

Unterstützung eines Gewichtsreduktionsprogramms durch Coenzym Q10 und Alpha-Liponsäure in micellierter wasserlöslicher Formulierung

**Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)**

Fakultät Naturwissenschaften

Universität Hohenheim

Institut für Biologische Chemie und Ernährungswissenschaft

vorgelegt von

Karen Barbara Franz

aus Berlin

2013

Die vorliegende Arbeit wurde am 15. Dezember 2012 von der Fakultät der Naturwissenschaften der Universität Hohenheim als „Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Naturwissenschaften“ angenommen.

Dekan:	Prof. Dr. Heinz Breer
1. berichtende Person:	Prof. Dr. Hans-Konrad Biesalski
2. berichtende Person:	Prof. Dr. Nanette Ströbele
3. Prüfer:	Prof. Dr. Donatus Nohr
Eingereicht am:	18. Oktober 2012
Tag der mündlichen Prüfung:	19. Dezember 2012

Inhalt

Abkürzungsverzeichnis.....	6
1 Einleitung.....	8
1.1 Adipositas und deren Folgen	8
1.1.1 Prävalenz des Übergewichts in Deutschland	8
1.1.2 Behandlung des Übergewichts	9
1.2 Diabetes.....	10
1.2.1 Der HOMA-Index zur Diagnostik des Diabetes mellitus	11
1.3 Ernährung mit dem Ziel der Gewichtsreduktion	11
1.3.1 Gut ernährt trotz Energierestriktion	11
1.3.2 Erfassung des Ernährungszustands	12
1.3.3 Hunger und Sättigung	13
1.3.4 AMPK – die Adenosinmonophosphat-aktivierte Proteinkinase	13
1.4 Alpha-Liponsäure (ALA).....	15
1.4.1 Funktionen der Alpha-Liponsäure	16
1.4.2 Exogene Quellen der Alpha-Liponsäure	16
1.4.3 Wirkung der Alpha-Liponsäure in Tierexperimenten und in vitro-Versuchen	16
1.4.4 Therapeutischer Einsatz der Alpha-Liponsäure bei Menschen	17
1.4.5 ALA und Übergewicht.....	18
1.5 Coenzym Q10.....	19
1.5.1 Funktionen des Coenzym Q10	19
1.5.2 Q10 und der Energiestoffwechsel.....	20
1.5.3 Endogene Synthese von Coenzym Q10	20
1.5.4 Natürliche Q10-Quellen	20
1.5.5 Aufnahme exogenen Coenzym Q10 und Bioverfügbarkeit	22
1.5.6 Pharmakokinetik des Coenzym Q10	22
1.5.7 Coenzym Q10 und das Metabolische Syndrom	22
1.6 Alpha-Liponsäure und Coenzym Q10 in Kombination.....	23
1.7 Begründung der Kombination.....	24
1.8 Formulierung der Wirkstoffe.....	24
1.9 Das Pro Inno-Projekt.....	25
1.10 Zielsetzung.....	26
2 Material und Methoden	28
2.1 Studienaufbau.....	28
2.1.1 Einschluss- und Ausschlusskriterien	28
2.1.2 Erhobene Parameter	29
2.1.3 Intervention	30
2.1.4 Inhalte der Ernährungsberatung	31
2.1.5 Unterschiede der Studiendurchgänge	32
2.2 Anthropometrie	33
2.2.1 Körpergröße	33
2.2.2 Körpergewicht	33

2.2.3	Umfänge.....	34
2.3	Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA)	34
2.3.1	Physikalische Grundlagen der BIA-Messung	35
2.3.2	Durchführung der BIA-Messung.....	36
2.3.3	Berechnete Größen der BIA-Messung	37
2.3.4	Verwendetes Gerät und Software.....	38
2.4	Bestimmung des antioxidativen Status	38
2.4.1	Blut.....	38
2.4.2	Bukkal-Mukosa.....	39
2.5	Methoden zur Erfassung des Ernährungsverhaltens	40
2.5.1	Ernährungsprotokoll.....	40
2.5.2	Sättigungsskala	41
2.5.3	Abschätzung des Energieverbrauchs und Berechnung der Ernährungsempfehlungen.....	42
2.6	Kontrollparameter	43
2.6.1	Blut.....	43
2.6.2	Oraler Glukose-Toleranztest (oGTT)	43
2.6.3	Blutdruck, Herzfrequenz.....	43
2.7	Statistik.....	43
3	Ergebnisse	45
3.1	Ausgangskohorten.....	45
3.1.1	Kohorte 2009.....	45
3.1.2	Kohorte 2010.....	47
3.2	Drop Outs.....	49
3.2.1	Drop Outs bis Woche 6.....	49
3.2.2	Drop Outs nach Woche 6.....	49
3.3	Körpergewicht.....	50
3.3.1	Teil 1 – Jahr 2009.....	50
3.3.2	Teil 2 – Jahr 2010.....	51
3.4	BMI	52
3.4.1	Teil 1 – Jahr 2009.....	52
3.4.2	Teil 2 – Jahr 2010.....	53
3.5	Tailen-und Hüftumfang.....	54
3.5.1	Teil 1 – Jahr 2009.....	54
3.5.2	Teil 2 – Jahr 2010.....	54
3.6	Bestimmung der Körperzusammensetzung (BIA)	55
3.6.1	Teil 1 – Jahr 2009.....	55
3.6.2	Teil 2 – Jahr 2010.....	56
3.7	Bestimmung von Coenzym Q10 in Plasma und Zelle	58
3.7.1	Teil 1 – Jahr 2009.....	58
3.7.2	Teil 2 – Jahr 2010.....	60
3.8	Bestimmung der Alpha-Liponsäure im Plasma	62
3.9	Bestimmung der Vitamine in Plasma und Zelle.....	63
3.9.1	Teil 1 – Jahr 2009.....	63
3.9.2	Teil 2 – Jahr 2010.....	65

3.10	HOMA-Index.....	68
3.10.1	Vergleich nomaler und pathologischer HOMA-Index	70
3.11	Lipidstoffwechsel.....	71
3.12	Ernährung der Probanden	72
3.12.1	Energieaufnahme.....	72
3.12.2	Nährstoffaufnahme nach Ernährungsprotokoll.....	73
3.13	Sättigung	73
3.14	Wer war erfolgreich?.....	75
3.14.1	Ernährung bei Erfolgreichen und Nicht-Erfolgreichen.....	76
4	Diskussion	78
4.1	HOMA-Index und Insulinresistenz	78
4.2	Coenzym Q10 in Plasma und Zellen.....	80
4.3	Wirkung auf das Körpergewicht bei Übergewicht.....	81
4.4	Wer nimmt erfolgreich ab? – Körpergewicht.....	82
4.5	Anthropometrische Daten.....	84
4.5.1	Messung von Taille- und Hüftumfang.....	84
4.5.2	Körperzusammensetzung (BIA).....	84
4.6	Vitamine und Antioxidantien in Zellen und Plasma	85
4.7	Ernährung	86
4.7.1	Ausgewählte Mikronährstoffe.....	86
4.7.2	Sättigung.....	86
4.8	Limitationen der Studie.....	87
4.8.1	Unterschiede der beiden Durchgänge	87
4.8.2	Drop-Outs.....	88
4.9	Ausblick.....	89
5	Zusammenfassung	91
5.1	Summary	92
6	Literatur.....	94
7	Tabellen und Abbildungen	104
7.1	Tabellenverzeichnis.....	104
7.2	Abbildungsverzeichnis	105
8	Anhang	107
8.1	Übersicht über die durchschnittliche tägliche Aufnahme von Makro- und ausgewählten Mikronährstoffen.....	108
8.2	Ergebnisse des Fettstoffwechsels.....	110
8.3	Studienabbrecher im Vergleich zu Studienvollendern.....	111
8.4	Probandentagebuch.....	112
8.5	Ernährungsprotokoll.....	113
8.6	Sättigungsskala	114
	Danksagung	115

Abkürzungsverzeichnis

ADA	American Diabetes Association
ALA	Alpha-Liponsäure
AMPK	Adenosinmonophosphat-aktivierte Proteinkinase
BLS	Bundeslebensmittelschlüssel
BMI	Body Mass Index
CRP	C-reaktives Protein
DAG	Deutsche Adipositas-Gesellschaft
DNA	deoxyribonucleic acid, Desoxyribonukleinsäure
DXA	Dual-energy x-ray absorptiometry; Dual-Röntgen-Absorptiometrie
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
FFM	fettfreie Masse
FM	Fettmasse
g	Gramm
g	Erdbeschleunigung
γ-GT	gamma-Glutamyltransferase
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
GSSG	Glutathion-Disulfid
GSH	Glutathion
HDL	high density lipoprotein; Lipoproteine hoher Dichte
HPLC	High performance liquid chromatography
i.v.	intravenös
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
l	Liter
LDL	low density lipoprotein; Lipoproteine niedriger Dichte
MCT	medium-chain triglycerides; mittelkettige Triglyceride
μl	Mikroliter, 10 ⁻⁶ l

ml	Milliliter, 10^{-3} l
mmol	Millimol, 10^{-3} mol
MW	Mittelwert, arithmetisches Mittel
NOAEL	no observed adverse effect level: höchste Dosis eines Stoffes, bei der keine signifikante Erhöhung behandlungsbedürftiger Befunde festgestellt wurden
oGTT	oraler Glukose-Toleranz-Test
PGC1 α	Coaktivator α für den Peroxisom Proliferator-aktivierten Rezeptor
pmol	Picomol; 10^{-12} mol
PPAR γ	Peroxisom Proliferator-aktivierter Rezeptor- γ
PrNr	Probandennummer
ROS	reactive oxygen species, reaktive Sauerstoffspezies
SD	standard deviation, Standardabweichung
TBW	total body water, Gesamtkörperwasser
UCP	uncoupling protein; entkoppelndes Protein
WHO	World Health Organization, Weltgesundheitsorganisation

Allgemeine Vorbemerkung

Die weiblichen und männlichen Formen werden gleichberechtigt gebraucht. Wenn von Probanden und Teilnehmern gesprochen wird, sind gleichermaßen Männer und Frauen gemeint. An den Stellen, an denen die Auswertungen getrennt betrachtet werden, wird dies im Zusammenhang deutlich gekennzeichnet.

1 Einleitung

1.1 Adipositas und deren Folgen

Adipositas ist eine chronische Erkrankung mit einem Körperfettanteil, der über das Normalmaß deutlich hinausgeht. Weit verbreitet ist die Bestimmung des Übergewichts mit Hilfe des Body Mass Index' (BMI) [WHO; 2000] (siehe auch Kapitel 2.2.2, Seite 33). Übergewicht und Adipositas werden weltweit zu einem immer größeren Problem, denn sie sind wesentliche Risikofaktoren für verschiedenste chronische Erkrankungen. Dazu gehören Hypertonie, Diabetes, Dyslipoproteinämien, atherosklerotische Veränderungen, Gelenkveränderungen, Schlafapnoe und einige Krebserkrankungen. Auch die Mortalitätsrate steigt mit der Adipositas deutlich an.

