆ kommt fast in allen Nahrungsmitteln vor, wobei am meisten in der Leber (0,9 mg/100 g), in Walnüssen (0,78 mg/100 g), in Fisch (0,3–0,8 mg/100 g), in Huhn (0,3–0,6 mg/100 g) und in Avocado (0,4 mg/100 g) enthalten ist.

Laut DGE sollten Frauen 1,2 mg, Männer 1,4–1,6 mg und Schwangere oder Stillende 1,9 mg Vitamin B₆ pro Tag aufnehmen, wobei der Vitamin-B₆-Bedarf sich an der Proteinzufuhr orientiert [31].

Im Falle eines Pyridoxinmangels treten symptomatisch seborrhoische Läsionen im Gesicht, Cheilosis, Glossitis, Stomatitis, eine der Pellagra ähnliche Dermatitis, periphere Neuropathie mit neuronaler Demyelinisierung und eine hypochrome, eisenrefraktäre Anämie auf. Bei Kindern zeigen sich zusätzlich Ataxie, Tremor, Krämpfe und EEG-Veränderungen. Auf jeden Fall wirkt sich eine Unterversorgung mit Vitamin B₆ schlecht auf immunologische Vorgänge aus.

Ursächlich in Frage kommen Resorptionsstörungen, Arzneimittelinteraktionen (mit östrogenhaltigen oralen Kontrazeptiva, Isoniazid und D-Penicillamin) und Alkoholabusus.

Sollten täglich mindestens 500 mg Pyridoxin über Monate hinweg eingenommen werden, dann können sich eine periphere, sensible Neuropathie mit Ataxie, Störungen des Tast-, Vibrations- und Temperaturempfindens sowie eine Dermatitis entwickeln, die größtenteils reversibel sind, nachdem die Zufuhr von Pyridoxin gestoppt wurde. Säuglinge zeigen bei einer täglichen Zufuhr von 1 g Pyridoxin über einen längeren Zeitraum Erscheinungen wie Tachykardie, periphere Durchblutungsstörungen und Areflexie.

Mit Vitamin B₆ können folgende Erkrankungen mit entsprechender Pyridoxinosis (in Klammern gesetzt) behandelt werden:

Cystathioninurie (400 mg/d), Homocystinurie (250–1250 mg/d), Primäre Oxalose Typ I (150–1000 mg/d), Karpaltunnelsyndrom (100–300 mg/d über mindestens drei Wochen), Prämenstruelles Syndrom (40–500 mg/d) und Chinese restaurant syndrome (50 mg/d für zwölf Wochen) [8, 79].

Vitamin B₁₂ (Cobalamin) Es gibt zwei Formen von Vitamin B₁₂, die als Koenzyme ihre Funktion ausüben: Methylcobalamin und Adenosylcobalamin. Die Nukleinsäuresynthese ist abhängig vom Vitamin B₁₂, d. h. Cobalamin ist für die Neogenese von Nukleusbausteinen mitverantwortlich.

Vitamin B₁₂ liegt teilweise ungebunden in Lebensmitteln vor, so daß es mit Haptocorinen (Glykoprotein) schon in der Mundhöhle gekoppelt wird. Unter Extrinsic factor versteht man das mit der Nahrung aufgenommene Vitamin B₁₂. Pepsin setzt im Magen das in der Nahrung gebundene Cobalamin frei. Anschließend wird Cobalamin an Haptocorine und an den von der Magenschleimhaut gebildeten Intrinsic factor gebunden, wobei das pankreatische Trypsin die Verbindung zwischen Haptocorine und Cobalamin spaltet. Danach verbindet sich Cobalamin mit dem Intrinsic factor. Es entsteht der sogenannte Extrinsic-Intrinsic-factor-Komplex. Nur dieser Extrinsic-Intrinsic-factor-Komplex wird im terminalen Ileum aktiv resorbiert; wird die physiologische Dosis aber überschritten, dann wird nur eine geringe Menge des Extrinsic-Intrinsic-factor-Komplexes passiv aufgenommen. Neben einer intakten Ileumwand und einer normalen exkretorischen Pankreasfunktion ist für die Resorption von Vitamin B₁₂ der Intrinsic factor außerordentlich wichtig. Fehlt dieser, z. B. durch eine operative Resektion des Magens oder des terminalen Ileums bzw. durch eine Magenschleimhautatrophie oder pathologische Veränderungen an der Ileumwand, kommt es erst nach 3–5 Jahren zu einem Vitamin-B₁₂-Mangel, der Ursache für die perniziöse Anämie ist.

Da Vitamin B₁₂ zu 60 % in der Leber und 30 % in der Muskulatur gespeichert und aufgrund des enterohepatischen Kreislaufs größtenteils rückresorbiert wird, treten die ersten Vitamin-B₁₂-Mangelscheinungen bei einseitiger Kost, beispielsweise bei streng veganischer Kost, erst nach 10–15 Jahren auf, vorausgesetzt es handelt sich um Gesunde.

Gute Vitamin-B₁₂-Quellen sind Leber, Niere, Herz, Eier und Milch. Für Erwachsene wird von der DGE eine Zufuhr von 3 µg Vitamin B₁₂ pro Tag empfohlen [31].

Zur Therapie einer perniziösen Anämie mit fehlendem Intrinsic factor werden 60–100 µg Vitamin B₁₂ i. m. verabreicht, um die Speicher in der Leber schnell wieder zu füllen. Eine andere, aber unsicherere Möglichkeit ist die Gabe des Intrinsic factor und Vitamin B₁₂ per os bei Fehlen des Intrinsic

factor. Wenn ein Vitamin-B₁₂-Mangel besteht und der Intrinsic factor vorhanden ist, reicht eine einmalige Zufuhr von 1 mg Vitamin B₁₂ aus [8, 79].

Vitamin C (Ascorbinsäure) Vitamin C ist für den Menschen essentiell und wirkt neben Vitamin E und den Carotinoiden antioxidativ, d. h. es „fängt“ freie Sauerstoffradikale zum Schutz des Organismus vor Schäden „ab“. Seine Funktionen sind vielfältig und wichtig. Dazu gehören das Partizipieren an Hydroxylierungsreaktionen bei der Synthese von Kollagen, der Synthese der Cholesterol-7-Hydroxylase, der Synthese von Nebennierenrinnden- und Nebennierenmarkhormonen und dem Transfer von Folsäure in Tetrahydrofolsäure. Des weiteren wird Vitamin C bei der Carnitinbiosynthese, der Synthese von Neurotransmittern, der Amidierung neuroendokriner Hormone, bei Entgiftungsreaktionen, bei der Resorption des Nicht-Häm-Eisens, der Glykosylierung von Proteinen, bei Wundheilungsvorgängen und bei immunologischen Reaktionen benötigt.

Ein kleiner Teil der mit der Nahrung zugeführten Ascorbinsäure nimmt die Mundschleimhaut auf, den größeren Teil die Darmschleimhaut des Jejunum und des Ileum. Die Resorption des Vitamin C besteht im Falle von physiologischen Vitamin-C-Konzentrationen in einem aktiven und natriumabhängigen Prozeß, bei sehr hohen Konzentrationen verläuft sie passiv. Je höher die Ascorbinsäure-Dosis wird, desto niedriger wird die Ascorbinsäure-Resorption. Bis zu einer täglichen Aufnahme von 3 g Ascorbinsäure wird das Vitamin C mit dem Urin ausgeschieden, ab einer Zufuhr von 3 g Vitamin C geschieht die Ausscheidung vermehrt mit den Fäzes. Ab einer Ascorbinsäure-Konzentration von 9 mg/l Plasma wird die natriumabhängige Rückresorption von Vitamin C zurückgefahren und die Ausscheidung von Vitamin C über die Nieren beschleunigt.

Am höchsten ist der Vitamin-C-Gehalt in roher Acerola (westindische Kirsche) mit 1500 mg/100 g. Relativ viel Vitamin C ist außerdem in rohen Hagebutten (1250 mg/100 g), Sanddornsaft (266 mg/100 g), schwarzen Johannisbeeren (189 mg/100 g), roher Paprika (140 mg/100 g), rohem Brokkoli (110 mg/100 g) und Kiwi (100 mg/100 g) enthalten. Ob das aufgenommene Vitamin C aus Obst, Gemüse oder Vitamintabletten stammt, ist bezüglich der biologischen Verwertbarkeit gleich.

Früh- und Neugeborene benötigen täglich ungefähr 50 mg Vitamin C, während Erwachsene mit 100 mg Ascorbinsäure pro Tag auskommen. Unter bestimmten Bedingungen wie Schwangerschaft, Stillperiode, Antibiotikabehandlung und Hämodialyse sollten 110–150 mg Vitamin C pro Tag zugeführt werden.

Serumkonzentrationen von Vitamin C unter 2 mg/l sprechen für einen Skorbut (starker Vitamin-C-Mangel). Klinisch fallen Skorbut-Patienten durch Schleimhautblutungen, Muskelschmerzen (besonders in den Waden), gelbliche Hautfarbe, folliculäre Hyperkeratose, Hämorrhagien in der Muskulatur und unter dem Periost, Skorbut-Rheumatismus, Müdigkeit, Schwäche, Gleichgültigkeit und Persönlichkeitsänderungen auf.

Eine Therapie mit Vitamin C sollte bei Skorbut, Fieber, Infektionen, Schwangerschaft, Wachstum, Resorptionsstörungen, Katarakt, Methämoglobinämien und Wundheilungsstörungen durchgeführt werden, wobei die Dosis abhängig von der Indikation zwischen 50 mg und 2 g pro Tag beträgt [8, 79].

Niacin Niacin beinhaltet die beiden Vitamere Nikotinsäure und Nikotinsäureamid, die sich in ihrer Wirkung nicht unterscheiden. Eine Bedeutung erlangt Nikotinsäureamid sowohl als Koenzym der Enzyme NAD und NADP als auch als Bestandteil in der anaeroben Glykolyse sowie der Fettsäuresynthese und -oxidation.

Die Resorption beider Vitamere erfolgt in freier Form im oberen Dünndarm. Nikotinsäure erreicht über das Blut der Vena porta die Leber, wo aus ihr NAD(P) entsteht. NAD kann entweder aus Nikotinsäure oder aus Nikotinsäureamid bzw. aus der Aminosäure L-Tryptophan synthetisiert werden. Niacin können wir nicht speichern. Es gehen ca. 3 mg methylierte Metabolite am Tag mit dem Harn verloren.

Einen hohen Niacin-Gehalt weisen Schweineleber (15,70 mg/100 g), Kalbsleber (15,00 mg/100 g), geröstete Kaffeebohnen (13,70 mg/100 g), Rindfleisch (7,50 mg/100 g) und Heilbutt (5,90 mg/100 g) auf.

Der tägliche Bedarf an Niacin wird in Niacinäquivalenten angegeben, das bedeutet, daß 1 Niacinäquivalent 1 mg Niacin und 60 mg Tryptophan entsprechen. Kinder sollten pro Tag 7–18 mg Niacinäquivalent zu sich nehmen, während der Bedarf für Erwachsene bei 13–17 mg liegt.

Bei einem Niacinmangel treten als erstes Schwäche und Appetitverlust auf, später folgen Dermatitis (meist an lichtexponierter Haut), Diarrhö und Demenz als die klassischen Zeichen einer Pellagra.

Zur Therapie des Niacinmangels wird Nikotinsäureamid in einer Dosis von 50 – 250 mg/d verabreicht [8, 79].

Pantothensäure Pantothensäure ist wichtig für die Synthese von Coenzym A (CoA), das für die Acetylgruppenübertragung verantwortlich ist, und der Holo Fettsäuresynthese. Zudem spielt sie eine Rolle bei anabolen und katabolen Reaktionen im Kohlenhydrat-, Fett- und Aminosäurestoffwechsel sowie bei der Synthese von Steroiden, des Häms und von Acetylcholin bzw. Taurin.

Im Magen- und Darmlumen wird Pantothensäure resorbiert und über das Blut sowie über die Lymphe proteingebunden in die Zellen gebracht.

Einen hohen Pantothensäure-Gehalt haben Nahrungsmittel wie Rinder- und Schweineleber (60 – 80 mg/kg), Rinder- und Schweinenieren (30 – 40 mg/kg), Eigelb (35 mg/kg) und Rinder- bzw. Schweinehirn (25 mg/kg).

Der tägliche Bedarf an Pantothensäure liegt bei 6 mg.

Beim Menschen kommt ein Pantothensäure-Mangel aus Gründen der starken Pantothensäure-Verbreitung kaum vor. Wenn dennoch so ein Mangel auftritt, zeigen sich Symptome wie Kopfschmerzen, Müdigkeit, gastrointestinale Störungen, Herzklopfen, Parästhesien, Wundheilungsstörungen, Hypotonie und unkoordinierte Bewegungen.

Eine Therapie mit Pantothensäure wird bei Dermatitis, Sonnenbrand, Anal-fissuren, Brusthagaden und Haarwuchsstörungen probiert [8, 79].

Folsäure Unter dem Begriff Folsäure wird zum einen Pteroylmonoglutaminsäure (freie Form), die zu über 90 % bioverfügbar ist, und zum anderen Pteroylpolyglutaminsäure (gebundene Form), die zu etwa 50 % bioverfügbar ist [156], zusammengefaßt. Daraus ergibt sich bei Zufuhr gemischter Kost eine mittlere Bioverfügbarkeit des Nahrungsfolats von 50 %. Zu unterscheiden sind die Begriffe Folsäure und Folate. Unter Folaten werden folatwirksame Verbindungen in der Nahrung zusammengefaßt, die entweder aus Pteroylmonoglutaminsäure oder Pteroylpolyglutaminsäure bestehen. Das Mono-/Po-

lyglutaminsäure-Verhältnis verschiedener Nahrungsmittel kann stark schwanken. Im Mittel beträgt es 50 : 50 [107]. 1 μg Folat-Äquivalent entspricht 1 μg Nahrungsfolat sowie 0,5 μg synthetischer Folsäure (= Pteroylmonoglutaminsäure).

Folsäure ist im Zusammenspiel mit den Vitaminen B₆ und B₁₂ außerordentlich wichtig für den Blutzellbestand, für die Epithelregeneration, für die Zellvermehrung und für das Zellwachstum.

Die meist in den Nahrungsmitteln vorkommende gebundene Form der Folsäure, Pteroylpolyglutaminsäure, wird im proximalen Darm mit Hilfe der γ -Glutamylcarboxypeptidase in die freie resorbierbare Form der Folsäure, Pteroylmonoglutaminsäure, gespalten. So gelangt die Folsäure über das Blut zur Leber und im weiteren Verlauf in die Peripherie. Durch die in der Leber stattfindende Reduktion von oxidierten Folsäuren entstehen Tetrahydrofolsäuren, von denen die Methyl-Tetrahydrofolsäure der Galle zugeführt wird und am enterohepatischen Kreislauf teilnimmt. Folsäure wird in der Niere tubulär rückresorbiert, so daß unter physiologischer Folsäureaufnahme nur wenig Folsäure mit dem Harn ausgeschieden wird.

Besonders reich an Folsäure sind Weizenkeime, Sojabohnen, Spinat, Kohlarten, Tomaten, Gurken, Kartoffeln, Fleisch, Leber, Eidotter, Milch(-produkte), Orangen, Weintrauben und Vollkornprodukte. Von der DGE wird für Kinder (ab 10 Jahren), Jugendliche und Erwachsene eine Zufuhr von 400 μg Nahrungsfolat-Äquivalenten pro Tag, für Kinder (1–10 Jahre) eine Aufnahme von 200–300 μg Nahrungsfolat-Äquivalenten pro Tag und für Schwangere und Stillende eine Zufuhr von 600 μg Nahrungsfolat-Äquivalenten pro Tag empfohlen [31].

Bei einer Mangelversorgung mit Folsäure, Vitamin B₆ und Vitamin B₁₂ kann es durch eine Hyperhomocysteinämie, die dadurch bedingt ist, daß Homocystein nicht mehr zu Methionin remethyliert bzw. nicht mehr über Cystathionin zu Cystein metabolisiert wird, zur hyperchromen Anämie, zur Arteriosklerose, bei schwangeren Frauen zu Abort, kongenitalen Mißbildungen, Entwicklungsstörungen und insbesondere zu Neuralrohrdefekten kommen.

Aufgrund der möglichen Folgen eines Folsäuremangels sollten gebärfähige Frauen – spätestens 4 Wochen vor der Konzeption und im 1. Drittel der

Schwangerschaft – zusätzlich 400 μg synthetische Folsäure über Nahrungsergänzungsmittel zu sich nehmen [26, 30, 50, 116, 118, 124].

Biotin Biotin gehört zu den Vitaminen der B-Gruppe und fungiert als Coenzym bei Carboxylierungen.

In der Nahrung kommt Biotin frei und gebunden vor, wobei das gebundene Biotin im Gastrointestinaltrakt zu Biocytin metabolisiert wird. Anschließend wird Biocytin mit Hilfe der Biotinidase zu Biotin, welches im proximalen Dünndarm resorbiert wird, und Lysin hydrolysiert [167]. Das im Kolon von Mikroorganismen produzierte Biotin ist nicht in der Lage, den Biotinbedarf zu decken [9].

Der Biotin-Gehalt ist in Innereien, Eigelb, Erdnüssen, Haferflocken, Sojabohnen, Reis und Möhren relativ hoch [136, 137, 138, 139, 140, 141, 142]. Die von der DGE veröffentlichten Schätzwerte bezüglich der Biotinaufnahme pro Tag kann der Tabelle 4.5 entnommen werden.

Alter	Biotinzufuhr (in $\mu\text{g}/\text{d}$)
Säuglinge	
0 bis < 4 Monate	5
4 bis < 12 Monate	5 – 10
Kinder	
1 bis < 7 Jahre	10 – 15
7 bis < 10 Jahre	15 – 20
10 bis < 13 Jahre	20 – 30
13 bis < 15 Jahre	25 – 35
Jugendliche, Erwachsene, Schwangere, Stillende	30 – 60

Tab. 4.5: Schätzwerte für eine angemessene tägliche Biotinzufuhr (modifiziert nach: [27])

Ein Biotinmangel wird erst nach Monaten klinisch manifest, was beim Erwachsenen durch Haarausfall, Dermatitis, Hypotonie, Schläfrigkeit, Muskelschmerzen und Parästhesien sichtbar wird. Kinder mit Biotinmangel werden

als erstes durch Hautausschläge und Alopezie, im folgenden durch Trinkschwäche, Erbrechen, Muskelhypotonie, Ataxie, Anfälle und Entwicklungsverzögerung auffällig.