1.1.1 Prävalenz des Übergewichts in Deutschland

Um die Prävalenz von Übergewicht und Adipositas in Deutschland abschätzen zu können, hat die Gesundheitsberichterstattung des Bundes in ihren Mikrozensusbefragungen Gesundheit in den Jahren 1999 und 2009 Körpergröße und -gewicht erhoben [Mikrozensus Gesundheit; 2009]. Daraus wurde der BMI berechnet. In Abbildung 1 ist die Verteilung der deutschen erwachsenen Bevölkerung im Jahr 2009 dargestellt.

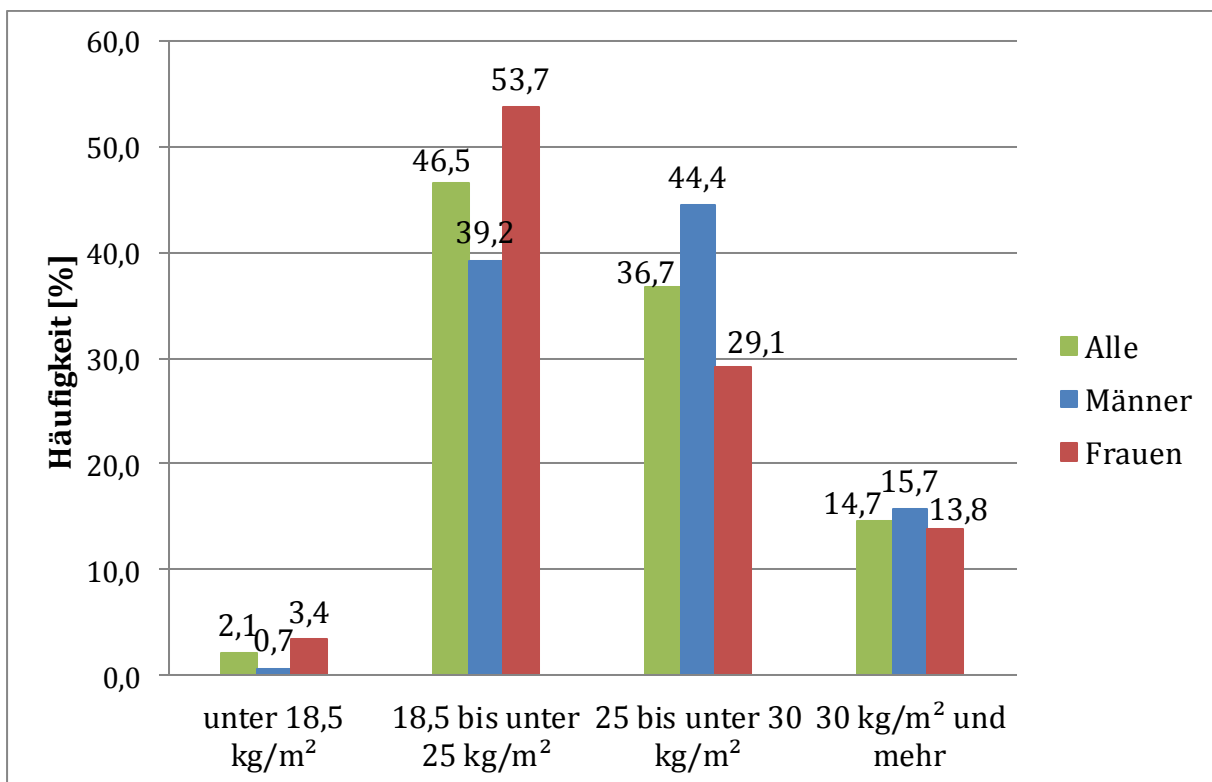


Abbildung 1 Häufigkeit verschiedener BMI-Klassen bei der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland (Alter: 18 Jahre und älter) in % [Mikrozensus Gesundheit; 2009]

Die Hälfte der deutschen Erwachsenen ist übergewichtig oder adipös. Bei Männern liegt der Anteil bei 60,1 %, bei den Frauen hingegen bei 42,9 %.

1.1.2 Behandlung des Übergewichts

Zur Behandlung der Adipositas formuliert die Deutsche Adipositas-Gesellschaft DAG in ihren „Evidenzbasierten Leitlinien zu Prävention und Therapie der Adipositas“ folgende langfristigen Ziele [DAG; 2007]:

- Langfristige Senkung des Körpergewichts
- Verbesserung Adipositas-assoziiierter Risikofaktoren und Krankheiten
- Verbesserung des Gesundheitsverhaltens (energieadäquate Ernährung, regelmäßige Bewegung)
- Reduktion von Arbeitsunfähigkeit und vorzeitiger Berentung
- Stärkung der Selbstmanagementfähigkeit und Stressverarbeitung
- Steigerung der Lebensqualität.

Die in den Leitlinien der DAG aufgeführten Empfehlungen zur Ernährungstherapie umfassen mehrere Stufen:

- Stufe 1: Alleinige Reduktion des Fettverzehrs
- Stufe 2: Mäßig energiereduzierte Mischkost
- Stufe 3: Mahlzeitenersatz mit Formulaprodukten
- Stufe 4: Formuladiät

Zusätzlich zu diesen Maßnahmen können Substanzen mit gewichtsrduzierender Wirkung (Antiadiposita) sowie chirurgische Maßnahmen zur Senkung des Körpergewichts herangezogen werden. Aufgrund des hohen Potenzials von Nebenwirkungen ist eine wohlüberlegte Indikationsstellung besonders wichtig.

In letzter Zeit gab es drei Substanzen, die für die Behandlung der Adipositas zugelassen waren: Orlistat (Xenical®), Sibutramin (Reductil®) und Rimonabant (Acomplia®). Alle drei Wirkstoffe haben eine große Anzahl möglicher Nebenwirkungen. Daher sind Sibutramin und Rimonabant inzwischen in Deutschland wieder vom Markt genommen worden. Einzig Orlistat, das entweder in einer verschreibungspflichtigen Dosis (Xenical®) oder rezeptfrei als Alli® verkauft wird, ist als Antiadiposikum weiter auf dem Markt. Orlistat wirkt im Gastrointestinaltrakt als Lipasehemmer, sodass mit der Nahrung aufgenommenes Fett teilweise nicht resorbiert wird. Dies hat eine verminderte Aufnahme von Nahrungsfett und damit von Energie zur Folge. Im Vergleich zu Placebo konnten Probanden bei Einnahme von Orlistat über vier Jahre etwa 2-3 kg Körpergewicht zusätzlich reduzieren [Ioannides-Demos LL et al.; 2005]. Auch bei Einnahme von Orlistat kann es zu beträchtlichen Nebenwirkungen kommen. Dazu gehören eine häufigere Stuhlfrequenz, weiche Stühle, Steatorrhoe und Meteorismus. Das

Risiko einer verminderten Absorption fettlöslicher Vitamine kann nicht ausgeschlossen werden.

Als Antidiabetikum eingesetzt kann Metformin eine Gewichtsreduktion von 1-2 kg Körpergewicht erreichen. Dies ist als positiver Nebeneffekt der antidiabetischen Therapie zu begrüßen. Das Ausmaß ist allerdings zu gering, als dass Metformin ausschließlich dieser Eigenschaft wegen eingesetzt werden sollte.

Insgesamt ist die Wirkung aller Maßnahmen sehr begrenzt, Übergewicht und die Adipositas umfassend und dauerhaft in volkswirtschaftlich relevantem Ausmaß zu reduzieren. Deshalb ist die Suche nach anderen gewichtsreduzierenden Wirkstoffen von großem Interesse.

1.2 Diabetes

Eine der am häufigsten auftretenden Folgeerkrankungen der Adipositas ist Diabetes mellitus. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) benutzt folgende Definition des Diabetes: „Der Begriff Diabetes mellitus beschreibt eine metabolische Störung mehrerer Ursachen, die von einer chronischen Hyperglykämie gekennzeichnet ist. Sie hat eine Störung des Kohlenhydrat-, Fett- und Proteinstoffwechsels zur Folge, die aus einem Defekt der Insulinsekretion oder Insulinwirkung oder beidem resultiert.“ [WHO Report; 1999]

Nach Erhebungen des Robert-Koch-Instituts lag die Prävalenz bekannter Diabetes-Erkrankungen bei den Erwachsenen in Deutschland bei 7,3 %. Bei Frauen war diese Rate mit 7,5 % etwas höher als bei den Männern (7,2 %) [RKI; 2009]

In den Richtlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) werden als Diagnose-Instrumente für den Diabetes folgende Werte empfohlen [Kerner W, Brückel]; 2011]:

- HbA1c \geq 6,5 % (\geq 48 mmol / mol)
- Gelegenheits-Plasmaglukosewert von \geq 200 mg / dl (\geq 11,1 mmol / l)
- Nüchtern-Plasmaglukose von \geq 126 mg / dl (\geq 7,0 mmol / l)
- oGTT-2-h-Wert im venösen Plasma \geq 200 mg / dl (\geq 11,1 mmol / l)

Die Werte entsprechen denen der American Diabetes Association (ADA). Die ergänzt ihre Empfehlungen allerdings um die Kategorie Prä-Diabetes [American Diabetes Association; 2011]. Dieser liegt vor, wenn eine der nachfolgenden Bedingungen erfüllt ist:

- HbA1c 5,7 % - 6,4 % (39 - 46 mmol/mol)
- Nüchtern-Plasmaglukose von 100-125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/l)
- OGTT-2-h-Wert im venösen Plasma 140-199 mg/dl (7,8–11,0 mmol/l)

In keinem dieser Testverfahren ist die Messung des Insulinspiegels erforderlich. Das ist vermutlich der Tatsache geschuldet, dass die Bestimmungen zur Diagnostik des Diabetes mellitus so einfach wie möglich gestaltet sein sollten. Da Insulin auch nach der Blutentnahme relativ instabil ist, ist ein sorgfältiger Umgang mit den entnommenen Proben wichtig. Das beinhaltet das sofortige Abzentrifugieren und Einfrieren nach dem vollständigen Gerinnen. Ungeachtet dessen liefert die Bestimmung des Insulins im Blut wichtige Erkenntnisse über eine mögliche diabetische Stoffwechsellage, insbesondere bei Personen, deren Glukosekonzentration noch im Normbereich liegt [Monzillo LU, Hamdy O; 2003]. Wenn die Möglichkeit zur Bestimmung des Plasmainsulins besteht, sollte diese zur Beurteilung der Stoffwechsellage im Hinblick auf Diabetes herangezogen werden. Denn durch die Bestimmung des Plasmainsulins kann eine gestörte Glukosetoleranz als Zwischenstadium zwischen einer normalen Glukosetoleranz und Diabetes diagnostiziert werden. Diese Störung der Glukosetoleranz äußert sich oft als erstes in einem erhöhten Insulinbedarf und ist ein typisches Merkmal des metabolischen Syndroms.

1.2.1 Der HOMA-Index zur Diagnostik des Diabetes mellitus

Wenn die Bestimmung des Insulinspiegels diagnostisch zur Verfügung steht, können Nüchternglukose- und Nüchterninsulin zueinander ins Verhältnis gesetzt werden. Der so berechnete Index wird als HOMA-Index bezeichnet und kann zur Abschätzung der Stoffwechsellage herangezogen werden. HOMA steht hierbei für Homeostasis Model Assessment.

Der HOMA-Index wird folgendermaßen berechnet:

$$\text{HOMA} = \text{Insulin (nüchtern, } \mu\text{U/ml)} \times \text{Blutzucker (nüchtern, mg/dl)} / 405$$

[Monzillo LU, Hamdy O; 2003].

Als Cut-off-Wert des HOMA-Index für eine Insulinresistenz findet man $2,5 (\mu\text{U} \cdot \text{mg}) / (\text{ml} \cdot \text{dl})$. Diese scheinen aber nicht im Sinne eines Konsens verbreitet zu sein. Wenn für die Plasmaglukose Werte bis 100 mg/dl und beim Plasmainsulin Werte bis 15 $\mu\text{U/ml}$ als normal gelten, können Patienten einen HOMA-Index bis $3,7 (\mu\text{U} \cdot \text{mg}) / (\text{ml} \cdot \text{dl})$ aufweisen, ohne dass ein pathologischer Zustand vorliegen muss.

1.3 Ernährung mit dem Ziel der Gewichtsreduktion

1.3.1 Gut ernährt trotz Energierestriktion

Übergewicht und Adipositas sind eine übermäßige Ansammlung von Körperfett, die durch langfristigen Energieüberschuss bei der Nahrungsaufnahme verursacht wurde. Die alleinige Betrachtung der Energiebilanz greift aber zu kurz. Denn neben den Kalorien, die ein menschlicher Organismus für seine Existenz braucht, benötigt er eine Reihe von essenziellen Nährstoffen, die durch die Nahrung aufgenommen werden müssen. Als essenziell bezeichnet man Nährstoffe, die der Körper nicht oder in nicht ausreichendem Maße selbst synthetisieren kann. Eine ausreichende Ernährung umfasst

deshalb viel mehr, als bloße Kalorienaufnahme. Insbesondere eine einseitige Ernährungsweise birgt die Gefahr einer partiellen Mangelernährung. Eine Mangelernährung kann ebenso entstehen, wenn im Rahmen einer Reduktionsdiät nur unzureichend auf eine ausgewogene Ernährung geachtet wird. Ziel jeder Gewichtsreduktionsdiät sollte der gezielte Abbau von Körperfett sein, ohne dass eine (partielle) Mangelernährung riskiert wird. Das ist nur dann möglich, wenn alle essenziellen Nährstoffe in ausreichender Menge zugeführt werden. Folglich ist insbesondere bei reduzierter Kalorienzufuhr die Qualität der aufgenommenen Nahrung außerordentlich wichtig. Das zu überprüfen ist eine wichtige Aufgabe derjenigen Fachkräfte, die eine Gewichtsreduktionsmaßnahme begleiten.

1.3.2 Erfassung des Ernährungszustands

Eine langfristige Mangelernährung kann negative Auswirkungen auf den Ernährungszustand haben. Darum stellt sie ein Risiko für Morbidität und Mortalität dar. Um Mangelernährung bei Adipositas erfassen zu können, sind etablierte anthropometrischen Methoden ungeeignet [Schneider A; 2008]. Überprüfungen z.B. von Plasmaspiegeln einzelner Nährstoffe sind möglich und sinnvoll, aber im Rahmen der hausärztlichen Betreuung des Aufwandes wegen nicht in vollem Umfang durchführbar. Sie bieten jedoch im Einzelfall und im Rahmen von Studien eine gute Möglichkeit der Kontrolle des Versorgungszustandes. Da viele Nährstoffe aber im Blut einer strengen Regulation unterliegen, ist die Aussagekraft für diese begrenzt. Ergänzend dazu bietet sich eine intrazelluläre Bestimmung an. Eine solche Methode ist der Bukkal-Mukosa-Assay, der in Kapitel 2.4.2 auf Seite 39 beschrieben ist. Diese Analytik ist für den breiten Einsatz allerdings zu teuer.

Über die Auswertung der Ernährung des Einzelnen ist es möglich, die Versorgung mit einzelnen Nährstoffen abzuschätzen und mögliche Defizite aufzuspüren. Ob die protokollierte Aufnahme von Nährstoffen tatsächlich ausreicht, kann aber über diese Methode nicht ermittelt werden. Denn sie lässt keine Beurteilung des eigentlichen Bedarfs und der Resorptionsleistung zu.

Ergänzend zu den Plasma- und Zellanalysen und der Nährstoffaufnahme sind deshalb Methoden zur Beurteilung des Ernährungszustandes wichtig. Die Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA) stellt eine dieser Methoden dar. Die Bestimmung des Ernährungszustands z.B. mit BIA bietet die Möglichkeit der Einschätzung des Ernährungsstatus bezogen auf eine Vergleichspopulation. Der wirkliche Vorteil der Methode liegt aber darin, Verlaufsbeobachtungen durchzuführen. So kann die Körperzusammensetzung während einer Gewichtsreduktion zu verschiedenen Zeitpunkten überwacht werden. Da die Impedanz (X_c) gut mit der stoffwechselaktiven Body Cell Mass (BCM) korreliert, kann die Entwicklung der BCM während einer Gewichtsabnahme beobachtet werden [Kyle UG et al.; 2004]. Der Rückgang der BCM kann Folge einer nicht ausreichenden Versorgung des Körpers mit Nährstoffen sein. Die BIA wird in Kapitel 2.3 auf Seite 34 beschrieben.

1.3.3 Hunger und Sättigung

Hunger und Sättigung sind wichtige Einflussparameter auf das Essverhalten. Sie beeinflussen die mit der Nahrung aufgenommene Menge. Bei einer ungestörten Hunger-Sättigung-Regulation isst der Mensch, wenn er Hunger hat und hört damit auf, wenn er satt ist. So trägt die Sättigung zu einer Konstanz des Körpergewichts bei.

Die Sättigung wird auf verschiedenen Ebenen reguliert: kognitiv, autonom und metabolisch. Auf der kognitiven Ebene sind Sinneswahrnehmungen wie Geschmack, Geruch und Aussehen der Nahrung zu finden. Unter der autonomen Ebene versteht man eine vom Bewusstsein unabhängige Ebene, in deren Steuerung Hypothalamus und Hirnstamm wichtig sind. Als metabolische Faktoren der Sättigung versteht man neurale und hormonelle Signale, die vom Gastrointestinaltrakt an das Gehirn weitergeleitet werden. Dazu gehört der Zustand der Magenfüllung, der durch Dehnungsrezeptoren ans Gehirn weitergegeben wird. Zu hormonellen Signalen gehören Ausschüttung von beispielsweise Insulin, Ghrelin, Cholecystokinin [Blundell] et al.; 2010].

Soll die Aufnahme der Nahrungsmenge verändert werden, dürfen diese Aspekte nicht unberücksichtigt bleiben. Auch wenn ein Mensch zwecks einer Gewichtsreduktion eine Energiedifferenz zwischen Aufnahme und Verbrauch erreichen möchte, sollte doch eine gewisse Sättigung vorhanden sein, um eine langfristige Regulation des Körpergewichts zu ermöglichen.

Vor allem in Ländern, in denen ein Überangebot an Nahrungsmitteln vorhanden ist, sind tägliche Variationen bei der Nahrungsaufnahme üblich. Das hat zur Folge, dass die tägliche Kalorienzufuhr stark schwanken kann. Auch der Kalorienverbrauch durch körperliche Aktivität schwankt von Tag zu Tag. Trotzdem ist der Körper in der Lage, über längere Zeiträume eine Energiehomöostase zu erreichen. Wichtigstes Organ in diesem Regulationsmechanismus ist der Hypothalamus. Er verarbeitet unterschiedliche Informationen, die aus der Peripherie über die Energieaufnahme und den -verbrauch gesendet werden und passt Kalorienzufuhr und -verbrauch entsprechend an. Auch die im Körper gespeicherten Energiereserven werden in diese Regulation einbezogen. Im Hypothalamus ist die Adenosinmonophosphat-aktivierte Proteinkinase (AMPK) das entscheidende Enzym für diese Vorgänge.

1.3.4 AMPK – die Adenosinmonophosphat-aktivierte Proteinkinase

Die AMPK ist ein Enzym, das an der Regulation des Glukose- und Lipidstoffwechsels beteiligt ist. Sie wirkt dabei wie ein zellulärer Energiesensor: beim Absinken des zellulären Energieniveaus inhibiert sie ATP-verbrauchende Stoffwechselwege (wie z.B. die Fettsäuresynthese) und aktiviert ATP-produzierende Reaktionen (z.B. Fettsäureoxidation und Glykolyse). Diese Funktion auf zellulärer Ebene übt die AMPK in verschiedenen Organen aus. Somit ist sie ein wichtiger Bestandteil des Systems, das dem Menschen eine Konstanz seines Körpergewichts ermöglicht, obwohl eine große

Variabilität bei Energieverbrauch durch Bewegung und Energiezufuhr über die Nahrung vorliegt. [Lee W] et al.; 2005]

In Abbildung 2 sind die verschiedenen Stoffwechselwege der AMPK dargestellt, die einen Einfluss auf die Energiehomöostase und damit auf das Körpergewicht haben. In Muskelzellen führt eine AMPK-Aktivierung zur erhöhten Aufnahme von Glukose und einer vermehrten Oxidation von Fettsäuren in den Mitochondrien.

Als energieverbrauchender Vorgang aktiviert Muskelarbeit die AMPK und stimuliert so die Fettsäureoxidation. In den β -Zellen des Pankreas blockiert die AMPK die Insulinsekretion. Insulin wiederum inhibiert die AMPK-Aktivität in Herz und Hypothalamus, hat allerdings keinen Einfluss auf die Wirkung in Muskel- und Fettzellen. In der Leber reguliert die AMPK die Fettsäure- und Cholesterinsynthese sowie die Glukoneogenese. In Myokardzellen fördert die AMPK die Fettsäureaufnahme und -oxidation, sowie die Glukoseaufnahme und Glykolyse.