Biotin kommt bei Kindern mit Biotinidase-Mangel bzw. mit Leinerscher Krankheit (desquamative Erythrodermie) und beim Säugling mit seborrhoischen Hautveränderungen in hohen Dosen zum Einsatz [68]. Normalerweise werden aufgrund der Verbreitung von Biotin in vielen Nahrungsmitteln keine Biotinmangelversorgungen beobachtet [9, 170].

4.2.6 Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt

Obwohl die Zufuhr von Wasser, Elektrolyten und Nährstoffen so unterschiedlich ist, gelingt es unserem Körper mit Hilfe einiger Regulationsmechanismen das Volumen des Intra- und Extrazellularraums, den osmotischen Druck, die Elektrolytkonzentrationen und den pH-Wert der extrazellulären Flüssigkeit konstant zu halten.

4.2.6.1 Wasserhaushalt

Die Aufrechterhaltung des körperlichen Wasserbestandes ist für das Funktionieren vieler Abläufe im Körper außerordentlich wichtig. Dies wird durch verschiedene Regulationsmechanismen gesteuert.

60 % des Körpergewichtes eines Erwachsenen machen das Wasser aus, davon entfallen etwa 33 % auf den Intrazellularraum und 27 % auf den Extrazellularraum. Der Extrazellularraum umfaßt den interstitiellen, intravaskulären und transzellulären Raum und beinhaltet im Gegensatz zum Intrazellularraum viele Natrium- und Chloridionen sowie wenige Kaliumionen. Über die extrazelluläre Flüssigkeit werden Nährstoffe (nichtionisierende Substanzen wie Glukose, Harnstoff, Harnsäure und Aminosäuren), Elektrolyte (ionisierende Substanzen wie Natrium, Kalium, Magnesium, Chlorid und Phosphat) und Sauerstoff zu den Zellen gebracht und Metabolite von den Zellen wegtransportiert.

An der Regulation des Wasser- und Elektrolythaushaltes sind das Herz-Kreislauf-System, die Nieren und das ZNS vor allem beteiligt. Das im Hypothalamus gebildete antidiuretische Hormon (ADH) und das Angiotensin II

steuern ganz entscheidend die Wasserausscheidung über die Nieren und das Durstgefühl. ADH bewirkt bei hoher Plasmaosmolalität³ eine Hemmung der Diurese. Die Plasmaosmolalität beträgt ungefähr 290 mosmol/kg. Als isoton wird eine Lösung bezeichnet, wenn der osmotische Druck dem des Plasmas gleicht. In bezug auf den osmotischen Druck des Plasmas werden nach unten abweichende Werte hypoton und nach oben abweichende Werte hyperten genannt. Wenn die Wasseraufnahme, die durch das Durstgefühl bedingt ist, sehr hoch ist, dann scheiden die Nieren einen hypoosmolalen Urin aus. Umgekehrt scheiden die Nieren einen hyperosmolalen Harn aus, wenn wir zu wenig Wasser aufnehmen.

Bei einer Abnahme des Blutvolumens wird das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System angekurbelt, welches durch die vermehrte Freisetzung von Aldosteron eine Steigerung der Natriumrückresorption in der Niere und eine Hemmung der Diurese bewirkt.

Bei einer Zunahme des Blutvolumens werden die Vorhöfe gedehnt, woraufhin atriales natriuretisches Peptid (ANP) sezerniert wird. ANP sorgt für eine vermehrte Ausscheidung von Natrium und Wasser in den Nieren. Folglich sinkt das Blutvolumen.

Wir müssen unseren täglichen Wasserverlust, den wir über die Lungen (ca. 350 ml unter normalen Bedingungen), über die Haut (350 ml unter normalen Bedingungen), über den Urin (1400 ml unter normalen Bedingungen), über den Schweiß (100 ml unter normalen Bedingungen) und über den Fäzes (100 ml unter normalen Bedingungen) erfahren, wieder durch die Zufuhr von Wasser in Form von Lebensmitteln ausgleichen. Wenn es zu einem Wasserverlust von 10 % kommen sollte, dann können Verwirrheitszustände auftreten. Ein Wasserverlust von mehr als 20 % kann schon den Tod bedeuten.

Im Falle einer kochsalz- und proteinreichen Ernährung erhöht sich der Wasserbedarf [80, 90, 92, 97, 106, 151].

³Unter Osmolalität versteht man die Menge an gelösten Substanzen in einer Flüssigkeit, bezogen auf ein Kilogramm des Lösungsmittels. Die Einheit für Osmolalität ist mosmol/kg H₂O [80].

4.2.6.2 Elektrolythaushalt

Natrium (Na^+) Wie aus Tabelle 4.6 ersichtlich, beträgt die intrazelluläre Natriumkonzentration 14 mmol/l und die extrazelluläre Natriumkonzentration 140 mmol/l. Die membrangebundene Natrium-Kalium-ATPase-Pumpe ist für die Erhaltung des Ionengradienten zwischen intra- und extrazellulärem Raum verantwortlich, da sie in die Zelle einströmendes Natrium mit extrazellulärem Kalium austauscht. Natrium ist bedeutend für die Gewährleistung des Membranpotentials, für die neuromuskuläre Impulsleitung und für die Aufrechterhaltung des osmotischen Drucks der Extrazellularflüssigkeit. Die Resorption des mit der Nahrung aufgenommenen Natriums erfolgt im Magen-Darm-Trakt zu 100 %. Ausgeschieden wird Natrium vor allem mit dem Urin. Verantwortlich für die Regulation des Natriumhaushaltes sind hauptsächlich das Aldosteron und das antidiuretische Hormon (ADH), wobei der Wasserhaushalt und die Osmolalität des extrazellulären Raums ebenfalls Einfluß nehmen.

Pro Tag nehmen wir zwischen 75 und 300 mmol Natrium mit der Nahrung auf [80, 90, 92, 97, 106, 151].

Elektrolyt	Extrazellulär	Intrazellulär
Na^+	140	14
K^+	4,5	140
Ca^{2+}	5	–
Mg^{2+}	1,5	20
Cl^-	104	4
HCO_3^-	24	10
HPO_4^{2-}	2	140

Tab. 4.6: Intra- und extrazelluläre Elektrolytkonzentration in mmol/l (nach: [105])

Kalium (K^+) Kalium liegt im Gegensatz zu Natrium in der intrazellulären Flüssigkeit in einer Konzentration von 140 mmol/l und in der extrazellulären Flüssigkeit in einer Konzentration von 4,5 mmol/l vor [105]. Für die Aufrechterhaltung des Membranpotentials und die Erregung der

Muskel- und Nervenzellen spielt Kalium eine ganz entscheidende Rolle. Symptome eines Kaliummangels zeigen sich in einer muskulären Adynamie und schlimmstenfalls in Lähmungen, die Herzrhythmusstörungen, eine Abnahme der Darmperistaltik bzw. einen paralytischen Ileus zur Folge haben. Mögliche Ursachen einer Hypokaliämie können Laxantienabusus (häufig), rezidivierendes Erbrechen, Diarrhöen, Fisteldrainagen und parenterale Ernährung sein.

Die vor allem im Dünndarm stattfindende Kaliumresorption ist nahezu hundertprozentig. 90 % des mit der Nahrung aufgenommenen Kaliums werden mit dem Harn und 10 % mit den Fäzes ausgeschieden. Im Mittel führen wir täglich 70–130 mmol Kalium zu uns. Auch die Kaliumkonzentration steht unter dem Einfluß des pH-Wertes und der Hormone. Aldosteron, Insulin und Katecholamine fördern den Kaliumeinstrom in die Zelle. Des weiteren wird die Kaliumausscheidung durch Aldosteron gesteigert [80, 90, 93, 97, 106, 151].

Kalzium (Ca^{2+}) Ionisiertes Kalzium benötigen wir für eine intakte Membranfunktion, für Muskelkontraktionen, für Enzymreaktionen und für die Gerinnung. Das Skelettsystem beinhaltet 99,9 % des Kalziums, der Rest befindet sich in der extrazellulären Flüssigkeit. Die extrazelluläre Kalziumkonzentration beträgt 5 mmol/l. Jeden Tag findet ein Austausch zwischen im Knochengewebe eingelagertem Kalzium und im Plasma freiem Kalzium statt. Die Hälfte des Kalziums im Plasma kommt in freier Form, 40 % proteinengebunden und 10 % komplexgebunden vor.

Eine ideale Kalziumzufuhr vermindert das Osteoporoserisiko. In Zahlen ausgedrückt bedeutet dies, daß gemäß DGE Schwangere, Stillende und Erwachsene ab 19 Jahren 1000 mg Kalzium täglich zu sich nehmen sollten [31]. Besonders kalziumreich sind Milch, Milchprodukte, einige Mineralwässer und Grünkohl.

Die Kalziumkonzentration wird ebenfalls wie die anderen Elektrolyte über Regulationssysteme gesteuert. Entscheidend hierfür sind das mit der Nahrung aufgenommene Kalzium, die durch Vitamin D geförderte intestinale Kalziumresorption, die mittels Parathormon bewirkte Kalziumfreisetzung aus dem Knochen, die durch Vitamin D und Kalzitonin herbeigeführte Ein-

lagerung von Kalzium in das Skelettsystem und die Kalziumausscheidung mit dem Harn.

Der Verzehr von Kalziumoxalat in Form von Spinat, Rhabarber und schwarzem Tee, von in Kleie enthaltenem Phytin und von Ballaststoffen mit hohem Gehalt an Uronsäure vermindert die Ausnutzung des mit der Nahrung zugeführten Kalziums.

Natrium und Protein bewirken eine vermehrte Ausscheidung von Kalzium mit dem Urin. Diese Erkenntnis ist für eine Ernährungsprophylaxe im Hinblick auf den bestmöglichen Schutz vor Osteoporose von Bedeutung [80, 90, 94, 97, 106, 151, 168].

Phosphat (HPO_4^{2-}) Die Stoffwechsel von Phosphat und Kalzium greifen stark ineinander. Das im Jejunum resorbierte Phosphat, dessen Aufnahme durch Vitamin D und Parathormon gesteigert wird, ist neben Kalzium für die Knochensubstanz relevant. Bei einer erhöhten Parathormonsekretion wird vermehrt Kalzium und Phosphat aus dem Knochen freigesetzt und über die Nieren ausgeschieden.

Eine tägliche Phosphorzufuhr von 700 mg/d ist einem Erwachsenen zu empfehlen, wobei die Zufuhr bei Schwangeren (800 mg/d), Stillenden (900 mg/d) und Adoleszenten bis zu 1250 mg/d gesteigert werden sollte.

Weitere Funktionen des Phosphats betreffen das Phosphatpuffersystem und zahlreiche Stoffwechselreaktionen. Das Skelettsystem und der Zahnapparat nehmen über 85 % des Phosphors für sich in Anspruch. Nur ca. 0,3 % des Phosphors befinden sich im Blut, der Rest in den übrigen Geweben [28].

Chlorid (Cl^-) Die extrazelluläre Konzentration von Chlorid beträgt 104 mmol/l, während die intrazelluläre Konzentration von Chlorid mit 4 mmol/l vergleichsweise gering ist. Funktionell von Bedeutung sind Chloridionen für die Gewährleistung des Membranpotentials, die extrazelluläre Osmolalität und die Säure-Basen-Regulation. Die Chlorid-Resorption spielt sich im Magen-Darm-Trakt ab. Ausgeschieden wird Chlorid v. a. mit dem Harn, aber auch mit den Fäzes und dem Schweiß.

Die Regulation der Chloridkonzentration hängt vom Natrium- und Kaliumhaushalt sowie von der Bikarbonatkonzentration ab. Natrium und Chlo-

rid werden unter dem Einfluß von Aldosteron vermehrt tubulär rückresorbiert. Bei einer Verringerung der Bikarbonatkonzentration kommt es zu einer Erhöhung der Chloridkonzentration und umgekehrt [80, 90, 92, 97, 106, 151].

Magnesium (Mg^{2+}) Die extrazelluläre Magnesiumkonzentration beträgt 1,5 mmol/l, was nur ca. 1 % der Gesamtmagnesiumkonzentration im Körper ausmacht. Intrazellulär beträgt sie 20 mmol/l. Zur Hälfte findet sich Magnesium in gebundener Form im Knochen, die andere Hälfte in Weichteilen. Im Plasma sind 55 % des Magnesiums frei, 32 % an Proteine und 13 % an Komplexe gebunden. Kommt es zu einer Abnahme der Magnesiumkonzentration im Gewebe bzw. nicht zwingend auch im Plasma, treten eine neuromuskuläre Übererregbarkeit bzw. Herzrhythmusstörungen auf. Ursächlich für einen Magnesiummangel kommen Elektrolytstörungen, unausgewogene bzw. parenterale Ernährung, chronische Diarrhöen und Diuretika in Betracht.

Bedeutend ist Magnesium als Coenzym bei vielen Enzymreaktionen, für die Erregbarkeit und Erregungsleitung in den Zellen, für die Beständigkeit der Membranen und für die Gewährleistung der Membrandurchlässigkeit.

Wir nehmen täglich ungefähr 250–300 mg Magnesium über die Nahrung zu uns, davon werden ca. 40 % im oberen Dünndarm resorbiert. Unter dem Einfluß von Proteinen, Vitamin D, Parat- und Wachstumshormon nimmt die Magnesiumresorption zu. Normalerweise unterliegt Magnesium der renalen tubulären Rückresorption, welche durch Parathormon gefördert und durch hohe Kalziumaufnahme, Aldosteron, antidiuretisches Hormon (ADH), Schilddrüsenhormon sowie Wachstumshormon gesenkt wird [80, 90, 95, 97, 106].

4.2.6.3 Säure-Basen-Haushalt

Unter einer Säure versteht man ein Molekül, welches Wasserstoffionen (H^+) abgeben kann. Im Gegensatz zur Säure kann eine Base Wasserstoffionen (Protonen) aufnehmen. Den Säure-Basen-Haushalt, das bedeutet die Wasserstoffionenkonzentrationen im Plasma und in der extrazellulären Flüssigkeit müssen in einem engen pH-Bereich zwischen 7,36 und 7,44 konstant gehalten werden, damit die Vitalfunktionen unseres Körpers intakt bleiben. Dies steuern verschiedene Regulationsmechanismen.

Im Stoffwechsel fallen ständig Säuren an, die bei der Verbrennung von Fetten und Kohlenhydraten in Form von Kohlendioxid (CO_2) und in Form von nicht-flüchtigen Säuren wie z. B. Schwefelsäure aus dem Aminosäurestoffwechsel entstehen. CO_2 steht mit H_2CO_3 (Kohlensäure), der hydratierten Form von CO_2 , im Gleichgewicht; aus diesem Grund steht der pH-Wert und die Bikarbonatkonzentration im extrazellulären Raum unter seinem Einfluß. Die Regulation des pH-Wertes im Plasma und in der extrazellulären Flüssigkeit erfolgt über die Pufferung (intra- und extrazelluläre Neutralisation) mit Bikarbonat-Phosphat- und Proteinpuffer, über das Abatmen von CO_2 und über die renale sowie metabolische Protonenelimination bzw. Bikarbonatretention [80, 91, 106, 146].

4.2.7 Mineralstoffe

Unter dem Begriff Mineralstoffe werden Mengen- und Spurenelemente zusammengefaßt. Es handelt sich um anorganische Lebensmittelbestandteile, die keine Energie liefern. Ab einer Konzentration von mehr als 50 mg/kg Körpergewicht spricht man von Mengenelementen, bei einer Konzentration von weniger als 50 mg/kg Körpergewicht von Spurenelementen. Eine Übersicht der wichtigsten Mineralstoffe bezüglich des Körperbestandes, der empfohlenen Zufuhr und des Vorkommens in Nahrungsmitteln bei Erwachsenen zeigt Tabelle 4.7.

Im Zuge des industriellen Fortschritts bei der Bearbeitung von Nahrungsmitteln gehen aber leider immer mehr Mineralstoffe verloren, so daß ein Mineralstoffmangel bei der Bevölkerung entstehen könnte. Dieser Mangel könnte aber unter Umständen auch auf andere Eßgewohnheiten zurückgeführt werden.

4.2.7.1 Mengenelemente

Zu den Mengenelementen zählen die Elektrolyte wie Natrium, Kalium, Kalzium, Phosphat, Chlorid und Magnesium.

Die einzelnen Elektrolyte sind im Kapitel 4.2.6.2 ausführlich diskutiert worden. Um Wiederholungen zu vermeiden, möchte ich auf das vorhergehende Kapitel verweisen.

Mineralstoffe	Körperbestand	Empfohlene tägl. Zufuhr	Vorkommen (Nahrungsmittel mit besonders hohem Gehalt)
Mengenelemente			
Ca	1000 g	0,8–1,0 g	Milch, Milchprodukte, Gemüse (besonders Grünkohl, Broccoli), Vollkorngetreide, Hülsenfrüchte
P	700 g	1,2–1,5 g ¹	Milch, Milchprodukte, Getreide, Fleisch, Fleischwaren, Backpulver
Na	70 g	0,55 g ²	Kochsalz, Brot und andere Backwaren, Käse, Wurstwaren
K	150 g	2,0 g ²	Bananen, Kartoffeln, Trockenobst, Aprikosen, Gemüse (Spinat, Broccoli), Hülsenfrüchte
Mg	25 g	0,3–0,35 g	Gemüse, Fleisch, Milch, Hülsenfrüchte, Beerenobst, Bananen
Spurenelemente			
Fe	4–5 g	10–15 mg	Brot, Fleisch, Gemüse, Wurstwaren, Hülsenfrüchte
I	10 mg	0,18–0,2 mg	Seefisch (Schellfisch, Scholle, Seelachs, Kabeljau), Muscheln, Milch, Eier
F	2–6 g	1,5–4,0 mg ³	Trinkwasser, Lachs
Zn	3 g	12–15 mg	Innereien, Muskelfleisch, Getreide, Milchprodukte, Schalentiere
Cu	80–100 mg	1,5–3,0 mg ⁴	Innereien, Brot, Pilze, Hülsenfrüchte, Nüsse
Mn	10–40 mg	2,0–5,0 mg ⁴	Getreide, Hülsenfrüchte, Gemüse (Wirsing, Spinat, Grünkohl), Beerenobst, Schwarztee
Se	10–15 mg	0,02–0,1 mg	Eidotter, Fleisch (besonders Hühnerfleisch), Getreide

¹ obligate Zufuhr, ² geschätzter Mindestbedarf, ³ Richtwert, ⁴ Schätzwert

Tab. 4.7: Mineralstoffe: Körperbestand, empfohlene Zufuhr bei Erwachsenen und Vorkommen (Nahrungsmittel mit besonders hohem Gehalt) (nach: [87])

4.2.7.2 Spurenelemente

Es existieren 15 essentielle Spurenelemente, die wir mit der Nahrung aufnehmen müssen, weil unser Organismus sie nicht selbst synthetisieren kann. Zu den Spurenelementen zählen Eisen, Zink, Kupfer, Jod, Kobalt, Selen, Chrom, Mangan, Nickel, Molybdän, Fluor, Zinn, Silicium, Vanadium und Arsen.