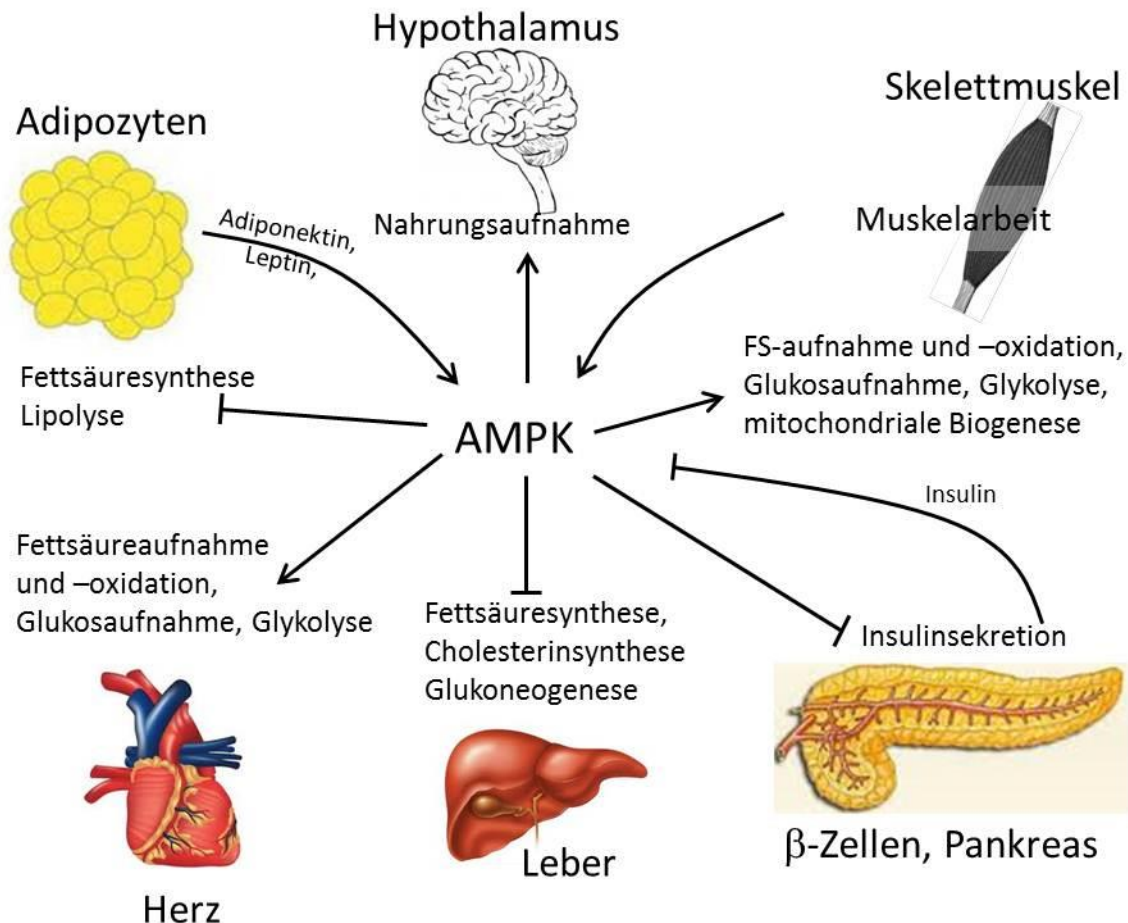


Abbildung 2 Funktion der AMPK bei der Erhaltung der Energiehomöostase des Körpers, nach [Kahn BB et al.; 2005]

Die Erkenntnis, dass Fettgewebe kein „träges“ Gewebe ist, sondern durch die Produktion von Hormonen aktiv am Stoffwechsel teilnimmt, ist noch nicht sehr alt. Es sezerniert

Hormone, die an verschiedenen Stellen des Stoffwechsels wirken. Dazu gehören Leptin und Adiponektin, die auf die AMPK wirken. Leptin stimuliert die Phosphorylierung und aktiviert die AMPK im Muskel.

Im Hypothalamus ist die AMPK ein wichtiger Regulator der Nahrungsaufnahme. Körperliche Aktivität und die Sezernierung verschiedener Hormone beeinflussen die AMPK-Aktivität im Hypothalamus. Insulin und Leptin reduzieren die AMPK-Aktivität. Das im Magen sezernierte Ghrelin allerdings erhöht die AMPK-Aktivität. Auch der Ernährungsstatus beeinflusst die hypothalamische AMPK: Hypoglykämie führt zu einem Aktivitätsanstieg, wohingegen ein hyperglykämischer Zustand zu verminderter Aktivität führt.

Wie im vorherigen Absatz beschrieben, gibt es eine Reihe von physiologischen Mechanismen in peripheren Organen, die die AMPK-Aktivität im Hypothalamus regulieren. Bei der Betrachtung des Übergewichts und dessen Behandlung ist die Adenosinmonophosphat-aktivierte Proteinkinase von Interesse, weil die Beeinflussung ihrer Aktivität eine Auswirkung auf die Nahrungsaufnahme hat. Die Aktivierung der AMPK im Hypothalamus führt zu einer erhöhten Nahrungsaufnahme, wohingegen die Reduktion der AMPK-Aktivität eine verminderte Nahrungsaufnahme nach sich zieht. Es besteht deshalb ein großes Interesse, Substanzen zu finden, die einen hemmenden Einfluss auf die AMPK-Aktivität haben, in der Annahme, dass sich dann die physiologische Balance zwischen Nahrungsaufnahme und Energieverbrauch zu Gunsten des Verbrauchs verschiebt. Davon verspricht man sich langfristig eine Senkung des Körpergewichts. Eine der Substanzen mit dieser Wirkung ist die Alpha-Liponsäure.

1.4 Alpha-Liponsäure (ALA)

Alpha-Liponsäure (ALA) ist der gebräuchliche Name für die 1,2-Dithiolan-3-Pentansäure, die auch Thioctsäure genannt wird. Die Summenformel lautet $C_8H_{14}O_2S_2$. Abbildung 3 zeigt die Strukturformel der Alpha-Liponsäure. In Wasser ist sie nahezu unlöslich, in Ethanol löst sie sich nur schlecht (50 g/l).

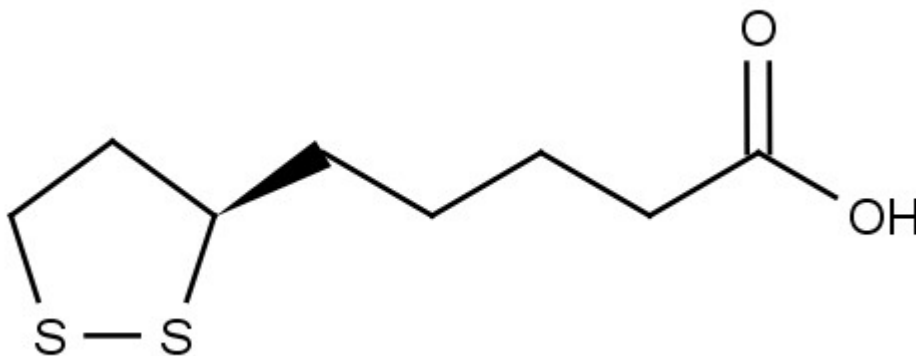


Abbildung 3 Strukturformel der Alpha-Liponsäure

Im menschlichen Körper wirkt die Alpha-Liponsäure mit ihrer reduzierten Form Dihydroliponsäure (DHLA) als biochemisches Redox-System. Diese Eigenschaft ist wichtig für die Funktion der Alpha-Liponsäure als Antioxidans. Mit einem Reduktionspotential von $-0,32\text{ V}$ ist es nach dem NAD(P)H/NAD(P)⁺-System das zweitstärkste Antioxidans. Folglich kann es die oxidierte Form anderer Antioxidantien wie Glutathion, Vitamine C und E und auch Coenzym Q10 gut reduzieren und damit regenerieren.

1.4.1 Funktionen der Alpha-Liponsäure

Als Co-Faktor der mitochondrialen Ketoacid-Dehydrogenase ist ALA ein wichtiger Bestandteil des Energiestoffwechsels. Als solcher ist sie in den Acyl-Gruppen-Transport verschiedener Enzymkomplexe beim Abbau von verzweigtkettigen Aminosäuren involviert. Säugetiere können ALA sowohl durch die Nahrung aufnehmen (siehe Kapitel 1.4.2, Seite 16), als auch in den Mitochondrien synthetisieren. Es ist noch nicht hinreichend geklärt, ob die Eigensynthese ausreicht, oder eine zusätzliche Zufuhr über die Nahrung notwendig ist. In Studien kann bei oraler Gabe von ALA ein rascher Anstieg des Plasmaspiegels beobachtet werden. Nach 30 bis 60 Minuten erreicht er sein Maximum. Nach zwei Stunden ist die Konzentration wieder bis fast auf den Ausgangswert abgesunken [Breithaupt-Grögler K et al.; 1999]. In Nagerversuchen mit radioaktiver ALA waren nach 24 Stunden 98 % der verabreichten Substanz wieder ausgeschieden, der größte Teil über den Urin, ein kleiner Teil über die Faeces. Umso erstaunlicher ist bei diesem schnellen Abbau der ALA der Wirkungsgrad. Zellversuche legen die Vermutung nahe, dass ALA über Signaltransduktionswege die Expression von Genen initiiert, die Transkriptionsfaktoren für die Aktivierung von Redox-Systemen enthalten [Smith AR, et al.; 2004].

1.4.2 Exogene Quellen der Alpha-Liponsäure

In Lebensmitteln kommt Alpha-Liponsäure als an Lysin gebundenes Lipoyl-Lysin vor. Als tierische Quellen sind Niere, Herz und Leber mit einer Menge von 1-3 µg/g Trockenmasse zu nennen. Bei pflanzlichen Lebensmitteln hat Spinat den höchsten ALA-Gehalt, gefolgt von Broccoli und Tomate. Erbsen und Rosenkohl enthalten ungefähr 0,5 µg ALA pro g Trockenmasse [Logde JK et al; 1997]. Die durch Nahrung aufgenommene Mengen ALA sind so gering, dass man von keiner therapeutischen Wirkung ausgehen kann [Wollin SD, Jones PJH; 2003].

1.4.3 Wirkung der Alpha-Liponsäure in Tierexperimenten und in vitro-Versuchen

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass Alpha-Liponsäure bei Ratten mit einem nahrungsinduzierten Diabetes Einfluss auf die Entwicklung verschiedener Stoffwechselfparameter hatte. El Midaoui und Champlain zeigten, dass bei Gabe von Alpha-Liponsäure der Anstieg von Blutdruck, Plasmaglukose, Plasmainsulin sowie oxidativem Stress deutlich geringer ausfiel [El Midaoui A et al; 2002]. Das

Körpergewicht der Versuchstiere unterschied sich in den einzelnen Gruppen nicht voneinander.

Die Arbeitsgruppe um Kandeil beobachtete ebenfalls bei Ratten mit einem nahrungs-induzierten Diabetes, dass die Gabe von ALA Triglyceride, Gesamtcholesterin Plasmaglukose und den HOMA-Index nicht so stark ansteigen ließ, wie in der Gruppe der diabetischen Ratten [Kandeil MA et al.; 2011].

Bei in vitro-Versuchen zeigte ALA gute Fähigkeiten, vor Schwermetallvergiftungen zu schützen, beispielsweise vor Cadmium und Quecksilber. Die Ergebnisse sind darauf zurückzuführen, dass ALA ein Chelatbildner ist und das Wirklevel von Glutathion-Redox-Systemen aufrechterhält [Müller L, Menzel H; 1990]. Zwei Mechanismen scheinen diese Wirkung zu erzielen: ALA reduziert Glutathion-Disulfid (GSSG) zu Glutathion (GSH) und induziert die GSH-Synthese.

1.4.4 Therapeutischer Einsatz der Alpha-Liponsäure bei Menschen

Eine der häufigsten Folgeerkrankungen von Diabetes sind Neuropathien, deren Folgen an verschiedenen Endorganen Schäden anrichten können. Beobachtungsstudien bei Diabetikern zeigen eine Prävalenz von Neuropathien von 25-50 % [van Acker K et al.; 2009]. Bei Typ II-Diabetikern scheint diese Folgeerkrankung häufiger zu sein [Colin IM et al.; 2007]. Schlecht eingestellte Blutzuckerwerte sind der Hauptrisikofaktor. Neuropathien verschlechtern die nervale Erregungsweiterleitung. Sowohl sensible als auch motorische Bahnen des vegetativen und somatischen Nervensystems können betroffen sein. Demnach können zahlreiche verschiedene Symptome auftreten. Periphere Neuropathien können Ursache für ein eingeschränktes Temperatur-, Schmerz- und Berührungsempfinden sein. Aber auch chronische Missempfindungen und Schmerzen wie bei Allodynie, sowie Lähmungen gehören zu den Symptomen. Neuropathien sind eine wichtige Ursache für das diabetische Fußsyndrom [Schettler G, Greten H; 1998].

Die Alpha-Liponsäure ist seit 1966 als Medikament zur Behandlung von Neuropathien bei Diabetikern in Deutschland zugelassen. In einem Review über Interventionsstudien mit ALA bei Diabetikern mit Neuropathien fasst Ziegler die Beobachtungen von vier Interventionsstudien (n=1258) mit intravenöser Gabe zusammen [Ziegler D; 2004]: eine Kurzzeittherapie über drei Wochen mit einer täglichen Gabe (i.v.) von 600 mg ALA reduziert die Prävalenz und das Ausmaß der neuropathischen Hauptsymptome signifikant. Im gleichen Review werden Studien zusammengefasst, die eine orale Gabe von ALA untersuchten. Sie zeigten Verbesserungen der neuropathischen Symptome und der autonomen Kardioneuropathie bei Interventionszeiträumen von vier bis sieben Monaten. Da in keiner Studie mehr Nebenwirkungen bei den Interventionsgruppen im Vergleich zu den Placebogruppen auftraten, geht der Autor von einem sehr guten Sicherheitsprofil des Wirkstoffes aus. In der 2004 veröffentlichten evidenzbasierten Leitlinie zur „Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der Neuropathie bei Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2“ [Haslbeck M et al.; 2004] werden Daten aufgeführt, die bei

einer Einnahme von ALA zu einer Verbesserung der neurologischen Beschwerden führen. 2011 wurde nun eine aktualisierte Leitlinie publiziert, in der keine Empfehlung mehr für die Verwendung von ALA bei diabetischen Neuropathien ausgesprochen wird, da sie keine Schmerzlinderung gegenüber Placebo zeigt. Das wird auch mit methodischen Mängeln der Studien begründet [Bundesärztekammer; 2011].

1.4.5 ALA und Übergewicht

Wie in Kapitel 1.3.3 beschrieben, kann man die Möglichkeiten, Körpergewicht zu regulieren, prinzipiell in zwei Kategorien einteilen. Die Mechanismen beeinflussen entweder die Nahrungsaufnahme oder den Energieverbrauch. Die besondere Wirkung der Adenosinmonophosphat-aktivierten Proteinkinase (AMPK) ist in Kapitel 1.3.4 (Seite 13) dargestellt.

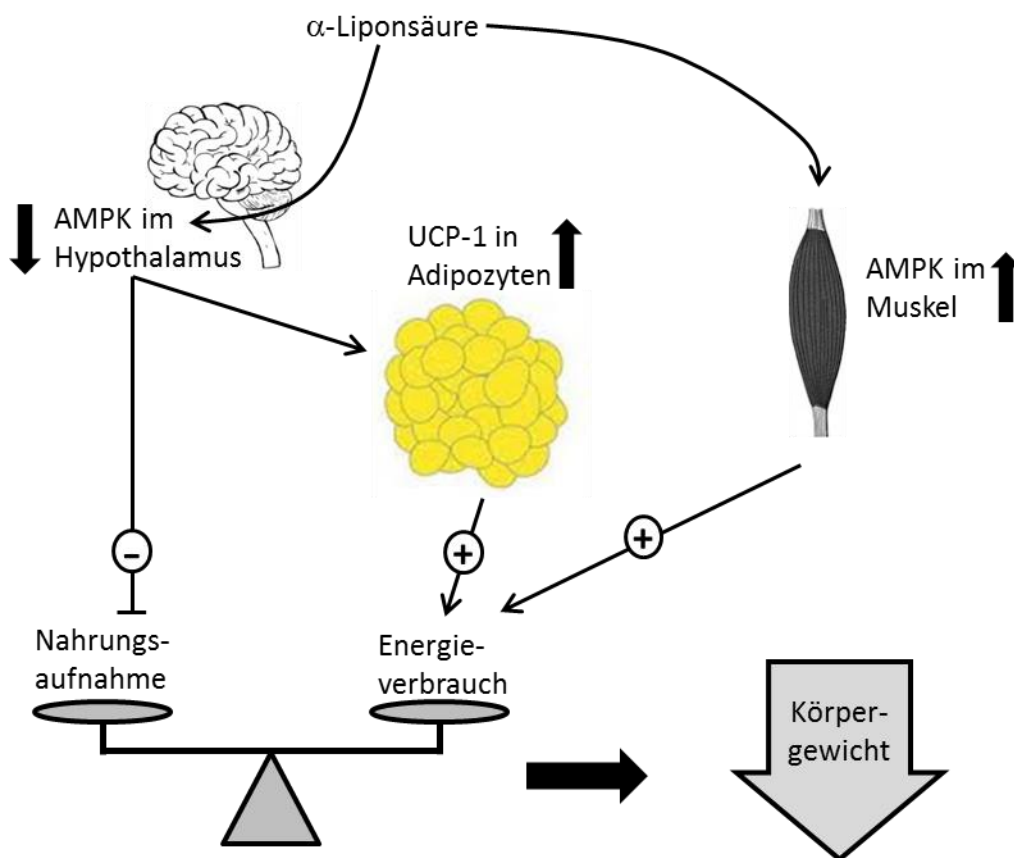


Abbildung 4 Wirkmechanismen der Alpha-Liponsäure auf die Regulation des Körpergewichts [nach Lee WJ et al; 2005]

Die Alpha-Liponsäure hemmt die AMPK im Hypothalamus und aktiviert die muskuläre AMPK. Die Reduzierung der hypothalamischen AMPK hat eine verminderte Nahrungsaufnahme zur Folge und gleichzeitig eine Aktivierung des uncoupling Proteins 1 (UCP-1) in den Adipozyten. Sowohl das UCP-1 im Fettgewebe als auch die AMPK im Muskel regen zu einem erhöhten Energieverbrauch an. Diese Wirkungsweise der ALA ist in Abbildung 4 dargestellt.

Die kombinierte Wirkung der ALA, die Nahrungsaufnahme zu reduzieren und gleichzeitig den Energieverbrauch zu steigern, stellt einen vielversprechenden Ansatz dar, die Alpha-Liponsäure in der Behandlung der Adipositas einzusetzen.

1.5 Coenzym Q10

Coenzym Q10 konnte 1955 von Festenstein et al. erstmals isoliert und charakterisiert werden [Festenstein GN et al.; 1955]. Es wird auch Ubichinon 10 genannt und gehört zur Gruppe der Chinone. Die Stoffgruppe zeichnet sich durch einen Chinonring aus. Hauptelement ist ein mit zwei Sauerstoffatomen an den Positionen 1 und 4 oxidiertes Benzolring. An den Positionen 2 und 3 finden sich Methoxygruppen, an Position 6 eine Methylgruppe. Am 5. Kohlenstoffatom schließt sich eine Isoprenoidkette an. Die Zahl im Namen gibt die Anzahl der Isopren-Gruppen wieder. Ubichinon 10, kurz Q10, enthält zehn Isoprengruppen. Abbildung 5 zeigt die Strukturformel des Ubichinons.

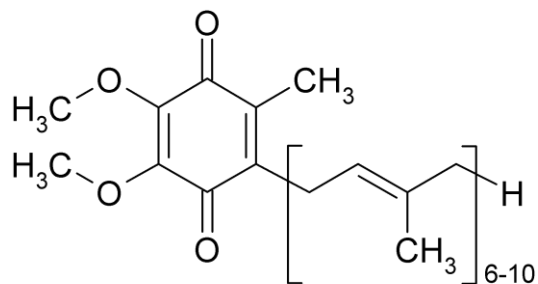


Abbildung 5 Strukturformel des Ubichinon

Im menschlichen Körper existiert insbesondere das Ubichinon Q10. Daher ist bei der Verallgemeinerung zu Ubichinon stets von Ubichinon-10 die Rede. In anderen Spezies kommen durchaus auch Ubichinone mit kürzeren Isoprenoidketten vor. Beispielsweise ist Ubichinon Q9 die chemische Form bei Nagetieren.

1.5.1 Funktionen des Coenzym Q10

Während der 1960er Jahre wurde die Funktion des Coenzym Q10 als wichtiger Bestandteil der mitochondrialen Atmungskette beschrieben [Ernster L et al.; 1969]. Als transmembranöse Struktur fungiert es dort als Protonen- und Elektronencarrier. Aufgrund seines chemischen Aufbaus ist Q10 fester Bestandteil der Membran, innerhalb der es allerdings gut beweglich ist. Ebenso wie die Alpha-Liponsäure bildet auch Q10 in vivo ein Redoxsystem. Die reduzierte Form ist hierbei das Ubichinol. Mit Ausnahme von Gehirn und Lunge ist Ubichinol in menschlichen Organen die dominante Form [Aberg F et al.; 1992]. Es wirkt so für verschiedene Verbindungen als fettlösliches Antioxidans. Dazu gehören Serum-LDL und Fettsäuren in biologischen Membranen [Ernster L, Dallner G; 1995] Zudem konnte gezeigt werden, dass Q10 effizient α -Tocopherol reduziert [Kagan V et al.; 1990].

1.5.2 Q10 und der Energiestoffwechsel

Um die mit der Nahrung aufgenommene Energie speichern zu können, wird sie mittels Elektronentransport und oxidativer Phosphorylierung umgewandelt. Durch diesen Vorgang wird Energie frei, die entweder chemisch als Adenosintriphosphat (ATP) gespeichert oder direkt als Wärme freigesetzt wird. Bei Normalgewichtigen werden ca. 40 % der Energie als ATP gespeichert. Die restlichen 60 % gehen als Wärme verloren. Mit Hilfe von kalorimetrischen Messungen im Fettgewebe konnte gezeigt werden, dass der Anteil der als Wärme abgegebenen Energie bei Übergewichtigen geringer ist [Nilsson-Ehle P, Nordin G; 1985]. Übergewichtige „verschwenden“ also weniger Energie in Form von Wärme als Normalgewichtige. Die Idee hinter einer Q10-Supplementierung bei Übergewichtigen ist es, den Anteil der in Wärme umgewandelten Energie zu erhöhen und so einen vermehrten Energieverbrauch erhalten.

Ein zweiter Aspekt im Zusammenhang mit Übergewicht und Gewichtsreduktion ist hierbei wichtig. Die Reduzierung der Körperfettmasse im Rahmen einer Gewichtsreduktion führt zum Anstieg der freien Fettsäuren im Körper. Diese aktivieren die uncoupling proteins (UCP), welche die Thermogenese durch Entkoppeln der ATP-Synthese steigern. Für diesen Vorgang ist das Q10 ein obligater Co-Faktor [Echtay KS et al.; 2000]. Durch die Reduktion des Körperfetts sollte sich demnach der Effekt der Thermogenese weiter steigern lassen - bei ausreichend vorhandenem Q10.