Eisen bildet jedoch eine Ausnahme unter den Spurenelementen, denn genau genommen gehört es definitionsgemäß mit einer Konzentration von ca. 60 mg/kg Körpergewicht zu den Mengenelementen.

Obwohl Spurenelemente nur in geringer Menge im Organismus vorhanden sind, übernehmen sie wichtige Funktionen als Bestandteile von Enzymen, Metalloproteinen, Vitaminen und Hormonen.

Eine weitere Unterteilung in Ultra-Spurenelemente wurde vorgenommen, da sie in einer Konzentration von weniger als $1\ \mu\text{g/g}$ im Körper vorkommen. Dazu gehören Arsen, Bor, Brom, Cadmium, Fluor, Blei, Lithium, Nickel, Silicium, Zinn und Vanadium.

Obst, Gemüse, Milchprodukte und Fleisch, die noch relativ wenig prozeß-technischen, industriellen Verfahren unterliegen, weisen einen verhältnismäßig normalen Gehalt an Mineralstoffen und Spurenelementen auf.

Im Moment in der Diskussion ist die Frage, ob ein Selenmangel Tumoren und ein Chrommangel Diabetes Typ 2 verursachen.

Eine ausführliche Darstellung und Beschreibung der einzelnen Spurenelemente würde hier den Rahmen sprengen. Daher möchte ich nur das Wesentliche der essentiellen Spurenelemente herausgreifen.

Eisen (Fe) Die Aufgaben des Eisens bestehen hauptsächlich in der Sauerstoffversorgung des Organismus, in der zellulären Energielieferung, im Xenobiotikametabolismus, in der DNA-Synthese und in der Elimination von Sauerstoffradikalen. Eisen ist zu 20 % in Form von Speichereisen an Ferritin und Hämosiderin in Leber und Milz gebunden, zu 80 % handelt es sich um Funktionseisen. Um unseren Eisenbedarf zu decken, müssen wir 10–15 mg Eisen pro Tag mit der Nahrung zuführen. Die Nonhämeseisenbioverfügbarkeit wird von Vitamin C, Zitrat, Fleisch und Fisch gefördert, während sie dagegen von in pflanzlicher Nahrung enthaltenen Phytat, Oxalat und Tannin gehemmt wird. Eisenmangelzustände, die vor allem bei geschlechtsreifen, nicht-schwangeren Frauen aufgrund der monatlichen Regelblutung, bei Kindern und Jugendlichen aufgrund des abnehmenden Fleischverzehr auf-treten, werden prophylaktisch und therapeutisch mit oralen Eisenmedika-menten bekämpft [2, 80].

Zink (Zn) Um den täglichen Zinkbedarf von 2,2 mg zu decken, wird von der DGE eine Zufuhr von 12–15 mg Zink pro Tag mit der Nahrung empfohlen. Besonders gehaltvoll an Zink sind tierische Lebensmittel. Eine wichtige

Rolle spielt Zink in Metalloenzymen, bei der Aktivierung zahlreicher Enzyme, bei dem Aufbau sowie der Degradation des Bindegewebes und als Bestandteil von Insulin. Des weiteren wird Zink eine immunmodulatorische Komponente zugeschrieben. Bei einer Dosis von 13,3 mg Zinksalzen im Intervall von 2 Stunden konnte die Intensität und die Dauer der Erkältungsbeschwerden signifikant vermindert werden. In bezug auf die Wirkung von Orlistat ist wichtig zu wissen, daß eine Steatorrhö einen Zinkmangel, der sich in Wundheilungsstörungen, Nagelveränderungen, Geschmacks- und Geruchsverlust, bei Männern in verminderter Spermatogenese und bei Frauen in reduzierter Fruchtbarkeit sowie in gehäuft auftretenden Schwangerschaftskomplikationen und Fehlbildungen äußert, bewirken kann. Außerdem führt der Verzehr von Weizenkleie durch den hohen Phytin Gehalt, vor allem in Anwesenheit von Kalzium, zu einer Reduktion der Zinkresorption im Intestinaltrakt [2, 80].

Kupfer (Cu) Einen hohen Kupfergehalt weisen Leber, Fisch, Kakao und Nüsse auf. Über den täglichen Kupferbedarf des Menschen, der bei Diarrhö steigt, liegen keine Zahlen vor. Bei Mischkost beträgt die Kupferzufuhr 0,9–1,2 mg/d. Zink kann die Kupferresorption hemmen. Kupfer ist für einige Metalloproteine und Enzyme, die antioxidative Eigenschaften besitzen, wichtig und hat eine Funktion im Katecholamin- und Neuropeptidmetabolismus [2, 80].

Iod (I) Bei ausreichender Zufuhr von Iod werden 70–80 % an das Thyreoglobulin der Schilddrüse gebunden. Iod ist wichtig für die Bildung von Thyroxin (T_4), dem im Vergleich zum Trijodthyronin (T_3) stoffwechsellaktiveren Schilddrüsenhormon. Damit die Plasmaschilddrüsenhormonkonzentration nicht abnimmt, benötigt die Schilddrüse 60 μg Iod/d. Die DGE empfiehlt für Jugendliche und Erwachsene 200 μg Iod pro Tag bis zum 50. Lebensjahr, ab dem 50. Lebensjahr 180 μg Iod täglich, 230 μg Iod pro Tag für Schwangere sowie 260 μg Iod für Stillende [31]. Wir leben in Deutschland in einem Iodmangelgebiet, so daß wir ein tägliches Ioddefizit von ca. 120–150 μg aufweisen. Die Folge des Iodmangels, der sich bei einer Iodaufnahme von weniger als 25 μg Iod/d entwickelt, ist eine Vergrößerung der Schild-

drüse bedingt durch die von Thyreozyten produzierten Wachstumsfaktoren. Um dieses Ioddefizit auszugleichen, wurde nach dem Freiwilligkeitsprinzip gesetzlich festgelegt, daß dem Speisesalz Iodsalze mit dementsprechender Kennzeichnung (Ausnahmen sind Brot, Brötchen und Wurst) freiwillig zugesetzt werden dürfen. Bei in der Schwangerschaft bestehendem Iodmangel steigt das Risiko für Aborte, Totgeburten und Kretinismus mit den irreversiblen Symptomen Zwergwuchs, geistige Behinderung, Taubstummheit und Spastik.

Zur Therapie des Iodmangels und Iodmangelstrumas werden täglich 100–500 μg Iod verabreicht [2, 80].

Kobalt (Co) Wir nehmen täglich ca. 1,1 mg Kobalt zu uns. 85 % davon sind an das Cobalamin gekoppelt, 10 % davon liegen als essentielles Vitamin B₁₂ vor. Eine hohe Eisenkonzentration führt zu einer Hemmung der im Gegensatz zu Eisen pH-unabhängigen Kobaltresorption im oberen Dünndarm, wo die Resorptionsquote für Kobalt 25 % beträgt. Außerdem erfolgt eine Kobaltaufnahme zu 30 % über die Lunge [2, 80].

Selen (Se) Selen gehört zur Gruppe der Glutathionperoxidase, die im Organismus als Antioxidans zum Schutz von Geweben und Zellen dient. Eine weitere Rolle spielt Selen im Schilddrüsenhormonstoffwechsel, wo es in Gestalt von Dejodasen für die Umsetzung von Thyroxin (T₄) in Trijodthyronin (T₃) verantwortlich ist. Diskutiert wird Selen im Zusammenhang mit protektiven Effekten bezüglich Kolon-, Prostata-, Mamma-, Ovarial- und Bronchialkarzinom. Einen Einfluß hat Selen wohl auch auf das Gehirn, die innere Sekretion und die Keimdrüsen.

Pro Tag ist eine Selenaufnahme von 20–100 μg empfehlenswert, obwohl der genaue Selenbedarf noch nicht ermittelt werden konnte. Aufgrund des dem Tierfutter zugesetzten Selens sind Schweine-, Hühnerfleisch und Eier reich an Selen. Deutschland gehört zu den Ländern, die nicht besonders selenreich sind, so daß die Deutschen teilweise zu wenig Selen zu sich nehmen. Besonders von einem Selenmangel gefährdet sind Personen, die sich einseitig ernähren bzw. zu den Veganern zählen. Das Risiko eines Selenmangels steigt bei Verlusten mit den Fäzes (unter anderem bei Maldigestion und

Malabsorption, auch im Hinblick auf die Wirkung von Orlistat), mit dem Harn, während der Stillperiode, durch Wunden bzw. Drainagen und durch Blutverluste.

Die Keshan-Disease (eine Kardiomyopathie) und die Kaschin-Beck-Krankheit (eine Osteoarthropathie mit Zwergwuchs) werden durch einen Selenmangel und vermutlich durch andere, noch unbekanntes zusätzliche Einflüsse hervorgerufen.

Eine Zufuhr von $600 \mu\text{g}$ Selen pro Tag sollte aufgrund der toxischen Eigenschaften von Selen in hohen Dosen nicht überschritten werden [2, 80].

Chrom (Cr) Der genaue Bedarf an Chrom konnte noch nicht festgestellt werden. Chromreich sind vor allem tierische Lebensmittel. Bei Chrommangel ist eine reduzierte Glukosetoleranz und eine Hyperlipidämie beobachtet worden. Ein chromhaltiger Glukosetoleranzfaktor nimmt vielleicht Einfluß auf die Insulinwirkung und den gesamten Glukose- sowie Fettstoffwechsel. Mit der Nahrung nehmen wir dreiwertiges Chrom auf, das im Gegensatz zum sechswertigen Chrom nicht kanzerogen wirkt [2, 80].

Mangan (Mn) Bezüglich des täglichen Manganbedarfes existieren nur Schätzungen, die sich auf $0,05 - 3,5 \text{ mg}$ Mangan beziffern. Mangan nimmt die gleichen Resorptionswege wie Eisen. Bei hohen Eisen- und Kalziumkonzentrationen ist die Mangan-Bioverfügbarkeit reduziert.

Mangan wirkt antioxidativ und als Enzymkofaktor (z. B. bei der Proteoglykansynthese im Knorpel und in der Epiphysenfuge).

Durch hohe Dosen Mangan können Leber- und Pankreasschäden auftreten, die mit Penicillamin behandelt werden [2, 80].

Nickel (Ni) Nickel häuft sich in Haut, Leber, Nieren und endokrinen Drüsen an.

Wahrscheinlich liegt der Nickelbedarf nur bei $25 - 30 \mu\text{g}/\text{d}$. Wir nehmen aber bei Mischkost $100 - 300 \mu\text{g}$ Nickel täglich auf. Die Inhalation von schwerlöslichen Nickelsalzen ist im Gegensatz zum metallischen Nickel krebserzeugend [2, 80].

Molybdän (Mo) Molybdän kommt in den zytosolischen Enzymen als Kofaktor vor. Bei vielleicht 50–100 μg Molybdän liegt der tägliche Bedarf. Ein Molybdänmangel, der sich z. B. bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen durch die vermehrte Molybdän-Ausscheidung mit den Fäzes und bei langzeitiger parenteraler Ernährung entwickeln kann, bewirkt eine herabgesetzte Serumharnsäurekonzentration und folgende Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Tachykardie, Kopfschmerzen, Nachtblindheit und zentraler Gesichtsfeldausfall mit Koma.

Eine tägliche Molybdändosis von 10–15 mg sollte aus toxikologischen Gründen nicht erwogen werden [2, 80].

Fluor (F) Laut DGE sollten Kinder im Alter von 1 bis 10 Jahren täglich 0,7–1,1 mg Fluor zur Prophylaxe von Karies, die dadurch in der Häufigkeit um 50–60 % gesenkt werden kann, aufnehmen [29]. Schwarzer Tee und Trinkwasser (je nach Region unterschiedlich) weisen einen hohen Fluorgehalt auf. Eine chronische Fluoridintoxikation, die sich in einer Kalziumretention, einer erhöhten alkalischen Serumphosphatase und Skelettbildungsstörungen äußert, tritt bei täglichen Fluoriddosen von 4–5 mg auf [2, 80].

Silicium (Si) Silicium, das zu einer Hemmung der Aluminiumaufnahme führt, spielt eine wichtige Rolle im Stoffwechsel des Bindegewebes, des Knorpels und des Knochens. Seine Resorption erfolgt als Orthokieselsäure. Der Bedarf an Silicium, welches mehr in pflanzlichen als in tierischen Nahrungsmitteln, aber insbesondere im Bier enthalten ist, beträgt ungefähr 30–45 mg/d [2, 80].

4.2.8 Nichtnutritive Wirkstoffe (sekundäre Pflanzenstoffe / Phytochemicals)

Zu den nichtnutritiven Wirkstoffen gehören neben den Ballaststoffen, die bereits in Kapitel 4.2.2 diskutiert wurden, alle pflanzlichen Substanzen, die wir mit der Nahrung zuführen und auf unseren Organismus positive Effekte haben. Sie sollen der Prophylaxe von Erkrankungen und der Lebensverlängerung dienen.

	Sulfide	Phytate	Flavonoide	Glucosinolate	Carotinoide	Cumarine	Monoterpene	Triterpene	Lignane	phenol. Säuren	Indole	Isothiocyanate	Phthalide	Polyine
Schnittlauch, Knoblauch, Zwiebel, Lauch	•							•		•				
grüner Tee			•			•				•				
Erbsen, Linsen, Bohnen, Erdnuß, Soja, Süßholz		•		•		•	•	•	•	•				
Weizen, Gerste, Hafer, Roggen		•		•		•	•	•	•	•				
Blumenkohl, Weißkraut, Rettich, Meerrettich, Senf, Kohl, Broccoli	•		•	•		•	•	•		•	•	•		
Kümmel, Anis, Fenchel, Sellerie, Koriander, Liebstöckel, Petersilie			•	•		•	•	•		•			•	
Zitronen, Orange, Mandarine, Grapefruit			•	•		•	•	•		•				•
Tomate, Paprika, Chili, Aubergine			•	•		•	•	•		•				
Kürbis, Gurke, Melone			•	•		•	•	•		•				
Leinsaat			•			•			•	•				
Sesam			•						•	•				
Ginseng			•							•				•

Tab. 4.8: Vorkommen von Phytochemicals in ausgewählten Pflanzen (modifiziert nach: [15])

14 Klassen werden bei den Phytochemicals, die mengenmäßig wenig in Gemüse, Früchten und Cerealien vorkommen, unterschieden. Es handelt sich um Sulfide, Phytate, Flavonoide, Glucosinolate, Carotinoide, Cumarine, Monoterpene, Triterpene, Lignane, phenolische Säuren, Phthalide, Isothiocyanate, Polyacethylene und Indole, die im Hinblick auf ihr Vorkommen in Pflanzen in Tabelle 4.8 aufgeführt sind.

Zahlreichen Phytochemicals werden antioxidative Eigenschaften und die Fähigkeit, der Karzinombildung sowie chronisch degenerativen Erkrankungen entgegenzuwirken bzw. sie zu hemmen, zugeschrieben [15, 115, 154].

4.3 Adipositas als Erkrankung des Stoffwechsels

4.3.1 Definition, Erfassung und Klassifikation

4.3.1.1 Definition

Adipositas (Übergewicht, Fettsucht) geht mit einer Zunahme des Körpergewichtes und der Körperfettmasse über eine definierte Grenze einher. Die Krankheit Adipositas hat, besonders ab einem bestimmten Grad, einen negativen Einfluß auf wichtige Organe und die Lebenserwartung. Aufgründessen sind bei adipösen Patienten die Bemühungen um eine Gewichtsnormalisierung durchaus berechtigt.

4.3.1.2 Erfassung

Daraus erwuchs der Gedanke, einen Körpergewichtsbereich zu definieren, der das geringste Komorbiditätsrisiko und die größte Lebenserwartung bedeutet.

Aus Gründen der Reproduzierbarkeit und der von allen bisher existierenden Formeln für die Berechnung des relativen Körpergewichtes besten Korrelation mit der tatsächlichen Körperfettmasse kommt im Moment dem BMI die größte Bedeutung zu. Errechnet wird der BMI nach folgender Formel:

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

Zur Vereinfachung und schnelleren Handhabung wurden BMI-Tabellen, Nomogramme und Meßscheiben entwickelt. Trotzdem fällt vielen Patienten diese Berechnungsgrundlage für ihr Körpergewicht schwer, so daß es sich in der

Praxis als nützlich erwiesen hat, immer noch die Broca-Formel anzuwenden. Sie lautet: *Broca-Gewicht [kg] = Körperlänge [cm] - 100.*

Bei Frauen sollten vom errechneten Broca-Gewicht noch 5–10 % subtrahiert werden.

Die Berechnung des Relativgewichts nach Broca bzw. des Broca-Indexes geschieht folgendermaßen:

$$\text{Broca-Index} = \text{Körpergewicht in kg} / \text{Broca-Gewicht in kg}$$

Eine 20 % und höhere Überschreitung des Broca-Gewichtes spricht für eine Adipositas.

In der Vergangenheit wurde die Hautfaltendicke mit einem Kaliper gemessen, was aber wegen schlechter Reproduzierbarkeit nicht empfohlen werden kann.