1.5.3 Endogene Synthese von Coenzym Q10

Menschen besitzen die Fähigkeit, Q10 endogen zu synthetisieren. Diese Eigenschaft scheint aber ab dem 20. Lebensjahr nachzulassen. Ab einem Alter von 40 Jahren nimmt die Syntheserate vermutlich noch einmal erheblich ab [Kalén A; 1989].

Die intrazelluläre Synthese des Q10 geht vom Thyrosin aus und benötigt unter anderem die Vitamine B2, B6, B12 und C, Folsäure, Niacin und Pantotensäure [Folkers F, 1996].

Erkrankungen, die eine eingeschränkte Eigensynthese von Q10 zur Folge haben, gehören zur Gruppe der Mitochondriopathien. Ursache für diese Erkrankungen sind Mutationen einzelner Gene. Die Häufigkeit der Erkrankung im Kindesalter wird mit 1-1,5 auf 10.000 angegeben [DGKJ; 2009]. Die klinischen Ausprägungen dieser Gendefekte sind nicht einheitlich und unterscheiden sich deutlich in ihren Schweregraden. Häufig betroffen sind Nerven- und Muskelzellen. Da es sich um eine erbliche Krankheit handelt, ist keine ursächliche Therapie möglich. Ein wichtiger Teil der symptomatischen Therapie ist die Verabreichung fehlender Substanzen, wie dem Coenzym Q10 [DiMauro; 2006].

1.5.4 Natürliche Q10-Quellen

Eine dänische Arbeitsgruppe hat Untersuchungen zur Aufnahme von Q10 aus der Nahrung durchgeführt. Zum einen wurde die Verfügbarkeit aus der Nahrung im

Vergleich zu Supplementen untersucht, zum anderen wurde der Gehalt an Q10 in herkömmlichen Lebensmitteln bestimmt. Die Daten wurden mit den Verzehrdaten der dänischen Bevölkerung abgeglichen [Weber C et al.; 1997].

Die Q10-Gehalte einzelner Nahrungsmittel sind in Tabelle 1 aufgeführt. Fleisch stellt demnach die wichtigste Q10-Quelle in der Nahrung dar.

Nahrungsmittel	Q10-Gehalt in µg/g Nahrungsmittel
Schweineherz	203
Muskelfleisch (Rind, Schwein, Huhn)	14-31
Fisch	4-27
Getreide und Getreideprodukte	<0,2
Gemüse	<0,08-6,6
Gurke	<0,08
Tomate	0,19
Kartoffel	0,52
Blumenkohl	4,9
Brokkoli	6,6
Obst	0,5-2,2
Milchprodukte	0,3-1,1
Hühnerei	2,3

Tabelle 1 Coenzym Q10-Gehalt in verschiedenen Lebensmitteln [Weber C et al.; 1997]

Die dänische Untersuchergruppe berechnete eine tägliche Q10-Zufuhr über die Nahrung von durchschnittlich 3-5 mg/Person. Um abschätzen zu können, wie groß die tägliche Aufnahme von Q10 in der deutschen Bevölkerung ist, wurden die Ergebnisse der dänischen Lebensmittelanalyse mit den Verzehrdaten der Nationalen Verzehrsstudie II [Max-Rubner-Institut; 2008] zusammengeführt. Dabei wurden die Daten von Frauen im Alter von 35-50 Jahren herangezogen, weil diese Bevölkerungsgruppe der Studienpopulation am ähnlichsten ist. Unter Berücksichtigung der für diese Personengruppe angegebenen minimalen und maximalen Verzehrsmenge kann man von einer täglichen Q10-Aufnahme von 1,7 bis 6,0 mg pro Person ausgehen.

In der gleichen Arbeit wurden die Ergebnisse einer Cross-over-Untersuchung publiziert. Weber C et al. fanden dabei keine Unterschiede im Anstieg des Q10-Plasmaspiegels nach Einnahme von Q10 in Kapseln oder aus der Nahrung. Als Quelle für Q10 aus Lebensmitteln wurde hierbei Schweineherz verwendet.

1.5.5 Aufnahme exogenen Coenzym Q10 und Bioverfügbarkeit

Bisher konnte die Resorption von exogenem Q10 noch nicht genau beschrieben werden [Miles MV; 2007]. An einem Modell des Gastrointestinaltrakts der Ratte wurde die größte Permeabilität im Duodenum gefunden, gefolgt von Colon>Ileum>Jejunum [Palamakula A et al.; 2005]. Aus den Beobachtungen schlossen die Autoren, dass es verschiedene aktive und passive Aufnahmemechanismen zu geben scheint. Durch die Permeabilität von Ileum und Colon besteht außerdem die Möglichkeit eines enterohepatischen Kreislaufs des Q10.

Ochiai et al. haben die Wirkung von vorheriger Nahrungsaufnahme auf die Bioverfügbarkeit von Ubichinonen untersucht [Ochiai A et al. 2007]. In der an Ratten durchgeführten Studie kamen die Wissenschaftler zu dem Ergebnis, dass im Gegensatz zu einer 14-stündigen Fastenperiode die Bioverfügbarkeit nach Nahrungsaufnahme deutlich verbessert war. Als Erklärungsmodell formulierten die Forscher, dass die vorangegangene Nahrungsaufnahme die Gallensäureproduktion anregte. Die Gallensäuren verbesserten dann die Resorption der lipophilen Ubichinone, indem sie die Micellierung der Substanz beschleunigten. In der gleichen Studie war die Resorptionsrate einer emulgierten Darreichungsform besser als die einer Suspension. Aus dieser Beobachtung lässt sich ableiten, dass die Resorptionsrate von in Lebensmitteln vorkommendem Q10 abhängig von anderen gemeinsam aufgenommenen Nahrungskomponenten ist. Demnach ist es denkbar, dass das Q10 aus Lebensmitteln, die eine starke Gallensäureproduktion auslösen, besser resorbiert wird, als aus Lebensmitteln, die keine solche Gallenproduktion verursachen. Diese Beobachtung erklärt einerseits die schlechte Bioverfügbarkeit bei Fehlen von Fett und andererseits die besonders gute Bioverfügbarkeit der micellierten Form. Im letzteren Fall wurde die micellierte Form ohne Fett bei freiwilligen Probanden gegeben und zeigte eine deutliche bessere Bioverfügbarkeit im Vergleich zur öligen Lösung [Schulz C et al., 2006].

1.5.6 Pharmakokinetik des Coenzym Q10

Wie schon im vorherigen Abschnitt beschrieben ist die Resorptionsrate des Q10 stark von der Darreichungsform abhängig. In pharmakokinetischen Untersuchungen an Ratten zeigte eine gelöste Form des Q10 einen 3,3-fach höheren Plasmaspiegel als ein Q10-Pulver [Kalenikova EI et al.; 2008]. Das Maximum der Plasmakonzentration wurde unabhängig von der Darreichungsform nach 3-4 Stunden erreicht. Beim Menschen konnte ein weiterer Peak in der Plasmakonzentration nachgewiesen werden. Das weist darauf hin, dass Q10 den enterohepatischen Kreislauf durchläuft.

1.5.7 Coenzym Q10 und das Metabolische Syndrom

Bei Patienten mit metabolischem Syndrom wurden bei einer Studie höhere Coenzym Q10-Plasmakonzentrationen gefunden als bei der Vergleichsgruppe [Miles MV et al.; 2004]. Die Forschungsgruppe untersuchte nicht nur die Gesamt-Q10-Konzentration, sondern auch das Verhältnis von oxidiertem Ubichinon zu reduziertem

Ubichinol. Sie fanden heraus, dass bei Frauen mit metabolischem Syndrom das Verhältnis der beiden Komponenten des Redox-Systems zu Gunsten des reduzierten Ubichinols verschoben ist. Auch die erhöhte Q10-Konzentration lässt sich auf das erhöhte Ubichinol zurückführen. Das oxidierte Ubichinon ist in beiden Gruppen gleich. Bei Männern war dieser Unterschied nicht zu beobachten.

In einer Studie wurden die Q10-Plasmakonzentrationen von normal- und übergewichtigen Kindern untersucht [Menke T et al; 2004]. Bei übergewichtigen Kindern fanden sich höhere Q10-Plasmakonzentrationen im Gegensatz zu normalgewichtigen. Die Q10-Werte korrelierten allerdings stark mit den Plasma-LDL-Werten, sodass der Unterschied nach einer Adjustierung für LDL verschwand. Das galt ebenso beim Vergleich zwischen übergewichtigen Kindern mit Insulinresistenz zu übergewichtigen ohne Insulinresistenz (HOMA<4 [mU/l x mmol/l] versus HOMA≥4 [mU/l x mmol/l]). Als weitere lipophile Antioxidantien wurden β -Carotin und Alpha-Tocopherol untersucht. Bei diesen zeigte sich keine Korrelation zur LDL-Konzentration. Damit waren auch keine erhöhten Werte bei den übergewichtigen zu beobachten.

In einer Interventionsstudie wurde die Wirkung von Simvastatin auf die Q10-Plasmakonzentration bei Patienten mit erhöhten LDL-Werten gemessen. Diese sank bei Simvastatin-Gabe ab und stieg nach Beendigung der Therapie wieder an [Colquhoun DM et al.; 2005]. Das Verhältnis von Q10 zu LDL stieg während der Zeit an.

Obwohl in Studien an Tieren durchaus eine antiatherosklerotische Wirkung von Coenzym Q10 gezeigt werden konnte [Singh RB et al; 2000], ist es bisher nicht gelungen, dies auch in humanen Interventionsstudien zu wiederholen.

1.6 Alpha-Liponsäure und Coenzym Q10 in Kombination

Sowohl Alpha-Liponsäure als auch Q10 beeinflussen den Energiestoffwechsel, indem sie den Energieverbrauch steigern. Zudem könnte ALA das Sättigungsgefühl verlängern und so die Energieaufnahme hemmen. In den bisherigen Studien, die die Kombination von Coenzym Q10 und Alpha-Liponsäure untersuchten, stand vor allem die antioxidative Wirkung der beiden Substanzen im Mittelpunkt. Zudem waren die meisten dieser Studien in vitro-Untersuchungen.

So konnte in in vitro-Versuchen gezeigt werden, dass das Redoxsystem von Alpha-Liponsäure und der dazugehörigen reduzierten Form Dihydroliponsäure Q10 wieder zu Ubichinol reduzieren [Kozlov AV et al.; 1999]. Somit ist anzunehmen, dass bei gleichzeitiger Gabe von ALA und Q10 die Wirkung des Q10 verstärkt wird, weil seine antioxidative Funktion durch die Anwesenheit von ALA aufrechterhalten wird.

Oral verabreichtes Q10 und ALA führten bei Hasen zu einem besseren Schutz von Mukosa und Muskelzellen der Harnblase vor oxidativem Stress [Li HT et al, 2011]. In einer weiteren in vitro-Untersuchung wurde die Kombination von ALA und Q10 an pankreatischen Inselzellen diabetischer Mäuse untersucht [Schroeder MM et al.; 2005].