Zur Feststellung des Komorbiditäts- und Mortalitätsrisikos wurde herausgefunden, daß neben dem Übergewicht die Körperfettverteilung mitentscheidend ist. Unterschieden werden ein androider (abdomineller bzw. stammbetonter) und ein gynoider (guteo-femoraler bzw. hüftbetonter) Fettverteilungstyp. Zur Ermittlung des Fettverteilungstyps hat sich der Taille-Hüft-Quotient bzw. die Waist-to-hip-ratio (WHR) bewährt. Die androide Form der Fettverteilung birgt ein erhöhtes Gesundheitsrisiko in sich. Gegeben ist sie, wenn bei Frauen der Taille-Hüft-Quotient 0,85 oder mehr und bei Männern 1,0 und mehr beträgt. Neuerdings hat sich gezeigt, daß durch die Messung des Taillenumfanges im Vergleich zur WHR besser auf die Anzahl und Größe der intraabdominellen Fettdepots geschlossen werden kann. Für Frauen gilt ein erhöhtes Risiko für Stoffwechselstörungen ab einem Taillenumfang von 80 cm, ein deutlich erhöhtes Risiko ab einem Taillenumfang von 88 cm. Bei Männern spricht ein Taillenumfang von mehr als 94 cm für ein erhöhtes Risiko und von mehr als 102 cm für ein deutlich erhöhtes Risiko für Stoffwechselstörungen.

Die exaktesten Werte zur Messung der viszeralen Fettdepots liefern die Computertomographie, Kernspintomographie und DEXA (Dual-Energy-X-Ray-Absorptiometry). Diese Verfahren sind für den Praxisalltag aber zu teuer und zu aufwendig, so daß sie wissenschaftlichen Zwecken vorbehalten bleiben.

4.3.1.3 Klassifikation

Der BMI findet für die Klassifikation der Adipositas international Anerkennung. Die von der WHO im Jahr 2000 vorgenommene Einteilung der Adipositas in die verschiedenen Schweregrade mit dem BMI als Berechnungsgrundlage ist in Tabelle 4.9 dargestellt. Eine Adipositas besteht demnach ab einem BMI-Wert von 30.

Gewichtsklasse	BMI (kg/m ²)
Untergewicht	< 18,5
Normalgewicht	18,5 – 24,9
Übergewicht	≥ 25
– Präadipositas	25 – 29,9
– Adipositas Grad I	30 – 34,9
– Adipositas Grad II	35 – 39,9
– Adipositas Grad III	≥ 40

Tab. 4.9: Klassifizierung der Adipositas (nach: [165])

Ergebnisse der Framingham-Studie zeigten, daß ab einem BMI-Wert von 24,4 mit einer erhöhten kardiovaskulären Sterblichkeit zu rechnen ist.

Zu beachten ist, daß bei Sportlern der BMI durch vergrößerte Muskelmasse und nicht unbedingt durch vermehrtes Körperfett erhöht sein kann. Genau-
sogut kann es passieren, daß ein im Normbereich liegender BMI wegen des erhöhten abdominellen Fettgewebes ein metabolisches Syndrom hervorruft. Der Taille-Hüft-Quotient wurde schon ausführlicher im oberen Abschnitt bei der Erfassung erläutert. Dem hinzuzufügen wäre noch, daß die Fettdepots sich mit dem Alter mehr zum Körperstamm verlagern und der Taille-Hüft-Quotient größer wird [51, 60, 83, 89, 96, 123, 160]

4.3.2 Epidemiologie

Die Daten zur Häufigkeit der Adipositas variieren, da sie von der Definition einer Adipositas abhängen. Mit Hilfe von Studien wurden zu Beginn der 90er Jahre ermittelt, daß in Deutschland 30–40 % der Erwachsenen einen BMI zwischen 25 und 29,9 kg/m² besitzen, was als Präadipositas bezeichnet wird. 17–20 % der Erwachsenen fielen mit einem BMI zwischen 30 und 39,9 kg/m²

in die Kategorien Adipositas vom Grad I und II, und 0,5 % der Erwachsenen litten mit einem BMI von mehr als 40 kg/m^2 unter einer Adipositas vom Grad III. Die Zahl adipöser Menschen ist in den letzten Jahrzehnten immer größer geworden, insbesondere bei Kindern und Jugendlichen. Die Ursache für die zunehmende Adipositasprävalenz bei Kindern und Jugendlichen liegt in der Bewegungsarmut, im häufigen und langen Fernsehkonsum verbunden mit der Zufuhr hochkalorischer Nahrungsmittel und in der familiären Adipositashäufigkeit.

Gründe für das allgemeine Ansteigen der Adipositashäufigkeit in der Bevölkerung sind unter anderem das große, unerschöpfliche Nahrungsangebot und die optische sowie olfaktorische Aufbereitung der Lebensmittel.

Im Alter zwischen 20 und 40 Jahren sind mehr Männer als Frauen adipös, doch ab dem 50. Lebensjahr wendet sich das Blatt. Insgesamt nehmen Frauen wie Männer mit steigendem Lebensalter bis zum 65. Lebensjahr an Gewicht zu. Nach dem 65. Lebensjahr ist die Adipositasprävalenz wieder rückgängig.

Anzumerken ist noch, daß im Hinblick auf die Adipositas ein soziales Gefälle besteht. In sozial niedrigen Schichten gab es sechs mal mehr adipöse Frauen als in sozial höher gestellten Schichten [16, 32, 35, 41, 46, 47, 52, 86, 101, 113, 132, 135, 144].

4.3.3 Ätiologie und Pathogenese

Die Adipositas kann als multifaktorielle Krankheit bezeichnet werden. Voraussetzung für die Entstehung von Übergewicht ist eine positive Energiebilanz, die genetisch, biochemisch bzw. psychosozial bedingt sein kann, d. h. die tägliche Kalorienaufnahme ist über einen längeren Zeitraum höher als der Energieverbrauch. Bezüglich der Entwicklung einer Adipositas gehen die Meinungen teilweise auseinander. Eine häufige Ursache für die Adipositas älterer Menschen könnte die Tatsache sein, daß mit zunehmendem Alter der Körper weniger Energie benötigt. So führen die bisherigen Ernährungsgewohnheiten zu einer Gewichtszunahme.

Den Einfluß genetischer Faktoren auf das Körpergewicht belegen eine unterschiedliche Ausprägung des Körpergewichtes und Unterschiede im Fettver-

teilungsmuster von Individuen einer Population unter gleichen Bedingungen. Gleichfalls konnte gezeigt werden, daß Kinder adipöser Eltern viel häufiger unter einer Adipositas zu leiden hatten als Kinder schlanker Eltern und umgekehrt auch. Dieses Phänomen ist wahrscheinlich einerseits durch genetische Veranlagung andererseits durch erzieherische Maßnahmen bedingt. Bei Erwachsenen, die einer leichten körperlichen Arbeit nachgehen, sind 70–80 % des täglichen Energieumsatzes auf den Ruhe-Nüchtern-Umsatz und die postprandiale Thermogenese zurückzuführen. Dieser Prozentsatz war bei Übergewichtigen im Vergleich zu Normalgewichtigen erniedrigt, was auf einen unterschiedlichen Stoffwechsel deutet.

Durch die Stimulation des sympathischen Nervensystems resultiert eine erhöhte Lipolyse und postprandiale Thermogenese sowie ein gesteigerter Energieumsatz. Bei 30 % der Adipösen war die Aktivität des sympathischen Nervensystems erniedrigt.

Leptin, das nur im Fettgewebe synthetisiert wird, wird bei einer Zunahme der Fettdepots in größerer Menge gebildet. Daraufhin hemmt Leptin im Hypothalamus die weitere Nahrungsaufnahme und Zunahme des Depotfettes. Gleichzeitig führt es zu einer Steigerung der Bewegung und des Energieumsatzes. Hohe Leptindosen konnten diese Wirkungen nur bei Mäusen, aber leider nicht beim Menschen hervorrufen. Präzisere Ausführungen zur Regulation der Nahrungsaufnahme sind dem Kapitel 4.1.4 zu entnehmen.

Eine positive Energiebilanz, die für die Entwicklung einer Adipositas verantwortlich ist, kommt entweder durch Underreporting⁴, durch falsches Ernährungsverhalten, durch reduzierten Energieverbrauch, durch Bewegungsmangel, oder durch Regulationsstörungen der Nahrungsaufnahme zustande, die bei Adipösen vor allem mit erhöhtem Verleitenlassen durch Umweltreize oder durch psychologische Einflußfaktoren erklärt werden können [10, 17, 39, 53, 57, 63, 88, 109, 120, 121, 126, 130, 143, 169].

⁴Um 20–50 % unterschätzen Adipöse die aufgenommene Kalorienzufuhr, was über Ernährungsprotokolle und -anamnesen ermittelt werden kann.

4.3.4 Risikofaktor Adipositas, Komplikationen und Begleiterkrankungen (Komorbiditäten)

Die Adipositas ist mit vielen Erkrankungen assoziiert. Ein leicht erhöhtes Risiko bei Adipositas besteht für kolorektale Karzinome, Prostatakarzinome, Mammakarzinome, Fertilitätsstörungen, polyzystische Ovarien und bei Operationen. Mäßig erhöht ist das Risiko für Hypertonie, koronare Herzkrankheit, Gicht und Gonarthrose. Adipositas erhöht das Risiko deutlich für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2, einer Cholezystolithiasis, einer Dyslipidämie, eines Schlaf-Apnoe-Syndroms, eines Endometriumkarzinoms sowie von subjektiven Störungen und von psychosozialen Problemen. Der Grund für das hohe Risiko Adipöser, an einer koronaren Herzkrankheit zu leiden, liegt daran, daß Hypertonie bei Übergewichtigen sehr häufig vorkommt. Bei Übergewicht wird vermehrt Natrium und Flüssigkeit resorbiert. Die kardiovaskuläre und thrombembolische Komplikationsrate erhöht sich besonders bei androider Fettverteilung aufgrund einer geringeren Konzentration antithrombotisch wirksamer Substanzen im Plasma.

Adipöse weisen gehäuft eine reduzierte Lungenfunktion in Form einer alveolären Hypoventilation auf. Viele der schwer Übergewichtigen leiden am Schlaf-Apnoe-Syndrom, bei dem es zu Tagesmüdigkeit, lautem Schnarchen und unruhigem Schlaf kommt. Folge dieses Syndroms ist ebenfalls ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko.

Aufgrund einer reduzierten Insulinempfindlichkeit bzw. -resistenz ist bei Adipositas, insbesondere mit androidem Körperfettverteilungsmuster, eine Hyperinsulinämie im Nüchternzustand und nach Glukosegabe feststellbar. Ein Diabetes mellitus Typ 2 stellt sich bei Abnahme der Insulinkonzentration im Plasma ein.

Das Laborbild Adipöser wird oft von erhöhten Serumtriglyzeriden, erniedrigten HDL- und erhöhten LDL-Cholesterin-Werten bei im Referenzbereich liegendem Gesamtcholesterin bestimmt. Diese Stoffwechselstörung ist durch eine zu fettreiche Ernährung bedingt. In der Folge entsteht eine Fettleber. Des weiteren wird durch das Übergewicht vom abdominellen Typ die Entstehung des metabolischen Syndroms (Adipositas, Diabetes mellitus Typ 2, Hyperlipoproteinämie, arterielle Hypertonie, Hyperurikämie) begünstigt.

Karzinome treten bei Adipositas um 50–100% gehäufiger auf. Übergewichtige Frauen entwickeln viel öfter östrogenabhängige Tumoren wie zum Beispiel das Endometrium- und Mammakarzinom. Besonders nach dem Klimakterium ist das Fettgewebe der bedeutendste Östrogenlieferant, so daß bei Adipösen aufgrund der größeren Fettgewebemenge mehr Östrogen synthetisiert wird. Auf diese Weise werden die östrogenabhängigen Tumore in ihrer Entstehung bzw. Progression gefördert.

Als Beispiel für subjektive Störungen sind die Gelenkbeschwerden an Lumbosakral-, Hüft, Knie- und Sprunggelenken zu nennen.

Hieraus wird klar, daß Adipositas ein erhöhtes Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko in sich birgt [20, 19, 42, 54, 66, 103, 102, 114, 145, 148]

4.3.5 Grundzüge einer Ernährungstherapie

Die in Kapitel 4.3.4 erwähnten Risikofaktoren der Adipositas können durch eine Gewichtsreduktion zumindest teilweise oder gar ganz ausgeschaltet werden.

Ab einem BMI von 25 sollte aufgrund des steigenden Morbiditäts- und Mortalitätsrisikos eine Gewichtsabnahme empfohlen werden. Gemäß den Leitlinien der Deutschen Adipositas-Gesellschaft besteht eine Indikation zur Gewichtsreduktion ab einem BMI von 30, bei einem BMI zwischen 25 und 29,9 kombiniert mit Adipositas-assoziierten gesundheitlichen Beschwerden und/oder androider Fettverteilung und/oder Krankheiten, die durch das Übergewicht negativ beeinflusst werden bzw. verbunden mit einem großen psychosozialen Leidensdruck [21].

Eine Gewichtsreduktion und -beibehaltung ist auf Dauer nur mit einem langfristigen, auf den Patienten zugeschnittenen Konzept erreichbar. Dieses Konzept beinhaltet die ständige Motivation des Patienten, eine patientengerechte Information über die Therapie und die Ernährung im allgemeinen, die Entwicklung realistischer Ziele bezüglich des Gewichtes, die individuelle Planung und Durchführung einer Ernährungsumstellung, eine Verhaltens- und eine Bewegungstherapie, Strategien zur Rückfallprophylaxe und zu guter Letzt Konsultationen beim Arzt mit Gewichtskontrolle im Abstand von 2 bis 4 Wochen.

Die Vorstellungen im Hinblick auf eine erfolgreiche Diät gehen weit auseinander. Es können hier nur die wichtigsten und erfolgversprechendsten Ansätze angeschnitten werden.

Diätetisch kommen eine kalorienreduzierte Mischkost, totales Fasten (Null-diät), modifiziertes Fasten (proteinsparendes Fasten), energiearme Nahrungsmittel, Füll- und Quellstoffe, Süßstoffe, Formeldiäten⁵ und Diäten mit extremen Nährstoffrelationen in Betracht. Es gibt zahlreiche Diätansätze, die bereits in kommerziellen Gewichtsreduktionsprogrammen realisiert wurden, deren Langzeiterfolge in der überwiegenden Zahl aber unzureichend sind. Dazu gehören z. B. die Programme der Weight Watchers und „Abnehmen – aber mit Vernunft“.

Heute ist eine kohlenhydrat-, ballaststoffreiche, fettarme und kalorienreduzierte Mischkost zu empfehlen. Dabei sollte beachtet werden, daß bei Adipösen während einer fett- und kalorienarmen Ernährung die Entwicklung einer Cholezystolithiasis aufgrund geringerer Gallenblasenkontraktion begünstigt wird.

Körperliche Betätigung in Form von Walking, Radfahren, Schwimmen oder Skilanglauf sollte begleitend zur Diät und später insbesondere zur Gewichtserhaltung praktiziert werden. Optimal wäre, wenn bei niedrigerer Trainingsintensität und längerer Trainingszeit Ausdauer- und Kraftsportarten kombiniert würden. Bei ausbleibendem oder geringem Diäterfolg bzw. bei Patienten mit einem BMI ab 30 und Begleitkrankheiten besteht die Möglichkeit, eine medikamentöse Behandlung unterstützend einzusetzen. Diese kann erfolgen durch das Eingreifen in die Appetit- und Sättigungsregulation, durch Erhöhung des Stoffwechsels und durch das Inhibieren der Nährstoffresorption im Magen-Darm-Trakt. Der sogenannte Appetitzügler Sibutramin (Reductil®) wirkt zentralnervös und hemmt selektiv die Wiederaufnahme von Serotonin und Noradrenalin, so daß ein stärkeres Sättigungsgefühl, eine verminderte Nahrungsaufnahme und eine gesteigerte Thermogenese resultiert. Orlistat bzw. Tetrahydrolipstatin, ein Lipaseinhibitor, führt durch eine partielle Hemmung der intestinalen Lipase zu einem Verlust der Nahrungsfette mit den Fäzes. 30 % der mit der Nahrung aufgenommenen Fette und

⁵Nährstoffgemische mit konstantem Nährstoffgehalt

ein Teil der fettlöslichen Vitamine werden nicht resorbiert, sondern mit dem Stuhl ausgeschieden. Je mehr Fett mit der Nahrung zugeführt wird, desto stärker sind die Bauchschmerzen, die Flatulenz und die Steatorrhö. Zur Zeit ist der absolute Durchbruch in der medikamentösen Therapie der Adipositas noch nicht gelungen, aber in den nächsten Jahren werden mit großer Wahrscheinlichkeit neue Substanzen auf den Markt kommen, die vielleicht die Adipositastherapie revolutionieren werden.

Eine weitere Behandlungsmöglichkeit der Adipositas ist mit der Adipositaschirurgie und der Fettgewebsresektion bzw. -aspiration gegeben, wobei diese Maßnahmen erst ergriffen werden sollen, wenn entweder ein BMI von über 40 vorliegt oder alle anderen sinnvollen Ernährungstherapien erfolglos waren. Abgesehen vom erhöhten Operationsrisiko bei Übergewichtigen liegt der Grund für diese Einschränkung in den möglichen Operationsfolgen und -komplikationen, zum Beispiel führt die Jejunioileostomie zwangsläufig zu einem Kurzdarmsyndrom mit den entsprechenden Konsequenzen. Mit der Operation alleine ist das Gewichtsproblem noch lange nicht gelöst, denn sollte nach der Operation keine Ernährungsumstellung und Verhaltensänderung erfolgen, wird es binnen kurzer Zeit wieder zur Gewichtszunahme kommen. Für den Nutzen einer Operation ist eine umfassende, präoperative Aufklärung des Patienten über seine zukünftige Ernährungsweise notwendig. Nachfolgend sind die Operationsmethoden erwähnt, die zum Einsatz kommen können: Jejunioileostomie, horizontale und vertikale gastroplastische Verfahren, anpaßbares Magenband, Magenbypass, Biliopancreatic Diversion und Duodenal Switch. Von langfristigem Erfolg gekrönt sind in bezug auf Gewichtsreduktion die Jejunioileostomie, der Magenbypass und die gastroplastischen Verfahren [1, 43, 44, 45, 48, 49, 55, 58, 67, 70, 72, 83, 104, 117, 122, 127, 134, 147, 150, 152, 155, 157, 158, 159, 173, 172]

Fazit: „Für die Adipositastherapie ist heutzutage eine Modifikation des Eßverhaltens als wichtigste Maßnahme uneingeschränkt akzeptiert. (...) Vor diesem Hintergrund scheint aufgrund der bisher verfügbaren Daten die Verbesserung der Langzeiteffekte in der Adipositastherapie durch eine Substanz, die nicht resorbiert wird und damit auch keine systemischen Nebenwirkungen aufweist, vielversprechend.“ [125]

Kapitel 5

Spezielle Diskussion

5.1 Orlistat- und Placebo-Gruppe

Anhand der Verteilung der Patienten in die einzelnen Untergruppen läßt sich gut erkennen, daß der Wirkstoff Orlistat einen signifikanten Einfluß ($P < 0,001$) auf die Höhe des Gewichtsverlusts hat. Die Einflußfaktoren Alter und Geschlecht konnten hingegen ausgeschlossen werden ($P > 0,05$).