Ziel dieser Studie war die Bewertung der antioxidativen Fähigkeiten dieser Wirkstoffkombination. Als Ergebnis zeigte sich, dass die Kombination von ALA und Q10 in der Lage war, den durch Interleukin verursachten oxidativen Schäden entgegenzuwirken.

Die Arbeitsgruppe um Rodriguez führte eine Interventionsstudie bei Patienten mit Mitochondriopathie durch [Rodriguez CM et al.; 2007]. Die Probanden nahmen in einem Cross-Over-Design entweder Placebo oder eine Kombination aus Kreatin, Coenzym Q10 und Alpha-Liponsäure. Im Vergleich zur Placeboeinnahme erhöhte sich bei den Probanden die Q10-Plasmakonzentration. Die Laktatkonzentration im Blut sank während der Intervention ab. Bei einigen Probanden mit mitochondrialer Enzephalopathie, Laktatazidose und zerebralen Anfällen verbesserte sich die Körperzusammensetzung, gemessen mit der Bioelektrischen Impedanzanalyse (siehe Kapitel 2.3, Seite 34).

1.7 Begründung der Kombination

Hyperglykämie, Hyperlipidämie und hoher Blutdruck sind die Charakteristika des metabolischen Syndroms. Wesentliche Grundlage dieser weit verbreiteten Erkrankung ist die Insulinresistenz. Eine Ursache, die für die Entwicklung des metabolischen Syndroms und seiner Folgeerkrankungen diskutiert wird, ist oxidativer Stress, der ein Trigger der Insulinresistenz zu sein scheint [Fujita K et al; 2006]. Coenzym Q10 ist nicht nur Elektronencarrier der mitochondrialen Atmungskette, sondern auch ein potentes Antioxidans. Untersuchungen bei Menschen mit metabolischem Syndrom haben eine deutliche Beziehung zwischen den typischen Indikatoren sowie einem erhöhten CRP als Marker der oft assoziierten systemischen Entzündung und einem erhöhten oxidativen wie reduzierten Q10 ergeben [Miles MV et al; 2004]. Die Erhöhung des zirkulierenden Q10 kann als Kompensation auf den durch systemische Entzündung aber auch gestörten Stoffwechsel bei metabolischem Syndrom interpretiert werden. Auch alpha-Liponsäure ist ein wichtiges Antioxidans und wird seit vielen Jahren in der Therapie des Diabetes und metabolischen Syndroms eingesetzt. Die Wirkung der alpha-Liponsäure als Co-Faktor oxidativer Decarboxylierungsreaktionen zur Energiebereitstellung im Glukosestoffwechsel als auch als mitochondriales Antioxidans machen die Substanz im Kontext mit der "Therapie" des gestörten Glukosestoffwechsels besonders auch bei Insulinresistenz attraktiv. Durch Kombination der beiden Substanzen und Optimierung der Bioverfügbarkeit sollte sich ein Effekt auf den gestörten Glukosestoffwechsel bei Übergewicht, besonders aber bei Insulinresistenz zeigen lassen.

1.8 Formulierung der Wirkstoffe

Sowohl Alpha-Liponsäure als auch Coenzym Q10 sind lipophile Substanzen. Da Coenzym Q10 eine lipophile Substanz ist und ein hohes Molekulargewicht besitzt, ist die Bioverfügbarkeit des kristallinen Q10 ebenso wie die der ALA beim Menschen sehr begrenzt. Eine galenische Bearbeitung der Substanz bietet die Möglichkeit, die Bioverfügbarkeit zu steigern. So sind verschiedenen Formulierungen von Q10 und ALA

als Supplement verfügbar: pulverisiertes, kristallines Q10 in Hartgelatine kapseln, sowie fettlösliches Q10 und ALA in Weichgelkapseln.

In der vorliegenden Studie wurde eine dritte galenische Form verwendet. Indem sehr kleine Micellen (Durchmesser ca. 20 nm) hergestellt wurden, wurde das Q10 und ALA in eine wasserlösliche Form gebracht. Dabei wird das fettlösliche Q10 und ALA von amphiphilen Molekülen umschlossen. Die Struktur der beiden Wirkstoffe bleibt dabei vollständig erhalten. Zusätzlich ist diese sog. Produktmicelle wasserlöslich sowie chemisch, mechanisch und gegenüber Magensäure stabil. Die Micelle gibt ihren fettlöslichen Inhalt direkt an der luminalen Seite der Dünndarmschleimhaut zur Resorption frei. Eine zusätzliche Micellierung im Dünndarm ist somit nicht nötig. Mit dieser Form wird eine deutliche Steigerung der Bioverfügbarkeit erreicht [Schulz C et al.; 2006]. Diese Formulierung der beiden Wirkstoffe Q10 und ALA als Kombination ist unter dem Namen NovaSol® Sustain als Grundstoff für Nahrungsergänzungen erhältlich.

1.9 Das Pro Inno-Projekt

Die vorliegende Studie ist Bestandteil des Pro Inno II-Projektes, einer Fördermaßnahme des deutschen Bundesministeriums für Wirtschaft und Technologie. Ziel von Pro Inno ist die „Erhöhung der Innovationskompetenz und Wettbewerbsfähigkeit mittelständischer Unternehmen“ [AiF Projekt GmbH]. Die Firma AQUANOVA AG aus Darmstadt hat in Kooperation mit der Universität Hohenheim mit dem Projekt „Entwicklung eines Präparates zur Stabilisierung des Fett-Stoffwechsels nach erfolgreicher Gewichtsreduktion“ am Pro Inno-Förderprojekt teilgenommen. Ziel des Projektes war es ein weiteres neues besser bioverfügbares Q10-alpha-Liponsäure-Präparat zur Unterstützung des Fettstoffwechsels nach Gewichtsreduktion mit gleichzeitiger Ernährungsumstellung zu entwickeln. Dieses Präparat soll eine erneute Gewichtszunahme bei Einhaltung der gesunden Ernährungsempfehlungen verhindern.

Die in dieser Arbeit vorgestellte Interventionsstudie wurde im Rahmen dieser Forschungskoooperation durchgeführt.

Innerhalb dieses Pro Inno-Projekts wurden in vitro-Untersuchungen zu den beiden Wirkstoffen durchgeführt. Dabei wurde die zellbiologische Toxizität untersucht und eine in vitro-Charakterisierung erstellt. Die für diese Untersuchungen verwendeten Produktmicellen entsprachen denen, die in der Interventionsstudie eingesetzt wurden. Für die Toxizitätsuntersuchungen wurden Neurone (HT22) und Kolonkarzinomzellen verwendet (HT29). Die Neurone zeigen ab einer Konzentration von 1 mmol/l Q10 bzw. 4,6 mmol/l ALA eine reduzierte Zellaktivität. Bei den Kolonkarzinomzellen lagen die Grenzen bei 500 µM Q10 und 2,3 mmol/l ALA.

Es konnte ferner gezeigt werden, dass die Zugabe von Q10-Micellen zu Kolonkarzinomzellen das Auftreten von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) nach Behandlung

mit Wasserstoffperoxid (H_2O_2) im Vergleich zur unbehandelten Zelle reduzierte. Bei den Neuronen konnte festgestellt werden, dass ALA-Micellen ($460 \mu M$) bei Zellen, die mit ≥ 5 mM Glukose behandelt wurden, eine starke zellvitalitätssteigernde Wirkung hatten. Bei kleineren Glukosekonzentrationen ist die Wirkung nicht mehr signifikant. Ferner konnte bei mit 5 mM Glukose behandelten Neuronen beobachtet werden, dass ALA-Micellen, im Gegensatz zu Micellen mit Wasser, die Adenosinmonophosphat-aktivierte Proteinkinase (AMPK) nicht aktivierten.

Um diesen vielversprechenden Ansatz weiter zu untersuchen, wurde die vorliegende humane Interventionsstudie durchgeführt. Diese soll zeigen, inwieweit sich eine Supplementierung der beiden Wirkstoffe im Rahmen einer Gewichtsreduktion eignet, die Ergebnisse zu verbessern. Als Zielparameter werden dabei sowohl anthropometrische Größen (Körpergewicht, Umfänge, Parameter der Körperzusammensetzung), der Status verschiedener Vitamine in Plasma und Zellen, als auch Nahrungsaufnahme und Sättigung bestimmt. Ergänzend werden Werte im Plasma zur Bestimmung der allgemeinen Stoffwechsellage erhoben.

1.10 Zielsetzung

Übergewicht ist die häufigste Folge von Ernährungsfehlern in industrialisierten Staaten. Es betrifft in Deutschland nahezu die Hälfte der erwachsenen Bevölkerung und erhöht das Risiko für eine Reihe von Folgeerkrankungen. Ursache für Übergewicht und Adipositas ist eine dauerhaft zu hohe Energiezufuhr im Verhältnis zum Energieverbrauch. Die stete positive Energiebilanz hat eine vermehrte Einlagerung von Körperfett zur Folge. Der Anstieg des Körperfettanteils, insbesondere des viszeralen Fetts, korreliert stark mit dem Auftreten von verschiedenen Stoffwechselerkrankungen. Dazu gehören eine gestörte Glukosetoleranz mit der Folge des Diabetes, Fettstoffwechselstörungen, arterielle Hypertonie, kardiovaskuläre Erkrankungen, hormonelle Störungen und Karzinome.

Da trotz vielfältiger Behandlungsstrategien die Prävalenz der Adipositas weltweit weiter steigt, ist die Suche nach neuartigen Wegen zur Bekämpfung dieser Epidemie von großer Bedeutung. Neben der Reduktion der Energiezufuhr ist die Steigerung des Energieverbrauchs der zweite mögliche Ansatz, eine Reduktion des Körpergewichts zu erreichen.

Ein vielversprechender Ansatz ist es, in die Regulation der Nahrungsaufnahme (und damit des Körpergewichts) im Hypothalamus einzugreifen. Im Mittelpunkt dieses Wirkmechanismus steht die Adenosinmonophosphat-aktivierte Proteinkinase (AMPK). Sie ist ein Hauptregulator des Glukose- und Lipidstoffwechsels. Gehen die zellulären Energiereserven des Körpers zur Neige, wird die AMPK aktiviert. Das bewirkt die Aufnahme von Glukose durch die Muskelzellen und eine Steigerung der Fettsäureoxidation. Im Hypothalamus ist die AMPK bei der Regulation der Nahrungsaufnahme beteiligt. Die Suppression der hypothalamischen AMPK ist daher als ein

Mechanismus denkbar, der die Sättigung verbessert und dadurch die Nahrungsaufnahme beschränkt.

Alpha-Liponsäure (ALA) ist ein lipophiles Antioxidans, das über die Wirkung der AMPK Einfluss auf den Energiestoffwechsel nimmt. Sie hemmt die hypothalamische AMPK und könnte somit verzögernd auf die Entstehung des Hungergefühls wirken. Über die Steigerung der muskulären AMPK begünstigt die ALA den Energieverbrauch.

Coenzym Q10 ist ein integraler Bestandteil der mitochondrialen Atmungskette. Als dieser ist Q10 am Elektronentransport und der Energieumwandlung direkt beteiligt. Ist Q10 also genügend vorhanden, ist davon auszugehen, dass es die mitochondriale Thermogenese steigert und so ebenfalls zu einem erhöhten Energieverbrauch beiträgt.