Während der Placebo-Run-In-Phase war der Gewichtsverlust beider Gruppen identisch (2,5 kg). Erst mit Beginn der Behandlungsphase zeigten sich Unterschiede im Gewichtsverlauf. Dieser betrug innerhalb der Behandlungsphase bei der Orlistat-Gruppe 6 kg (6,1 %), bei der Placebo-Gruppe 2,3 kg (2,4 %). Die tägliche Energiezufuhr lag in der Orlistat-Gruppe während der Behandlungsphase bei 1451 kcal und somit um 34 kcal höher als während der Placebo-Run-In-Phase. Bei der Placebo-Gruppe verhielt es sich umgekehrt, wobei die Differenz jedoch zu vernachlässigen ist – in der Behandlungsphase wurden 1410 kcal/d statt 1406 kcal/d zugeführt.

Obwohl die Energiezufuhr der Orlistat-Gruppe von der –4. bis zur 72. Woche bei durchschnittlich 1443 kcal/d lag und somit um 36 kcal/d höher war als in der Placebo-Gruppe, konnte sie mit durchschnittlich 8,5 kg (8,5 %) deutlich mehr Gewicht verlieren als die Placebo-Gruppe mit 4,8 kg (4,9 %). Die Orlistat-Patienten nahmen also besser und schneller ab. Bis zum Ende der Studie konnten 42 % der Orlistat-, aber nur 16 % der Placebo-Patienten ihr Gewicht um über 10 % reduzieren. 31 % der Orlistat- und 30 % der Placebo-

Patienten nahmen zwischen 5 % und 10 % ab. Lediglich 27 % der Orlistat-Patienten, aber 54 % der Placebo-Patienten blieben beim Gewichtsverlust unter 5 %.

Verglichen mit vorhergehenden Studien [18, 36, 56, 61, 62, 65, 69, 134, 149] war die Anzahl der Patienten, die einen Gewichtsverlust über 5 % erreichen konnten, in dieser Studie höher. Die prozentuale Verteilung der Patienten in die Untergruppen ist aber vergleichbar mit anderen Studien [18, 134]. Die einjährige Studie von Finer et. al. [36] führte zu vergleichbaren Gewichtsverlusten, die jedoch nicht signifikant waren ($P = 0,092$). Mit Ausnahme der Studien von Sjöström et. al. [134] und Davidson et. al. [18], in denen bessere Resultate erzielt wurden, konnten die Patienten dieser Studie im Mittel etwas mehr an Gewicht abnehmen.

Während in dieser Studie den Patienten zusätzlich zum Medikament eine hypokalorische Diät über 18 Monate verordnet wurde, sahen die auf 24 Monate ausgelegten Studien von Sjöström et. al. [134] und Davidson et. al. [18] im 1. Jahr eine hypokalorische und im 2. Jahr eine eukalorische Diät vor. Um einen Vergleich vornehmen zu können, müssen daher die Werte zum Ende des ersten Studienjahres (einschließlich Placebo-Run-In-Phase) betrachtet werden. In dieser Studie konnten die Patienten der Orlistat-Gruppen ihr Gewicht um 8,8 %, die der Placebo-Gruppen um 5,6 % reduzieren. Bei Sjöström et. al. werden 10,2 % bzw. 6,1 % erreicht, bei Davidson et. al. sogar 11 % bzw. 8,1 %. Dieser Erfolg könnte darin begründet liegen, daß ernährungsmedizinische Zentren involviert waren. Im Gegensatz dazu war der überwiegende Teil der Prüfarzte der vorliegenden Studie nicht auf Ernährungsmedizin spezialisiert. Doch dies spiegelt am ehesten die Realität wider, da der größte Teil der Adipositas-Patienten den niedergelassenen, nicht unbedingt ernährungsmedizinisch erfahrenen Arzt aufsucht.

5.2 Untergruppen mit Gewichtsverlust < 5 %

54 % der Placebo-Patienten schafften es nicht, innerhalb von 18 Monaten mehr als 5 % ihres Ausgangsgewichts zu verlieren. Demgegenüber fallen nur 27 % der Orlistat-Patienten in die Untergruppe mit dem geringsten

Gewichtsverlust. In anderen Studien konnte ebenfalls rund ein Drittel der Orlistat-Patienten nicht mehr als 5 % ihres Gewichts verlieren [18, 36, 56, 61, 62, 65, 134, 149].

Im Vergleich zu der Placebo-Gruppe mit einem Gewichtsverlust zwischen 5 % und 10 % und der über 10 % kann diese Gruppe zwar mit 43 % und 18 % den geringsten Kohlenhydrat- und Eiweißanteil an der täglichen Energiezufuhr vorweisen (vs. 44 % / 45 % und vs. 19 % / 19 %) – der Fettanteil ist jedoch mit 35 % am höchsten (vs. 34 % / 32 %). Dies ist auch der Grund dafür, weshalb diese Untergruppe mit 1471 kcal bei der täglichen Energiezufuhr den höchsten Wert erreichte. Aber auch bei den absoluten Werten liegt diese Placebo-Untergruppe mit durchschnittlich 159 g Kohlenhydrat- und 66 g Eiweißzufuhr pro Tag an erster Stelle. Mitschuld an dem geringen Gewichtsverlust dieser Placebo-Gruppe haben die im Mittel täglich zugeführten 57 g Fett. Dieser Wert ist der höchste unter allen sechs Untergruppen.

In der Orlistat-Untergruppe gibt es keine auffälligen Unterschiede in den Energiemengenanteilen. Die absoluten Werte dieser Orlistat-Untergruppe zeigen im Vergleich mit den anderen Orlistat-Untergruppen mit 55 g eine geringfügig höhere tägliche Fett-, eine minimal niedrigere Kohlenhydrat- (160 g) und eine vergleichsweise niedrige Eiweißzufuhr (62 g). Die tägliche Energiezufuhr lag mit 1429 kcal unter der der Placebo-Vergleichsgruppe und war auch die niedrigste aller Orlistat-Untergruppen (1453 kcal bei der Orlistat-Untergruppe 5 %–10 % gegenüber 1444 kcal bei der Orlistat-Untergruppe > 10 %). Weshalb der Gewichtsverlust dieser Orlistat-Untergruppe trotzdem geringer war, bleibt offen.

Bemerkenswert ist, daß die Placebo-Untergruppe im Vergleich zur Placebo-Untergruppe mit einem Gewichtsverlust von 5 %–10 % eine sehr viel geringere kumulierte Zufuhr von Energie (–4955 kcal vs. +11 164 kcal), Kohlenhydraten (–1810 kcal vs. +9666 kcal), Fett (–3514 kcal vs. –430 kcal) und Eiweiß (+98 kcal vs. +1287 kcal) aufwies, der Gewichtsverlust aber dennoch unter 5 % blieb.

Das gleiche Phänomen zeigte sich in der Orlistat-Untergruppe, wobei der Unterschied zur Orlistat-Untergruppe mit einem Gewichtsverlust > 10 % besonders eklatant ist. Die Gewichtsabnahme dieser Untergruppe war am geringsten, obwohl sämtliche kumulierte Werte deutlich niedriger sind –

die Energiezufuhr mit -8646 kcal vs. $+42\,923$ kcal, ebenfalls die Kohlenhydratzufuhr mit $+6752$ kcal vs. $+23\,121$ kcal sowie die Eiweißaufnahme mit -3696 kcal vs. -491 kcal. Besonders auffällig sind aber die Differenzen bei der kumulierten Fettzufuhr mit $-12\,644$ kcal vs. $+1622$ kcal. Diese Tatsache kann nur mit unterschiedlichen Ausgangsbedingungen in den Untergruppen erklärt werden.

5.3 Untergruppen mit Gewichtsverlust 5 % – 10 %

Jeweils ein Drittel der teilnehmenden Placebo- und Orlistat-Patienten konnte das Ausgangsgewicht im Verlauf der Studie um 5 % bis 10 % verringern. Wird der gesamte Studienzeitraum einschließlich der Placebo-Run-In-Phase betrachtet, war der Gewichtsverlust beider Untergruppen mit 7,5 kg (7,3 %) bei den Orlistat-Patienten und 6,8 kg (7,1 %) bei der Placebo-Untergruppe fast identisch, obwohl die Energiezufuhr der Orlistat-Untergruppe mit 1453 kcal/d um 142 kcal/d höher lag als in der Vergleichsgruppe. Wird die Placebo-Run-In-Phase nicht in die Betrachtung mit einbezogen, ergeben sich für den Gewichtsverlust Werte von 5,2 kg (5,1 %) bei Orlistat-Patienten und 3,9 kg (4,2 %) bei der Placebo-Gruppe. Dies stellt keinen signifikanten Unterschied dar ($P > 0,05$).

Bezüglich der Energiemengenteile unterschieden sich die beiden Untergruppen im Grunde nicht – während die Orlistat-Untergruppe Fett- und Kohlenhydratanteile von 33 % und 45 % aufweist, liegen diese Werte in der Vergleichsgruppe bei 34 % und 44 %. Die bereits erwähnte Differenz in der Energiezufuhr kann durch einen Blick auf die absoluten Zahlen geklärt werden – die Orlistat-Gruppe nahm mit der Nahrung v. a. mehr Kohlenhydrate, aber auch mehr Eiweiß und Fett auf.

Betrachtet man die kumulierten Daten am Studienende, stellt man zunächst fest, daß die Placebo-Untergruppe mit $+11\,164$ kcal eine viel höhere Energiezufuhr aufweist als die Orlistat-Untergruppe mit $+3729$ kcal. Dies liegt in der Eiweiß- und Kohlenhydratzufuhr der Placebo-Gruppe begründet, die mit $+1287$ kcal und $+9666$ kcal höher war als die der Orlistat-Gruppe mit -3120 kcal und $+8096$ kcal.

Orlistat-Patienten dieser Untergruppe erreichten am Studienende mit -2804 kcal eine geringere kumulierte Fettzufuhr als die Placebo-Patienten mit -430 kcal. Trotz einer höheren kumulierten Eiweiß-, Kohlenhydrat- und Energiezufuhr reichte der Placebo-Untergruppe wohl eine nur geringe Fettreduktion aus, um ihr Gewicht um 5 % bis 10 % zu verringern.

5.4 Untergruppen mit Gewichtsverlust $> 10\%$

Die inklusive der Placebo-Run-In-Phase gemessene mittlere tägliche Energiezufuhr lag in dieser Orlistat-Untergruppe mit 1444 kcal/d um 79 kcal/d höher als in der Placebo-Vergleichsgruppe. Dies ging einher mit einem mittleren Fettanteil, der mit 34 % um zwei Prozentpunkte über dem der Placebo-Gruppe lag. Der Eiweiß- und Kohlenhydratanteil hingegen war in der Placebo-Untergruppe um jeweils einen Prozentpunkt höher.

Während der Behandlungsphase konnte die Placebo-Untergruppe ihr Gewicht um $11,7$ kg (11,9 %) reduzieren, die Orlistat-Untergruppe erzielte hingegen nur $10,8$ kg (11,2 %). Dies ist nicht signifikant ($P > 0,05$). Der Grund für den geringfügig größeren Gewichtsverlust bei der Placebo-Gruppe könnte in der leicht geringeren Fett- und Energiezufuhr liegen. Während die Orlistat-Patienten durchschnittlich 54 g Fett und 160 g Kohlenhydrate pro Tag aufnahmen, waren diese Werte bei der Placebo-Gruppe mit 49 g und 153 g niedriger.

Beim Vergleich der Placebo-Untergruppen untereinander fällt auf, daß für die Höhe des Gewichtsverlusts vor allem eine Fettreduktion zugunsten einer leichten Erhöhung der Kohlenhydratzufuhr entscheidend war, wobei v. a. der Anteil an der Energiemenge von Bedeutung ist. Die Fettzufuhr bei der Untergruppe $< 5\%$ betrug 57 g (35 %), bei der Gruppe 5 % – 10 % 49 g (34 %) und bei der Placebo-Untergruppe $> 10\%$ 49 g (32 %).

Innerhalb der Orlistat-Untergruppen gab es diesbezüglich keine nennenswerten Unterschiede. Die kumulierte Energiezufuhr stieg hier bis zum Studienende kontinuierlich bis auf $+42\,923$ kcal an – hauptsächlich bedingt durch eine erhöhte kumulierte Kohlenhydratzufuhr von $+23\,120$ kcal sowie eine hohe kumulierte Fettzufuhr, die bei $+14\,598$ kcal lag. Trotz dieser Bilanz fielen 42 % der Orlistat-Patienten in die Gruppe derjenigen Teilnehmer, die über

10 % ihres Ausgangsgewichts abnehmen konnten. Eine Korrelation zwischen hoher Energiezufuhr und dem Gewichtsverlauf bestand demnach bei dieser Untergruppe nicht.

Im Gegensatz zur Orlistat-Gruppe konnte die Placebo-Gruppe nach Beendigung der Studie mit $-16\,119$ kcal eine negative Energiebilanz vorweisen. Dies ist vor allem auf negative Werte bei der kumulierten Fett- ($-16\,155$ kcal) und Eiweißzufuhr ($-9\,748$ kcal) zurückzuführen. Es wurde jedoch vermehrt Energie in Form von Kohlenhydraten zugeführt ($+8\,068$ kcal).

Von allen Placebo-Patienten konnten nur 16 % ihr Gewicht um über 10 % reduzieren. Eine Erklärung hierfür könnte darin bestehen, daß die durchschnittliche Energiezufuhr während der Placebo-Run-In-Phase, die den Basiswert für die Berechnung der kumulierten Daten bildet, bei der Orlistat-Untergruppe unrepräsentativ niedrig ausfiel. Die Energieaufnahme während der Behandlungsphase könnte auf diese Weise trotz Anstieg immer noch unter der Energiemenge liegen, die zum Gewichtserhalt benötigt würde.

Beiden Untergruppen gemein ist ein Anstieg der kumulierten Kohlenhydrat- und eine Reduzierung der kumulierten Eiweißzufuhr.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß die Placebo-Gruppe eine hohe Gewichtsabnahme nur durch Einsparen von Energie, Fett und Eiweiß erzielen konnte. Die Empfehlung [149] zum Erreichen einer dauerhaften Gewichtsreduktion – hypokalorische Diät, Reduzierung des Nahrungsfettanteils auf 30 %, moderate Kohlenhydratzufuhr – scheint durch den Erfolg dieser Placebo-Untergruppe bestätigt.

Im Gegensatz zu den Patienten der Placebo-Gruppe konnten Orlistat-Patienten trotz einer Energie-, Kohlenhydrat- und Fettzufuhr, deren Niveau deutlich höher war, stark an Gewicht verlieren. Hinsichtlich des bei adipösen Patienten häufig problematischen Aspekts der dauerhaften Umstellung des Eßverhaltens stellt Orlistat also ein probates Mittel sowohl zur Gewichtsreduktion als auch zur -erhaltung dar.

Kapitel 6

Zusammenfassung

Medikamente sind in der Adipositas-Therapie eine unterstützende Maßnahme, die erfahrungsgemäß ohne hypokalorische Ernährung, Ernährungsumstellung und Bewegungstherapie unwirksam sind. Andererseits sind nicht alle Patienten trotz Medikamenteneinnahme in der Lage erfolgreich abzunehmen. Dies könnte durch Veränderungen des Eßverhaltens bedingt sein. Deshalb war es das Ziel der vorliegenden Arbeit, das Eßverhalten während einer 18monatigen Gewichtsreduktionsstudie zur Wirksamkeit von Orlistat zu analysieren. Die Studie war multizentrisch, doppelblind, randomisiert, placebokontrolliert und in Parallelgruppen verlaufend angelegt.

Die Studienpopulation bestand aus Frauen und Männern im Alter zwischen 18 und 70 Jahren mit einem BMI zwischen 30 und 40 kg/m² zum Zeitpunkt der Visite 1. Das Durchschnittsalter lag bei 49 Jahren, der BMI im Mittel bei 35,1 kg/m². Das mittlere Startgewicht betrug 99,5 kg.

Bedingungen zur Teilnahme waren die 72wöchige Einhaltung einer hypokalorischen Diät, eine Nahrungsfettreduktion auf 30 % und eine regelmäßige Einnahme der Placebo- bzw. Orlistat-Kapseln (3 x 120 mg/d). Die Diät wurde dem sich ändernden Grundumsatz bei Gewichtsmodifikation angepaßt. Ernährungsprotokolle dienten zur Aufzeichnung der Nahrungsmittelzufuhr, während das Körpergewicht, der BMI und der WHR zur Dokumentation des Gewichtsverlaufes an allen 22 Visiten erfaßt wurden.

Nach der vierwöchigen Placebo-Run-In-Phase wurden 552 Patienten randomisiert und die Protokolle von 472 Patienten in das Computerprogramm

„Prodi 4.5/02 expert“ (Kluthe, Freiburg, Deutschland) eingegeben. Die Ernährungsprotokolle von 260 Patienten waren vollständig und auswertbar – davon waren 140 Orlistat- und 120 Placebo-Patienten. Am Ende der Studie wurden die Patienten der Placebo- und Orlistat-Gruppe anhand der Höhe des prozentualen Gewichtsverlusts in jeweils drei Untergruppen (< 5 %, 5 % – 10 % und > 10 %) eingeteilt.

Es ergaben sich folgende Ergebnisse:

- Der Wirkstoff Orlistat hat einen signifikanten Einfluß ($P < 0,001$) auf die Höhe des Gewichtsverlustes.
- Im Studienzeitraum erzielte die Orlistat-Gruppe eine Gewichtsreduktion von 8,5 kg (8,5 %), die Placebo-Gruppe erreichte 4,8 kg (4,9 %). Die Gewichtsverluste beider Gruppen während der Behandlungsphase – Orlistat 6,0 kg (6,1 %), Placebo 2,3 kg (2,3 %) – waren signifikant.
- **Gewichtsverlust < 5 %**
Über die Hälfte der Placebo-Patienten hat während der Studie weniger als 5 % abgenommen. Es fielen prozentual doppelt so viele Placebo- wie Orlistat-Patienten in diese Untergruppe. Der während der Studie erzielte Gewichtsverlust – Orlistat 1,3 kg (1,3 %), Placebo 0,8 kg (0,8 %) – war in beiden Untergruppen nicht signifikant ($P > 0,05$).
- **Gewichtsverlust 5 % – 10 %**
Jeweils ein Drittel der Placebo- und Orlistat-Patienten fällt in diese Gruppe. Die Gewichtsreduktion in dieser Untergruppe während der Behandlungsphase – Orlistat 5,2 kg (5,1 %), Placebo 3,9 kg (4,2 %) – zeigte keinen signifikanten Unterschied ($P > 0,05$).
- **Gewichtsverlust > 10 %**
42 % aller Orlistat-, aber nur 16 % der Placebo-Patienten hatten mehr als 10 % des Ausgangsgewichts verloren. Die Placebo-Untergruppe hat mit 11,3 kg (11,9 %) etwas mehr, aber nicht signifikant ($P > 0,05$), an Gewicht verloren als die Orlistat-Untergruppe mit 10,8 kg (11,2 %).

- Die durchschnittliche Energiezufuhr während der Studiendauer betrug bei der Orlistat-Gruppe 1443 kcal/d, bei der Placebo-Gruppe 1407 kcal/d.
- Je höher der Kohlenhydrat- und je niedriger der Fettanteil an der täglichen Energiezufuhr in der Placebo-Gruppe war, desto mehr Gewicht konnten die Patienten abnehmen. In der Orlistat-Gruppe spielte dies keine Rolle.
- Mit Orlistat behandelte Patienten konnten pro Tag mehr Energie, Fett und Kohlenhydrate zu sich nehmen als Placebo-Patienten, ohne ihre Gewichtsreduktion bzw. -erhaltung zu gefährden.

Orlistat sollte künftig in der Adipositas-Therapie unterstützend eingesetzt werden, um den Patienten bei der häufig problematischen langfristigen Ernährungsumstellung zu helfen. Für eine erfolgreiche Gewichtsreduktion ohne Einnahme von Orlistat kann entsprechend den Erfahrungen bei der Placebo-Gruppe eine hypokalorische Diät in Verbindung mit einer Fettreduktion auf 30 % und einer moderaten Kohlenhydratzufuhr empfohlen werden.

Dankvermerk

Mein herzlicher Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Volker Schusdziarra für die Überlassung des Themas sowie die wissenschaftliche Betreuung und Unterstützung während der Anfertigung der vorliegenden Arbeit.

Des weiteren möchte ich Frau Margit Hausmann und Herrn Dr. Johannes Erdmann danken, die mir immer mit Rat und Tat zur Seite standen.

Besonders danken möchte ich David Zimmermann, der mir jederzeit eine große Hilfe war.

Großer Dank gebührt meinen Eltern, die mir mein Studium ermöglicht und mich während der ganzen Zeit in jeder Hinsicht unterstützt haben.

Literaturverzeichnis

- [1] Abenhaim, L., Moride, Y., Brenot, F., Rich, S., Benichou, J., Kurz, X., Higenbottam, T., Oakley, C., Wouters, E., Aubier, M., Simonneau, G. *Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. International Primary Pulmonary Hypertension Study Group.* N. Engl. J. Med. 335 (1996) 609-616
- [2] Anke, M., Schümann, K. *Stoffwechsel und Wirkung der Nahrungsbestandteile, Spurenelemente.* In: „Ernährungsmedizin“, Biesalski, H. K., Fürst, P., Kasper, H., Kluthe, R., Pöler, W., Puchstein, Ch., Stähelin, H. B. (Hrsg.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1999, 2. Auflage, 173-186
- [3] Apfelbaum, M., Vague, P., Ziegler, O., Hanotin, C., Thomas, F., Leutenegger, E. *Long-term maintenance of weight-loss after a very-low-calorie diet: a randomised blinded trial of the efficacy and tolerability of sibutramine.* Am. J. Med. 106 (1999) 179-184
- [4] Biesalski, H. K., Fürst, P., Kasper, H., Kluthe, R., Puchstein, C., Stähelin, H. B. *Leitsätze zur Prävention ernährungsbedingter Erkrankungen.* In: „Ernährungsmedizin“, Biesalski, H. K., Fürst, P., Kasper, H., Kluthe, R., Pöler, W., Puchstein, Ch., Stähelin, H. B. (Hrsg.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1999, 2. Auflage, 4-6
- [5] Biesalski, H. K. *Stoffwechsel und Wirkung der Nahrungsbestandteile, Kohlenhydrate.* In: „Ernährungsmedizin“, Biesalski, H. K., Fürst, P., Kasper, H., Kluthe, R., Pöler, W., Puchstein, Ch., Stähelin, H. B. (Hrsg.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1999, 2. Auflage, 60-68

- [6] Biesalski, H. K.
Stoffwechsel und Wirkung der Nahrungsbestandteile, Fette.
 In: „Ernährungsmedizin“,
 Biesalski, H. K., Fürst, P., Kasper, H., Kluthe, R., Pöler, W., Puchstein, Ch., Stähelin, H. B. (Hrsg.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1999, 2. Auflage, 74-90
- [7] Biesalski, H. K.
Stoffwechsel und Wirkung der Nahrungsbestandteile, Vitamine, Fettlösliche Vitamine.
 In: „Ernährungsmedizin“,
 Biesalski, H. K., Fürst, P., Kasper, H., Kluthe, R., Pöler, W., Puchstein, Ch., Stähelin, H. B. (Hrsg.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1999, 2. Auflage, 111-134
- [8] Biesalski, H. K.
Stoffwechsel und Wirkung der Nahrungsbestandteile, Vitamine, Wasserlösliche Vitamine.
 In: „Ernährungsmedizin“,
 Biesalski, H. K., Fürst, P., Kasper, H., Kluthe, R., Pöler, W., Puchstein, Ch., Stähelin, H. B. (Hrsg.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1999, 2. Auflage, 134-158
- [9] Bonjour, J. P.
Biotin.
 In: „Handbook of Vitamins (Nutritional, Biochemical, and Clinical Aspects)“,
 Machlin, L. J. (Ed.), Marcel Dekker Inc., New York-Basel, 1991, second edition, 403-435
- [10] Bouchard, C., Perusse, L.
Genetic aspects of obesity.
 Ann. N. Y. Acad. Sci. 699 (1993) 26-35
- [11] Bray, G. A.
Coherent preventive and management strategies for obesity.
 In: „The Origins and Consequences of Obesity.“
 Chadwick, D. J., Cardew, G. (eds.), John Wiley, London, 1996, 228-246
- [12] Brown, G. D., Whyte, L., Gee, M. I., Crockford, P. M., Grace, M., Oberle, K., Williams, H. T., Hutchison, K. J.
Effects of two „lipid lowering“ diets on plasma lipid levels of patients with peripheral vascular disease.
 J. Am. Diet. Assoc. 84 (1984) 546-550

- [13] Buzzard, I. M., Asp, E. H., Chlebowski, R. T., Boyar, A. P., Jeffery, R. W., Nixon, D. W., Blackburn, G. L., Jochimsen, P. R., Scanlon, E. F., Insull, W. Jr.
Diet intervention methods to reduce fat intake: nutrient and food group composition of self-selected low-fat diets.
J. Am. Diet. Assoc. 90 (1990) 42-50, 53
- [14] Calle, E. E., Thun, M. J., Petrelli, J. M., Rodriguez, C., Health, C. W. Jr.
Body-mass index and mortality in a prospective cohort of US adults.
N. Engl. J. Med. 341 (1999) 1097-1104
- [15] Caragay, A. B.
Cancer-Preventive Foods and Ingredients.
Food Technol. 46 (1992), 65-68
- [16] Clarke, W. R., Lauer, R. M.
Does childhood obesity track into adulthood?
Crit. Rev. Food Sci. Nutr. 33 (1993) 423-430
- [17] Clement, K., Vaisse, C., Lahlou, N., Cabrol, S., Pelloux, V., Cassuto, D., Gourmelen, M., Dina C., Chambaz, J., Lacorte, J. M., Basdevant, A., Bougneres, P., Lebourc, Y., Froguel, P., Guy-Grand, B.
A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction.
Nature 392 (1998) 398-401
- [18] Davidson, M. H., Hauptman, J., DiGirolamo, M., Foreyt, J. P., Halsted, C. H., Heber, D., Heimburger, D. C., Lucas, C. P., Robbins, D. C., Chung, J., Heymsfield, S. B.
Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat, a randomized controlled trial.
J. Am. Med. Assoc. 281 (1999) 235-242
- [19] Despres, J. P.
Obesity and lipid metabolism: relevance of body fat distribution.
Curr. Opin. Lipidol. 2 (1991) 5-15
- [20] Despres, J. P., Lamarche, B., Mariege, P., Cantin, B., Dagenais, G. R., Morjani, S., Lupien, P.-J.
Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease.
N. Engl. J. Med. 334 (1996) 952-957
- [21] Deutsche Adipositas-Gesellschaft
Leitlinien, Indikation zur Therapie.
In: „Adipositas – Leitlinien der Deutschen Adipositas-Gesellschaft zur

Therapie der Adipositas“,
Wechsler, J. G. (Hrsg.), Demeter Verlag im Georg Thieme Verlag,
Stuttgart, 1998, 16

- [22] Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) [Konzeption und Entwicklung: Arbeitsgruppe „Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr“].
Teil I: Nutritive Aspekte von Nährstoffen, Organische Bestandteile.
In: „Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr“,
Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE), Österreichische Gesellschaft für Ernährung (ÖGE), Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung (SGE), Schweizerische Vereinigung für Ernährung (SVE) (Hrsg.), Umschau Braus GmbH, Verlagsgesellschaft, Frankfurt am Main, 2000, 1. Auflage, 31
- [23] Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) [Konzeption und Entwicklung: Arbeitsgruppe „Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr“].
Teil I: Nutritive Aspekte von Nährstoffen, Organische Bestandteile.
In: „Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr“,
Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE), Österreichische Gesellschaft für Ernährung (ÖGE), Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung (SGE), Schweizerische Vereinigung für Ernährung (SVE) (Hrsg.), Umschau Braus GmbH, Verlagsgesellschaft, Frankfurt am Main, 2000, 1. Auflage, 35-144
- [24] Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) [Konzeption und Entwicklung: Arbeitsgruppe „Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr“].
Teil I: Nutritive Aspekte von Nährstoffen, Organische Bestandteile, Fett, Erläuterungen.
In: „Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr“,
Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE), Österreichische Gesellschaft für Ernährung (ÖGE), Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung (SGE), Schweizerische Vereinigung für Ernährung (SVE) (Hrsg.), Umschau Braus GmbH, Verlagsgesellschaft, Frankfurt am Main, 2000, 1. Auflage, 45
- [25] Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) [Konzeption und Entwicklung: Arbeitsgruppe „Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr“].
Teil I: Nutritive Aspekte von Nährstoffen, Organische Bestandteile, Kohlenhydrate, Ballaststoffe (Nahrungsfasern).
In: „Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr“,
Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE), Österreichische Gesellschaft für Ernährung (ÖGE), Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung (SGE), Schweizerische Vereinigung für Ernährung (SVE) (Hrsg.), Umschau Braus GmbH, Verlagsgesellschaft, Frankfurt am Main, 2000, 1. Auflage, 62

- [26] Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) [Konzeption und Entwicklung: Arbeitsgruppe „Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr“].
Teil I: Nutritive Aspekte von Nährstoffen, Organische Bestandteile, Wasserlösliche Vitamine, Folsäure.
 In: „Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr“,
 Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE), Österreichische Gesellschaft für Ernährung (ÖGE), Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung (SGE), Schweizerische Vereinigung für Ernährung (SVE) (Hrsg.), Umschau Braus GmbH, Verlagsgesellschaft, Frankfurt am Main, 2000, 1. Auflage, 117-122
- [27] Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) [Konzeption und Entwicklung: Arbeitsgruppe „Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr“].
Teil I: Nutritive Aspekte von Nährstoffen, Organische Bestandteile, Wasserlösliche Vitamine, Biotin.
 In: „Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr“,
 Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE), Österreichische Gesellschaft für Ernährung (ÖGE), Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung (SGE), Schweizerische Vereinigung für Ernährung (SVE) (Hrsg.), Umschau Braus GmbH, Verlagsgesellschaft, Frankfurt am Main, 2000, 1. Auflage, 127-129
- [28] Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) [Konzeption und Entwicklung: Arbeitsgruppe „Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr“].
Teil I: Nutritive Aspekte von Nährstoffen, Anorganische Bestandteile, Phosphor.
 In: „Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr“,
 Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE), Österreichische Gesellschaft für Ernährung (ÖGE), Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung (SGE), Schweizerische Vereinigung für Ernährung (SVE) (Hrsg.), Umschau Braus GmbH, Verlagsgesellschaft, Frankfurt am Main, 2000, 1. Auflage, 165-168
- [29] Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) [Konzeption und Entwicklung: Arbeitsgruppe „Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr“].
Teil I: Nutritive Aspekte von Nährstoffen, Anorganische Bestandteile, Spurenelemente, Fluorid, Richtwerte für die Fluoridgesamtaufuhr (Nahrung, Trinkwasser und Supplemente) sowie der Fluoridsupplemente zur Kariesprävention.
 In: „Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr“,
 Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE), Österreichische Gesellschaft für Ernährung (ÖGE), Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung (SGE), Schweizerische Vereinigung für Ernährung (SVE) (Hrsg.), Umschau Braus GmbH, Verlagsgesellschaft, Frankfurt am Main, 2000, 1. Auflage, 185

- [30] Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) [Konzeption und Entwicklung: Arbeitsgruppe „Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr“].
Teil II: Präventive Aspekte von Nährstoffen und Nahrungsinhaltsstoffen, Folsäure.
In: „Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr“,
Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE), Österreichische Gesellschaft für Ernährung (ÖGE), Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung (SGE), Schweizerische Vereinigung für Ernährung (SVE) (Hrsg.), Umschau Braus GmbH, Verlagsgesellschaft, Frankfurt am Main, 2000, 1. Auflage, 221-222
- [31] Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) [Konzeption und Entwicklung: Arbeitsgruppe „Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr“].
Teil III: Anhang, Tabellen, Tabelle II, Tabelle III.
In: „Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr“,
Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE), Österreichische Gesellschaft für Ernährung (ÖGE), Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung (SGE), Schweizerische Vereinigung für Ernährung (SVE) (Hrsg.), Umschau Braus GmbH, Verlagsgesellschaft, Frankfurt am Main, 2000, 1. Auflage, 230-232
- [32] Dietz, W. H., Gortmaker, S. L.
Do we fatten our children at the television set? Obesity and television viewing in children and adolescents.
Pediatrics 75 (1985) 807-812
- [33] Drent, M. L., Larsson, I., William-Olsson, T., Quaade, F., Czubayko, F., von Bergmann, K., Strobel, W., Sjöström, L., van der Veen, E. A.
Orlistat (Ro 18-0647), a lipase inhibitor, in the treatment of human obesity: a multiple dose study.
Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 19 (1995) 221-226
- [34] Drent, M. L., van der Veen, E. A.
Lipase inhibition: a novel concept in the treatment of obesity.
Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 17 (1993) 241-244
- [35] DuRant, R. H., Baranowski, T., Johnson, M. et al.
The relationship among television watching, physical activity, and body composition of young children.
Pediatrics 4 (1994) 449-455

- [36] Finer, N., James, W. P. T., Kopelman, P. G., Lean, M. E. J., Williams, G.
One-year treatment of obesity: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre study of orlistat, a gastrointestinal lipase inhibitor.
 Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 24 (2000) 306-313
- [37] Foreyt, J., Goodrick, K.
The ultimate triumph of obesity.
 Lancet 346 (1995) 34-35
- [38] Fürst, P.
Stoffwechsel und Wirkung der Nahrungsbestandteile, Proteine.
 In: „Ernährungsmedizin“,
 Biesalski, H. K., Fürst, P., Kasper, H., Kluthe, R., Pöler, W., Puchstein, Ch., Stähelin, H. B. (Hrsg.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1999, 2. Auflage, 91-110
- [39] Fußgänger, R.
Historische Betrachtungen zum Ernährungs- und Eßverhalten.
 In: „Adipositas: Ursachen und Therapie“,
 Wechsler, J. G. (Hrsg.), Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin-Wien, 1998, 1-43
- [40] Goldstein, D. J.
Beneficial health effects of modest weight loss.
 Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 276 (1992) 397-415
- [41] Gortmaker, S. L., Dietz, W. H., Sobol, A. M. et al.
Increasing pediatric obesity in the United States.
 Am. J. Dis. Child. 141 (1987) 535-540
- [42] Gottschling-Zeller, H., Hauner, H.
Komorbiditäten und Komplikationen der Adipositas.
 In: „Adipositas – Moderne Konzepte für ein Langzeitproblem“,
 Schusdziarra, V. (Hrsg.), UNI-MED Verlag AG, Bremen, 2000, 1. Auflage, 24-32
- [43] Grilo, C. M., Brownell, K. D., Stunkard, A. J.
The metabolic and psychological importance of exercise in weight control.
 In: „Obesity: Theory and Therapy“,
 Stunkard, A. J., Wadden, T. A. (Eds.), Raven Press, New York, 1993, 253

- [44] Großklaus, R.
Formula-Diäten: Mittel zum erfolgreichen Abnehmen?
Ernährungs-Umschau 44 (1997) 84-88
- [45] Guerciolini, R.
Mode of action of orlistat.
Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 21 (1997) 12-23
- [46] Guillaume, M., Björntorp, P.
Obesity in children.
Horm. Metab. Res. 28 (1996) 573-581
- [47] Gutiérrez-Fisac, J., Regidor, E., Rodriguez, C.
Trends in obesity differences by educational level in Spain.
J. Clin. Epidemiol. 49/3 (1996) 351-354
- [48] Hadvary, P., Lengsfeld, H., Wolfer, H.
Inhibition of pancreatic lipase in vitro by the covalent inhibitor tetrahydrolipstatin.
Biochem. J. 256 (1988) 357-361
- [49] Hagan, R. D., Upton, S. J., Wong, L., Whittam, J.
The effects of aerobic conditioning and/or caloric restriction in overweight men and women.
Med. Sci. Sports 18 (1986) 87-94
- [50] Hages, M., Jenke, M., Mirgel, C., Pietrzik, K.
Bedeutung einer Folsäuresubstitution während der Schwangerschaft.
Geburtshilfe Frauenheilkd 49 (1989) 521-604
- [51] Hauner, H.
Abdominelle Adipositas und koronare Herzkrankheit.
Herz 20 (1995) 47
- [52] Hauner, H.
Dysfunktionen des Energiestoffwechsels und Immunsystem, Übergewicht im Erwachsenenalter, Epidemiologie.
In: „Ernährungsmedizin“,
Biesalski, H. K., Fürst, P., Kasper, H., Kluthe, R., Pöler, W., Puchstein, Ch., Stähelin, H. B. (Hrsg.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1999, 2. Auflage, 250-251

- [53] Hauner, H.
Dysfunktionen des Energiestoffwechsels und Immunsystem, Übergewicht im Erwachsenenalter, Ätiologie und Pathogenese.
 In: „Ernährungsmedizin“,
 Biesalski, H. K., Fürst, P., Kasper, H., Kluthe, R., Pöler, W., Puchstein, Ch., Stähelin, H. B. (Hrsg.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1999, 2. Auflage, 251-255
- [54] Hauner, H.
Gesundheitsrisiken von Übergewicht und Gewichtszunahme.
 Dtsch. Ärztebl. 93 (1996) A3405-A3409
- [55] Hauner, H.
Strategie der Adipositas therapie.
 Internist 38 (1997) 244-250
- [56] Hauptman, J., Lucas, C., Boldrin, M., Collins, H., Segal, K. R.
Orlistat in the long-term treatment of obesity in primary care settings.
 Arch. Fam. Med. 9 (2000) 160-167
- [57] Hebebrand, J., Hinney, A., Roth, H., Ziegler, A.
Genetische Aspekte der Adipositas.
 In: „Adipositas: Ursachen und Therapie“,
 Wechsler, J. G. (Hrsg.), Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin-Wien, 1998, 105-117
- [58] Hersey III, W. C., Graves, J. E., Pollock, M. L., Gingerich, R., Shireman, R. B., Heath, G. W., Spierto, F., McCole, St. D., Hagberg, J. M.
Endurance exercise training improves body composition and plasma insulin responses in 70-79-year-old men and women.
 Metabolism 43 (1994) 847-854
- [59] Heseke, H.
Was kostet die Adipositas in Deutschland?
 In: „Adipositas – Moderne Konzepte für ein Langzeitproblem“,
 Schusdziarra, V. (Hrsg.), UNI-MED Verlag AG, Bremen, 2000, 1. Auflage, 34-40
- [60] Heymsfield, S. B., Allison, D. B., Wang, Z.-M., Baumgartner, R. N., Ross, R.
Evaluation of total and regional body composition.
 In: „Handbook of obesity“,
 Bray, G. A., Bouchard, C., James, W. P. T. (eds.), Marcel Dekker, Inc., New York-Basel-Hong Kong, 1998, 41-77

- [61] Heymsfield, S. B., Segal, K. R., Hauptman, J., Lucas, C. P., Boldrin, M. N., Rissanen, A., Wilding, J. P. H., Sjöström, L.
Effects of weight loss with orlistat on glucose tolerance and progression to type 2 diabetes in obese adults.
Arch. Intern. Med. 160 (2000) 1321-1326
- [62] Hill, J. O., Hauptman, J., Anderson, J. W., Fujioka, K., O'Neil, P. M., Smith, D. K., Zavoral, J. H., Aronne, L. J.
Orlistat, a lipase inhibitor, for weight maintenance after conventional dieting: a 1-y-study.
Am. J. Clin. Nutr. 69 (1999) 1108-1116
- [63] Hinney, A., Rosenkranz, K., Neupert, T., Linden, A., Hebebrand, J.
Gene - Praktische Relevanz bei der Adipositas.
In: „Adipositas – Moderne Konzepte für ein Langzeitproblem“, Schusdziarra, V. (Hrsg.), UNI-MED Verlag AG, Bremen, 2000, 1. Auflage, 12-18
- [64] Hodge, A. M., Zimmet, P. Z.
The epidemiology of obesity.
Clin. Endocrinol. Metab. 8 (1994) 577-599
- [65] Hollander, P. A., Elbein, S. C., Hirsch, I. B., Kelley, D., McGill, J., Taylor, T., Weiss, S. R., Crockett, S. E., Kaplan, R. A., Comstock, J., Lucas, C. P., Lodewick, P. A., Canovatchel, W., Chung, J., Hauptman, J.
Role of orlistat in the treatment of obese patients with type 2 diabetes, a 1-year randomized double-blind study.
Diabetes Care 21 (1998) 1288-1294
- [66] Huang, Z., Willett, C. W., Manson, J. E., Rosner, B., Stampfer, M. J., Speizer, F. E., Colditz, G. A.
Body weight, weight change, and risk for hypertension in women.
Ann. Intern. Med. 128 (1998) 81-88
- [67] Husemann, B.
Die chirurgische Therapie der extremen Adipositas.
Dtsch. Ärztebl. 94 (1997) C1603-1607
- [68] Iikura, Y., Odajima, Y., Nagakura, T., Iinuma, K., Hayakawa, K., Oizumi, J.
Oral biotin treatment is effective for atopic dermatitis in children with low biotinidase activity.
Acta Paediatr. Scand. 77 (1988) 762-763

- [69] James, W. P. T., Astrup, A., Finer, N., Hilsted, J., Kopelman, P., Rössner, S., Saris, W. H. M., van Gaal, L. F.
Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial.
Lancet 356 (2000) 2119-2125
- [70] James, W. P. T., Avenell, A., Broom, J., Whitehead, J.
A one-year trial to assess the value of orlistat in the management of obesity.
Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 21 (1997) 24-30
- [71] James, W. P. T., Schofield, E. C.
Adaptation and survival on low intakes, „Maintenance“ and „survival“ requirements.
In: „Human energy requirements, A manual for planners and nutritionists“,
The Food and Agriculture Organization of the United Nations, Oxford University Press, Oxford-New York-Tokyo, 1990, 95-96
- [72] Jones, S. P., Smith, I. G., Kelly, F., Gray, J. A.
Longterm weight loss with sibutramine.
Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 19 (1995) 41
- [73] Kasper, H.
Grundlagen, Energiebedarf, Nährstoffe, Nahrungsbestandteile, Verdauung, Resorption und Stoffwechsel, Energiezufuhr, Energiebedarf.
In: „Ernährungsmedizin und Diätetik“,
Kasper, H. (Hrsg.), Urban & Fischer Verlag, München-Jena, 2000, 9. Auflage, 3-5
- [74] Kasper, H.
Grundlagen, Energiebedarf, Nährstoffe, Nahrungsbestandteile, Verdauung, Resorption und Stoffwechsel, Kohlenhydrate.
In: „Ernährungsmedizin und Diätetik“,
Kasper, H. (Hrsg.), Urban & Fischer Verlag, München-Jena, 2000, 9. Auflage, 5-9
- [75] Kasper, H.
Grundlagen, Energiebedarf, Nährstoffe, Nahrungsbestandteile, Verdauung, Resorption und Stoffwechsel, Fette.
In: „Ernährungsmedizin und Diätetik“,
Kasper, H. (Hrsg.), Urban & Fischer Verlag, München-Jena, 2000, 9. Auflage, 9-22

- [76] Kasper, H.
Grundlagen, Energiebedarf, Nährstoffe, Nahrungsbestandteile, Verdauung, Resorption und Stoffwechsel, Cholesterin.
 In: „Ernährungsmedizin und Diätetik“,
 Kasper, H. (Hrsg.), Urban & Fischer Verlag, München-Jena, 2000,
 9. Auflage, 22-25
- [77] Kasper, H.
Grundlagen, Energiebedarf, Nährstoffe, Nahrungsbestandteile, Verdauung, Resorption und Stoffwechsel, Eiweiß (Proteine).
 In: „Ernährungsmedizin und Diätetik“,
 Kasper, H. (Hrsg.), Urban & Fischer Verlag, München-Jena, 2000,
 9. Auflage, 25-27
- [78] Kasper, H.
Grundlagen, Energiebedarf, Nährstoffe, Nahrungsbestandteile, Verdauung, Resorption und Stoffwechsel, Vitamine, Fettlösliche Vitamine.
 In: „Ernährungsmedizin und Diätetik“,
 Kasper, H. (Hrsg.), Urban & Fischer Verlag, München-Jena, 2000,
 9. Auflage, 29-37
- [79] Kasper, H.
Grundlagen, Energiebedarf, Nährstoffe, Nahrungsbestandteile, Verdauung, Resorption und Stoffwechsel, Vitamine, Wasserlösliche Vitamine.
 In: „Ernährungsmedizin und Diätetik“,
 Kasper, H. (Hrsg.), Urban & Fischer Verlag, München-Jena, 2000,
 9. Auflage, 37-41
- [80] Kasper, H.
Grundlagen, Energiebedarf, Nährstoffe, Nahrungsbestandteile, Verdauung, Resorption und Stoffwechsel, Wasser, Mineralstoffe und Spurenelemente.
 In: „Ernährungsmedizin und Diätetik“,
 Kasper, H. (Hrsg.), Urban & Fischer Verlag, München-Jena, 2000,
 9. Auflage, 49-66
- [81] Kasper, H.
Grundlagen, Energiebedarf, Nährstoffe, Nahrungsbestandteile, Verdauung, Resorption und Stoffwechsel, Ballaststoffe.
 In: „Ernährungsmedizin und Diätetik“,
 Kasper, H. (Hrsg.), Urban & Fischer Verlag, München-Jena, 2000,
 9. Auflage, 78-97

- [82] Kasper, H.
Grundlagen, Die Ernährung des Gesunden – ein Beitrag zur Verringerung des Erkrankungsrisikos.
 In: „Ernährungsmedizin und Diätetik“,
 Kasper, H. (Hrsg.), Urban & Fischer Verlag, München-Jena, 2000,
 9. Auflage, 99-103
- [83] Kasper, H.
Grundlagen, Erkrankungen des Stoffwechsels, Adipositas.
 In: „Ernährungsmedizin und Diätetik“,
 Kasper, H. (Hrsg.), Urban & Fischer Verlag, München-Jena, 2000,
 9. Auflage, 241-263
- [84] Kasper, H.
Grundlagen, Erkrankungen des Stoffwechsels, Metabolisches Syndrom.
 In: „Ernährungsmedizin und Diätetik“,
 Kasper, H. (Hrsg.), Urban & Fischer Verlag, München-Jena, 2000,
 9. Auflage, 263-265
- [85] Kasper, H.
Grundlagen, Alternative Kostformen und Außenseiterdiäten.
 In: „Ernährungsmedizin und Diätetik“,
 Kasper, H. (Hrsg.), Urban & Fischer Verlag, München-Jena, 2000,
 9. Auflage, 495-499
- [86] Klesges, R. C., Shelton, M. L., Klesges, L. M.
Effect of television on metabolic rate: Potential implications for childhood obesity.
 Pediatrics 2 (1993) 281-286
- [87] Kluthe, R., Gebhardt, A., Thimmel, R.
Ernährung in verschiedenen Lebensabschnitten, Ernährung im Erwachsenenalter, Energie- und Nährstoffbedarf, Mineralstoffe (Mengen- und Spurenelemente).
 In: „Ernährungsmedizin“,
 Biesalski, H. K., Fürst, P., Kasper, H., Kluthe, R., Pöler, W., Puchstein, Ch., Stähelin, H. B. (Hrsg.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1999, 2. Auflage, 218
- [88] Koletzko, B., Dokoupil, K., Reitmayr, S., Weimert-Harendza, B., Keller, E.
Dietary fat intake in infants and primary school children in Germany.
 Am. J. Clin. Nutr. 72 (2000) 1392S-1398S

- [89] Kooy Van Der, K., Seidell, J. C.
Techniques for the measurement of visceral fat: a practical guide.
 Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 17 (1993) 187
- [90] Lang, F., Fromm, M.
Stoffaufnahme und -ausscheidung, Niere, Renale Ausscheidung von Elektrolyten und Mineralien.
 In: „Physiologie des Menschen“,
 Schmidt, R. F., Thews, G., Lang, F. (Hrsg.), Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 2000, 28. Auflage, 753-754
- [91] Lang, F., Fromm, M.
Stoffaufnahme und -ausscheidung, Niere, Renale Säure- und Basenausscheidung.
 In: „Physiologie des Menschen“,
 Schmidt, R. F., Thews, G., Lang, F. (Hrsg.), Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 2000, 28. Auflage, 754-757
- [92] Lang, F.
Stoffaufnahme und -ausscheidung, Wasser- und Elektrolythaushalt, Wasser- und Kochsalzhaushalt.
 In: „Physiologie des Menschen“,
 Schmidt, R. F., Thews, G., Lang, F. (Hrsg.), Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 2000, 28. Auflage, 777-781
- [93] Lang, F.
Stoffaufnahme und -ausscheidung, Wasser- und Elektrolythaushalt, Kaliumhaushalt.
 In: „Physiologie des Menschen“,
 Schmidt, R. F., Thews, G., Lang, F. (Hrsg.), Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 2000, 28. Auflage, 781-785
- [94] Lang, F.
Stoffaufnahme und -ausscheidung, Wasser- und Elektrolythaushalt, Kalzium- und Phosphathaushalt.
 In: „Physiologie des Menschen“,
 Schmidt, R. F., Thews, G., Lang, F. (Hrsg.), Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 2000, 28. Auflage, 785-789
- [95] Lang, F.
Stoffaufnahme und -ausscheidung, Wasser- und Elektrolythaushalt, Magnesiumstoffwechsel.
 In: „Physiologie des Menschen“,
 Schmidt, R. F., Thews, G., Lang, F. (Hrsg.), Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 2000, 28. Auflage, 789-791

- [96] Lean, M. E. J., Han, T. S., Morrison, C. E.
Waist circumference as a measure for indicating need for weight management.
 Br. Med. J. 311 (1995) 158-161
- [97] Levinsky, N. G.
Flüssigkeitshaushalt und Elektrolyte.
 In: „Harrisons Innere Medizin“,
 Schmailzl, K. J. G. (Hrsg.), Blackwell Wissenschafts-Verlag GmbH,
 Berlin, 1995, 13. Auflage, 291-305
- [98] Lissner, L., Levitsky, D. A., Strupp, B. J., Kalkwart, H. J., Roe, D. A.
Dietary fat and the regulation of energy intake in human subjects.
 Am. J. Clin. Nutr. 46 (1987) 886-892
- [99] Löffler, G.
Biochemie und Molekularbiologie des Fettgewebes, Fettgewebe und Thermogenese.
 In: „Adipositas: Ursachen und Therapie“,
 Wechsler, J. G. (Hrsg.), Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin-Wien,
 1998, 82-85
- [100] Löffler, G.
Biochemie und Molekularbiologie des Fettgewebes, Leptin und die Regulation des Körpergewichts.
 In: „Adipositas: Ursachen und Therapie“,
 Wechsler, J. G. (Hrsg.), Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin-Wien,
 1998, 88-90
- [101] Maffei, C. R., Micciolo, A., Must, A. et al.
Parental and perinatal factors associated with childhood obesity in north-east Italy.
 Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 18 (1994) 301-305
- [102] Manson, J. E., Rimm, E. B., Stampfer, M. J., Colditz, G. A.,
 Willett, W. C., Krolewski, A. S., Rossner, B., Hennekens, C. H.,
 Speizer, F. E.
Physical activity and incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women.
 Lancet 338 (1991) 774-778
- [103] Manson, J. E., Willett, W. C., Stampfer, M. J., Colditz, G. A.,
 Hunter, D. J., Hankinson, S. E., Hennekens, C. H., Speizer, F. E.
Body weight and mortality among women.
 N. Engl. J. Med. 333 (1995) 677-685

- [104] Miller, W. C., Koceja, D. M., Hamilton, E. J.
A meta-analysis of the past 25 years of weight loss research using diet, exercise or diet plus exercise intervention.
 Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 21 (1997) 941-947
- [105] Morlion, B. J.
Stoffwechsel und Wirkung der Nahrungsbestandteile, Wasser, Elektrolyte und Säure-Basen-Haushalt, Wasserhaushalt.
 In: „Ernährungsmedizin“,
 Biesalski, H. K., Fürst, P., Kasper, H., Kluthe, R., Pöler, W., Puchstein, Ch., Stähelin, H. B. (Hrsg.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1999, 2. Auflage, 159
- [106] Morlion, B. J.
Stoffwechsel und Wirkung der Nahrungsbestandteile, Wasser, Elektrolyte und Säure-Basen-Haushalt.
 In: „Ernährungsmedizin“,
 Biesalski, H. K., Fürst, P., Kasper, H., Kluthe, R., Pöler, W., Puchstein, Ch., Stähelin, H. B. (Hrsg.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1999, 2. Auflage, 159-166
- [107] Müller, H.
Bestimmung der Folsäure-Gehalte von Gemüse von Obst mit Hilfe der Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC).
 Z. Lebensm. Unters. Forsch. 196 (1993) 137-141
- [108] Munro, H. N., Crim, M. C.
Nutrients, The Proteins and Amino Acids, Requirements of Man for Protein and Amino Acids, Essential Amino Acids and Their Needs by Man.
 In: „Modern nutrition in health and disease“,
 Shils, M. E., Young, V. R. (Eds.), Lea & Febiger, Philadelphia, 1988, seventh edition, 30
- [109] Noack, R.
Adipositas und Energieverwertung.
 Ernährungs-Umschau 39 (1992) 195-199
- [110] Noack, R.
Grundlagen der Ernährung, Energiehaushalt, Formen der Ernährung.
 In: „Ernährungsmedizin“,
 Biesalski, H. K., Fürst, P., Kasper, H., Kluthe, R., Pöler, W., Puchstein, Ch., Stähelin, H. B. (Hrsg.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1999, 2. Auflage, 28-30

- [111] Noack, R.
Grundlagen der Ernährung, Energiehaushalt, Energiebedarf.
 In: „Ernährungsmedizin“,
 Biesalski, H. K., Fürst, P., Kasper, H., Kluthe, R., Pöler, W., Puchstein, Ch., Stähelin, H. B. (Hrsg.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1999, 2. Auflage, 33-37
- [112] Noack, R.
Grundlagen der Ernährung, Energiehaushalt, Kontrolle der Energiebilanz.
 In: „Ernährungsmedizin“,
 Biesalski, H. K., Fürst, P., Kasper, H., Kluthe, R., Pöler, W., Puchstein, Ch., Stähelin, H. B. (Hrsg.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1999, 2. Auflage, 38-39
- [113] Nuutinen, E. M., Turtinen, J., Pokka, T. et al.
Obesity in children, adolescents and young adults.
 Ann. Med. 23 (1991) 41-46
- [114] O’Dea, K.
Diabetes in Australian aborigines: impact of the Western diet and lifestyle.
 J. Intern. Med. 232 (1991) 103-117
- [115] Ohigashi, H., Murakami, A., Koshimizu, K.
An approach to functional food: Cancer preventive potential of vegetables and fruits and their active constituents.
 Nutr. Rev. 54 (1996) 24-28
- [116] O’Keefe, C. A., Bailey, L. B., Thomas, E. A., Hofer, S. A., Davis, B. A., Cerda, J. J., Gregory, J. F. 3rd
Controlled dietary folate affects folate status in nonpregnant women
 J. Nutr. 125 (1995) 2717-2725
- [117] Perri, M. G., Nezu, A. M.
Preventing relapse following treatment for obesity.
 In: „Obesity: Theory and Therapy“,
 Stunkard, A. J., Wadden, T. A. (Eds.), Raven Press, New York, 1993, 287
- [118] Pietrzik, K., Brönstrup, A.
Folate in preventive medicine; a new role in cardiovascular disease, neural tube defects and cancer.
 Ann. Nutr. Metab. 41 (1997) 331-343

- [119] Prentice, A. M., Goldberg, S., Jebb, S. A.
Physiological response to slimming.
 Proc. Nutr. Soc. 50 (1991) 441-458
- [120] Pudel, V.
Psychologische Aspekte der Adipositas - Prävention, Therapie und Gewichtserhaltung; Biologische Aspekte zur Genese der Adipositas.
 In: „Adipositas: Ursachen und Therapie“,
 Wechsler, J. G. (Hrsg.), Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin-Wien, 1998, 201-203
- [121] Rössner, S.
Childhood Obesity and Adulthood Consequences.
 Acta Paediatr. 87 (1998) 1-5
- [122] Romijn, J. A., Cyle, E. F., Sidossis, L. S., Gastaldelli, A.,
 Horowitz, J. F., Endert, E., Wolfe, R. R.
Regulation of endogenous fat and carbohydrate metabolism in relation to exercise intensity and duration.
 Am. J. Physiol. 265 (1993) 380-391
- [123] Roubenoff, R., Kehayias, J. J., Dawson-Hughes, B., Heymsfield, S. B.
Use of dual-energy x-ray absorptiometry in body-composition studies: not yet a „gold standard“.
 Am. J. Clin. Nutr. 58 (1993) 589
- [124] Sauberlich, H. E., Kretsch, M. J., Skala, J. H., Johnson, H. L.,
 Taylor, P. C.
Folate requirement and metabolism in nonpregnant women
 Am. J. Clin. Nutr. 46 (1987) 1016-1028
- [125] Schick, R. R.
Pharmakotherapie - der Traum vom Wunder?, Schlußbemerkung.
 In: „Adipositas – Moderne Konzepte für ein Langzeitproblem“,
 Schusdziarra, V. (Hrsg.), UNI-MED Verlag AG, Bremen, 2000, 1. Auflage, 88-89
- [126] Schick, R. R., Schusdziarra, V.
Appetit- und Sättigungsregulation.
 In: „Adipositas: Ursachen und Therapie“,
 Wechsler, J. G. (Hrsg.), Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin-Wien, 1998, 119-130
- [127] Schick, R. R., Schusdziarra, V., Yaksh, T. L., Go, V. L. W.
Brain regions where cholecystokinin exerts its effect on satiety.
 Ann. N. Y. Acad. Sci. 713 (1994) 242-254

- [128] Schlundt, D. G., Hill, J. O., Pope-Cordle, J., Arnold, D., Wirths, K. L., Katahn, M.
Randomized evaluation of a low fat ad libitum carbohydrate diet for weight reduction.
 Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 17 (1993) 623-629
- [129] Schulz, C., Lehnert, H.
Grundlagen der Ernährung, Regulation der Nahrungsaufnahme.
 In: „Ernährungsmedizin“,
 Biesalski, H. K., Fürst, P., Kasper, H., Kluthe, R., Pöler, W., Puchstein, Ch., Stähelin, H. B. (Hrsg.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1999, 2. Auflage, 42-57
- [130] Schusdziarra, V.
Ist Adipositas die Folge einer fehlerhaften Regulation der Nahrungsaufnahme?
 In: „Adipositas – Moderne Konzepte für ein Langzeitproblem“,
 Schusdziarra, V. (Hrsg.), UNI-MED Verlag AG, Bremen, 2000, 1. Auflage, 20-22
- [131] Seidell, J. C.
The worldwide epidemic of obesity. 8th International Congress on Obesity.
 In: „Progress in obesity research“,
 Guy-Grand, B., Ailhaud, G. (eds.), John Libbey, London, 1999, 8th edn., 661-668
- [132] Seidell, J. C., Verschuren, W. M. M, Kromhout, D.
Prevalence and trends of obesity in The Netherlands 1987-1991.
 Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 19 (1995) 924-927
- [133] Sjöström, C. D., Lissner, L., Sjöström, L.
Relationships between changes in body composition and changes in cardiovascular risk factors: the SOS Intervention Study.
 Obes. Res. 5 (1997) 519-530
- [134] Sjöström, L., Rissanen, A., Andersen, T., Boldrin, M., Golay, A., Koppeschaar, H. P. F., Krempf, M.
Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients.
 Lancet 352 (1998) 160-161, 167-172
- [135] Sörensen, T. I. A.
Socio-economic aspects of obesity: causes or effects?
 Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 19 (1995) S6-S8

- [136] Souci, S. W., Fachmann, W., Kraut, H.
Eier und Eiprodukte, Hühnereigelb (Flüssigeigelb).
In: „Die Zusammensetzung der Lebensmittel. Nährwert-Tabellen.“
Deutsche Forschungsanstalt für Lebensmittelchemie, Garching bei
München (Hrsg.), Medpharm GmbH Scientific Publishers, Stuttgart,
2000, 6. Auflage, 149
- [137] Souci, S. W., Fachmann, W., Kraut, H.
*Fleisch, Fleisch und Innereien von Schlachttieren (Hammel, Kalb,
Rind, Schwein, Kaninchen, Pferd, Ziege).*
In: „Die Zusammensetzung der Lebensmittel. Nährwert-Tabellen.“
Deutsche Forschungsanstalt für Lebensmittelchemie, Garching bei
München (Hrsg.), Medpharm GmbH Scientific Publishers, Stuttgart,
2000, 6. Auflage, 201-311
- [138] Souci, S. W., Fachmann, W., Kraut, H.
Getreide und Getreidemehle, Haferflocken.
In: „Die Zusammensetzung der Lebensmittel. Nährwert-Tabellen.“
Deutsche Forschungsanstalt für Lebensmittelchemie, Garching bei
München (Hrsg.), Medpharm GmbH Scientific Publishers, Stuttgart,
2000, 6. Auflage, 541
- [139] Souci, S. W., Fachmann, W., Kraut, H.
Getreide und Getreidemehle, Reis (unpoliert).
In: „Die Zusammensetzung der Lebensmittel. Nährwert-Tabellen.“
Deutsche Forschungsanstalt für Lebensmittelchemie, Garching bei
München (Hrsg.), Medpharm GmbH Scientific Publishers, Stuttgart,
2000, 6. Auflage, 557
- [140] Souci, S. W., Fachmann, W., Kraut, H.
*Wurzel- und Knollengemüse einschließlich Verarbeitungsprodukte,
Möhre (Karotte, Mohrrübe).*
In: „Die Zusammensetzung der Lebensmittel. Nährwert-Tabellen.“
Deutsche Forschungsanstalt für Lebensmittelchemie, Garching bei
München (Hrsg.), Medpharm GmbH Scientific Publishers, Stuttgart,
2000, 6. Auflage, 660
- [141] Souci, S. W., Fachmann, W., Kraut, H.
*Hülsenfrüchte und Ölsamen einschließlich Verarbeitungsprodukte,
Sojabohne (Samen, trocken).*
In: „Die Zusammensetzung der Lebensmittel. Nährwert-Tabellen.“
Deutsche Forschungsanstalt für Lebensmittelchemie, Garching bei
München (Hrsg.), Medpharm GmbH Scientific Publishers, Stuttgart,
2000, 6. Auflage, 837

- [142] Souci, S. W., Fachmann, W., Kraut, H.
Schalenfrüchte (Nüsse), Erdnuß.
 In: „Die Zusammensetzung der Lebensmittel. Nährwert-Tabellen.“
 Deutsche Forschungsanstalt für Lebensmittelchemie, Garching bei
 München (Hrsg.), Medpharm GmbH Scientific Publishers, Stuttgart,
 2000, 6. Auflage, 1012
- [143] Strobel, A., Issad, T., Camoin, L., Ozata, M., Strosberg, A. D.
*A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid
 obesity.*
 Nat. Genet. 18 (1998) 213-215
- [144] Suter, P. M., Weissner, B., Grüne, S., Spühler, Th., Vetter, W.
*Heureka-Studie: Prävalenz des Übergewichts und der Adipositas in der
 Schweiz.*
 Schweiz. Rundsch. Med. Prax. 82 (1993) 1359-1362
- [145] Taskinen, M. J.
Insulin resistance and lipoprotein metabolism.
 Curr. Opin. Lipidol. 6 (1995) 153-160
- [146] Thews, G.
*Atmung, Atemgastransport und Säure-Basen-Status des Blutes, Säure-
 Basen-Status des Blutes.*
 In: „Physiologie des Menschen“,
 Schmidt, R. F., Thews, G., Lang, F. (Hrsg.), Springer Verlag, Berlin-
 Heidelberg-New York, 2000, 28. Auflage, 615-623
- [147] Toubro, S., Astrup, A.
*Randomized comparison of diets for maintaining obese subjects' weight
 after major weight loss: ad lib, low fat, high carbohydrate diet vs fixed
 energy intake.*
 Br. Med. J. 314 (1997) 29-34
- [148] Troiano, R. P., Frongilla, E. A., Sobal, J., Levitsky, D. A.
*The relationship between body weight and mortality: a quantitative
 analysis of combined information from existing studies.*
 Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 20 (1996) 63-75
- [149] Ullrich, A., Erdmann, J., Margraf, J., Schusdziarra, V.
*Impact of carbohydrate and fat intake on weight-reducing efficacy of
 orlistat.*
 Aliment. Pharmacol. Ther. 17 (2003) 1007-1013

- [150] Ullrich, A., Margraf, J.
Effektive Adipositas therapie – Anregungen und Möglichkeiten zur praktischen Umsetzung.
 In: „Adipositas – Moderne Konzepte für ein Langzeitproblem“,
 Schusdziarra, V. (Hrsg.), UNI-MED Verlag AG, Bremen, 2000, 1. Auflage, 64-72
- [151] Vaupel, P.
Stoffaufnahme und -ausscheidung, Funktionen des Magen-Darm-Trakts, Absorption von Elektrolyten und Wasser.
 In: „Physiologie des Menschen“,
 Schmidt, R. F., Thews, G., Lang, F. (Hrsg.), Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 2000, 28. Auflage, 835-840
- [152] Vögele, C.
Körperliche Aktivität bei Adipositas.
 In: „Adipositas – Moderne Konzepte für ein Langzeitproblem“,
 Schusdziarra, V. (Hrsg.), UNI-MED Verlag AG, Bremen, 2000, 1. Auflage, 74-83
- [153] Wadden, T. A., Frey, D. L.
A multicenter evaluation of a proprietary weight loss program for the treatment of marked obesity: a five-year follow-up.
 Int. J. Eat. Disord. 22 (1997) 203-212
- [154] Wattenberg, L. W.
Inhibition of carcinogenesis by minor anutrient constituents of the diet.
 Proc. Nutr. Soc. 49 (1990) 173-183
- [155] Wechsler, J. G.
Diätetische Therapie der Adipositas.
 In: „Adipositas: Ursachen und Therapie“,
 Wechsler, J. G. (Hrsg.), Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin-Wien, 1998, 215-232
- [156] Wei, M. M., Bailey, L. B., Toth, J. P., Gregory, J. F. 3rd
Bioavailability for humans of deuterium-labeled monoglutamyl and polyglutamyl folates is affected by selected foods.
 J. Nutr. 126 (1996) 3100-3108
- [157] Weibel, E. K., Hadvary, P., Hochuli, E., Kupfer, E., Lengsfeld, H.
Lipstatin, an inhibitor of pancreatic lipase, produced by Streptomyces toxytricini. I. Producing organism, fermentation, isolation and biological activity.
 J. Antibiot. 40 (1987) 1081-1085

- [158] Weibel, E. K., Hadvary, P., Hochuli, E., Kupfer, E., Lengsfeld, H.
Lipstatin, an inhibitor of pancreatic lipase, produced by Streptomyces toxytricini. II. Chemistry and structure elucidation.
 J. Antibiot. 40 (1987) 1086-1091
- [159] Weintraub, M., Rubio, A., Golik, A., Byrne, L., Scheinbaum, M. L.
Sibutramine in weight control: A dose-ranging, efficacy study.
 Clin. Pharmacol. Ther. 50 (1991) 330-337
- [160] Wenzel, H.
Definition, Klassifikation und Messung der Adipositas.
 In: „Adipositas: Ursachen und Therapie“,
 Wechsler, J. G. (Hrsg.), Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin-Wien,
 1998, 45-61
- [161] Wenzel, H., Wiedemann, M., Schusdziarra, V.
Richtig essen – aber wie?, Kalorienreduktion – aber trotzdem satt werden, Frühstück.
 In: „Adipositas - Moderne Konzepte für ein Langzeitproblem“, Schusdziarra, V. (Hrsg.), UNI-MED Verlag AG, Bremen, 2000, 1. Auflage, 50
- [162] Williamsen, D. F., Paumuk, E., Thun, M., Flanders, D., Byers, T., Heath, C.
Prospective study of intentional weight-loss and mortality in never-smoking overweight US white women aged 40-64 years.
 Am. J. Epidemiol. 141 (1995) 1128-1141
- [163] Wirth, A.
Bewegungstherapie bei Adipositas, Bewegungsmangel als Ursache der Adipositas.
 In: „Adipositas: Ursachen und Therapie“,
 Wechsler, J. G. (Hrsg.), Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin-Wien,
 1998, 241-242
- [164] World Health Organization
Annex 1. Equations for the prediction of basal metabolic rate, A. Equations for predicting BMR from weight (kg) and height (m).
 In: „Energy and protein requirements. Report of a Joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation. World Health Organization Technical Report Series 724“,
 World Health Organization, Geneva, 1985, 178

- [165] World Health Organization
The problem of overweight and obesity, Defining the problem, Body mass index.
 In: „Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. World Health Organization Technical Report Series 894“,
 World Health Organization, Geneva, 2000, 9
- [166] World Health Organization
Summary of requirements for energy and protein, Adults, Protein.
 In: „Energy and protein requirements. Report of a Joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation. World Health Organization Technical Report Series 724“,
 World Health Organization, Geneva, 1985, 132
- [167] Wolf, B., Heard, G. S.
Disorders of Biotin Metabolism.
 In: „The Metabolic Basis of Inherited Disease“,
 Scriver, C. R., Beaudet, A. L., Sly, W. S., Valle, D. (Eds.), McGraw-Hill, New York, 1989, 2083-2103
- [168] Wuttke, W.
Neuronale und humorale Steuerungs- und Regelprozesse, Endokrinologie, Homöostase des Kalzium- und Phosphathaushalts.
 In: „Physiologie des Menschen“,
 Schmidt, R. F., Thews, G., Lang, F. (Hrsg.), Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 2000, 28. Auflage, 404-405
- [169] Young, J. B., Macdonald, I. A.
Sympathoadrenal activity in human obesity: heterogeneity of findings since 1980.
 Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 16 (1992) 959-967
- [170] Zempleni, J., Mock, D. M.
Biotin biochemistry and human requirements.
 J. Nutr. Biochem. 10 (1999) 128-138
- [171] Zhang, Y., Proenca, R., Maffei, M., Barone, M., Leopold, L., Friedman, J. M.
Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue.
 Nature 372 (1994) 425-432
- [172] Zhi, J., Melia, A. T., Eggers, H., Joly, R., Patel, I. H.
Review of limited systemic absorption of orlistat, a lipase inhibitor, in healthy human volunteers.
 J. Clin. Pharmacol. 35 (1995) 1103-1108

- [173] Zhi, J., Melia, A. T., Guerciolini, R., Chung, J., Kinberg, J., Hauptman, J. B., Patel, I. H.
Retrospective population-based analysis of the dose-response (fecal fat excretion) relationship of orlistat in normal and obese volunteers.
Clin. Pharmacol. Ther. 56 (1994) 82-85
- [174] Zwiauer, K.
Therapie bei Kindern - Das besondere Problem.
In: „Adipositas – Moderne Konzepte für ein Langzeitproblem“,
Schusdziarra, V. (Hrsg.), UNI-MED Verlag AG, Bremen, 2000, 1. Auflage, 92-102
- [175] Zwiauer, K.
Adipositas im Kindes- und Jugendalter - Prävention und Therapie.
In: „Adipositas: Ursachen und Therapie“,
Wechsler, J. G. (Hrsg.), Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin-Wien, 1998, 181-198