Q10 und ALA sind fettlöslich und weisen eine sehr schlechte Bioverfügbarkeit auf. Daher werden diese Substanzen im Rahmen der vorliegenden Studie in ihrer micellierten und damit höher bioverfügbaren Form eingesetzt. Die micellierte Form dieser Rohstoffkombination wird von der Firma AQUANOVA AG unter der Produktbezeichnung NovaSOL® Sustain hergestellt. Die bessere Bioverfügbarkeit dieser Art der Wirkstoffformulierung wurde bereits in diversen Studien für Einzelsubstanzen wie Coenzym Q10 oder Vitamin E belegt [Schulz C et al; 2006; Back EI et al; 2006].

Die micellierte Form ist durch die Wasserlöslichkeit nicht an intestinale Verfügbarkeit von Enzymen und Emulgierungsprozess gebunden, da sie nach derzeitigem Kenntnisstand aufgrund ihres geringen Durchmessers (< 20nm) wie auch andere wasserlösliche Partikel über die Darmwand direkt aufgenommen werden kann. Die micellierte Kombination von Alpha-Liponsäure und Coenzym Q10 stellt deshalb einen interessanten Ansatz dar: beide Stoffe nehmen Einfluss auf den Energieverbrauch. Zudem verbessert die Alpha-Liponsäure das Sättigungsgefühl und vermindert dadurch zusätzlich die Nahrungsaufnahme. Die Kombination dieser beiden Wirkstoffe als Therapeutikum für die Behandlung von Übergewicht und Adipositas einzusetzen, ist Inhalt der hier vorgestellten Studie.

Ziel der Hypothesen generierenden Pilotstudie war es zu prüfen, in wie weit die Substituierung mit dem micellierten Kombinationspräparat zu einer besseren Gewichtsabnahme kommt. Auf Grund des beschriebenen molekularen Mechanismus für beide Substanzen sollte auch ein Effekt auf den Fett- und Kohlehydratstoffwechsel nachweisbar sein.

In einer monozentrisch, randomisierten, placebo-kontrollierten Studie wurde die Wirkung eines Coenzym Q10 und Alpha-Liponsäure-Supplements auf die Sättigung und das Körpergewicht übergewichtiger und adipöser Probanden im Rahmen einer Reduktionsdiät überprüft.

2 Material und Methoden

Ziel der Studie ist, die Wirkung von Alpha-Liponsäure und Coenzym Q10 als Kombination in ihrer micellierten und damit besser bioverfügbaren Form, welche von der Firma AQUANOVA AG unter der Produktbezeichnung NovaSOL® Sustain vertrieben wird, während einer Reduktionsdiät zu prüfen. Für die Quantifizierung der möglichen Ergebnisse wurden folgende Methoden zur Überprüfung eingesetzt: Messung der Körpergewichts, Messung von Taillen- und Hüftumfang, Messung der Körperzusammensetzung mittels Bioelektrischer Impedanzanalyse (BIA) sowie Bestimmung des Vitaminstatus in Blut und Zellen der Wangenschleimhaut (bukale Mukosa). Zur Erfassung des Ernährungsverhaltens wurden von den Probanden zu mehreren Zeitpunkten für jeweils drei Tage Ernährungsprotokolle geführt und die Sättigung angegeben. Als Kontrollparameter wurden regelmäßig der Blutdruck und die Herzfrequenz gemessen, sowie zu Beginn, in der Mitte und zum Ende der Studie Blut entnommen.

2.1 Studienaufbau

Die Pro Inno-Studie wurde mit insgesamt 44 Probanden durchgeführt. Es fanden zwei Durchgänge mit je 22 Probanden statt. Sie wurden je zur Hälfte in eine Verum- und eine Placebogruppe eingeteilt. Nach dem ersten Durchgang fand eine Zwischenauswertung und Anpassung des zweiten Studiendurchgangs statt.

2.1.1 Einschluss- und Ausschlusskriterien

Für die Studie konnten Probanden eingeschlossen werden, auf die die nachfolgenden Kriterien zutrafen:

- Gesunde, freiwillige Probanden ohne Nachweis von akuten oder schweren chronischen Erkrankungen
- Alter zwischen 18 und 65 Jahren
- Body-Mass-Index zwischen 27 und 35 kg/m²
- Schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der klinischen Prüfung nach vorangegangener schriftlicher Aufklärung

Folgende Ausschlusskriterien durften nicht erfüllt sein:

- Vorhandensein akuter oder schwerer chronischer Erkrankungen
- Medikamentös eingestellter Diabetiker
- Unbehandelte Schilddrüsenunterfunktion
- Medikamente: Statine, Antidepressiva, Orlistat, Sibutramin, Antiadipositasmittel
- Einnahme von Q10 / Alpha-Liponsäure während der letzten sechs Wochen
- Soja-Allergie
- Schwangerschaft, Laktation

- Gewichtsreduktion von mehr als 5 % Körpermasse innerhalb der letzten acht Wochen
- Bekannte Überempfindlichkeitsreaktion auf Q10 / Alpha-Liponsäure
- Anamnetisch bekannter Alkohol-, Nikotin- oder Drogenmissbrauch
- Mangelnde Bereitschaft oder Fähigkeit, angemessen zu kooperieren
- Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Prüfung bzw. Teilnahme an einer anderen Prüfung bis zu vier Wochen vor Beginn der vorgesehenen Prüfung

Die Probanden wurden durch Aushänge im Endokrinologikum Berlin und durch Ansprache der dort tätigen Ärzte rekrutiert.

Die Probanden wurden randomisiert jeweils einer der beiden Gruppen zugeordnet. Die Präparateinnahme erfolgte doppelt verblindet. Weder die Probanden noch der durchführende Untersucher wussten, welcher Teilnehmer welches Präparat bekam. Während der Studie wurden die Präparate anhand ihrer Chargennummer (Charge 2 und Charge 6) unterschieden.

Für die vollständige Teilnahme an der Studie erhielten die Probanden eine Aufwandsentschädigung von je 80 €.

2.1.2 Erhobene Parameter

Folgende Primärparameter wurden erhoben:

- Körpergewicht/ BMI
Körperzusammensetzung mittels BIA,
(BCM - Körperzellmasse / ECM - Extrazelluläre Masse)
- Körpergewicht
- Taillen-, Hüftumfang
- Sättigung

Als Sekundärparameter wurden bestimmt:

- Intrazelluläre Vitamine (Vitamin C und E, β -Carotin und Lycopin)
- Vitamine im Plasma (β -Carotin und Vitamin C, E und Lycopin)
- Coenzym Q10-Konzentration in Zelle und Plasma
- Alpha-Liponsäure Konzentration im Plasma

Folgende Sicherheitsparameter wurden durch Blutentnahmen mitbestimmt:

- Hämoglobin, Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten, Hämatokrit, Harnsäure, Kreatinin, Cholesterin, High-Density Lipoprotein (HDL), Low-Density Lipoprotein (LDL), Triglyceride, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), gamma-Glutamyltransferase (γ -GT), Laktatdehydrogenase, C-Reaktives Protein (CRP)
- Nüchternglukosekonzentration und Nüchterninsulinkonzentration
- oraler Glukose-Toleranztest (oGTT)

2.1.3 Intervention

Die Probanden der Studie nahmen über 12 Wochen entweder das Verum-Präparat oder ein Placebo ein. Die Einnahme umfasste täglich 2x2 Kapseln mit einer Tagesdosis von 90 mg Coenzym Q10 und 100 mg Alpha-Liponsäure in den Verumkapseln. Das Präparat sollte jeweils eine Stunde vor dem Frühstück und eine Stunde vor dem Abendessen von den Probanden eingenommen werden. Die zeitliche Festlegung der Einnahme ist wichtig, weil Studien darauf hinweisen, dass die Resorption des Q10 vom Abstand zu Mahlzeiten abhängig ist (siehe Abschnitt 1.5.4, Seite 20).

Durch die Micellierung erzielte bessere Bioverfügbarkeit der Substanzen ist aber zu vermuten, dass der Effekt keinen so großen Einfluss hat wie bei anderen Darreichungsformen.

Als Placebos werden Hartgelatinekapseln verwendet, die mit unmicelliertem Öl gefüllt sind. Das Öl besteht aus mittelkettigen Triglyceride (MCT).

Im zweiten Durchgang wurde die Einnahme auf 24 Wochen verlängert, um beobachten zu können, welchen Effekt die alleinige Einnahme des Präparats ohne begleitende Ernährungsberatung hat. Die beiden Prüfsubstanzen Coenzym Q10 und Alpha-Liponsäure wurden in einer nanopartikulären galenischen Formulierung verabreicht (siehe Abschnitt 1.6, Seite 23). zeigt schematisch den Ablauf der Studie mit einzelnen Untersuchungszeitpunkten und -inhalten.

Unsere Nahrung ist – wenn auch nicht mehr so stark wie früher – jahreszeitlichen Schwankungen unterworfen. Der Gehalt einzelner Vitamine und Mineralstoffe ist aufgrund einer saisonalen Lebensmittelauswahl mitunter sehr unterschiedlich. Es ist davon auszugehen, dass sich diese Unterschiede auch bei den in der Studie erhobenen Vitaminen und Antioxidantien bemerkbar machen. Um Verzerrungen der Ergebnisse zu vermeiden, wurden beide Studienarme zur selben Jahreszeit begonnen. Die jahreszeitlichen Unterschiede verlaufen so in beiden Studienteilen gleichförmig.

Wochen		0	1	2	3	4	5	6	8	10	12	24	36
Präparat-einnahme	2009	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
	2010	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
Ernährungs-beratung	2009	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
	2010	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
BIA-Messung	2009	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	2010	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Ernährungs-protokoll	2009		■	■		■			■		■	■	
	2010	■	■	■		■			■		■	■	■
Blutbild, oGTT	2009	■									■		
	2010	■									■	■	
Vitamine Plasma	2009	■						■			■		
	2010	■						■			■	■	
Vitamine Zelle	2009	■						■			■		
	2010	■						■			■	■	

Abbildung 6 Übersicht über beide Studiendurchgänge

2.1.4 Inhalte der Ernährungsberatung

Die Ernährungsberatung erfolgte während der Studie von Woche 0 bis Woche 12. In den ersten sechs Wochen wöchentlich und danach 14-tägig. Ziel der Ernährungsberatung während der Studie war eine Gewichtsreduktion mit anschließender Gewichtsstabilisierung. Dazu wurden die Teilnehmer einzeln oder in kleinen Gruppen nach den Leitlinien der DGE beraten. Grundlage war die Beratung zu einer fettnormalisierten Mischkost (ca. 60-80 g Fett/Tag) und die Reduktion der Energieaufnahme um ca. 500 kcal pro Tag in den ersten sechs Wochen. Die empfohlenen Mengen wurden je nach individuellem Grund- und Leistungsumsatz angepasst. Zur Bestimmung des Grundumsatzes wurde die Gleichung nach Harris-Benedict (siehe Abbildung 10, Seite 42) verwendet. Der Leistungsumsatz wurde dann je auf Grundlage des Grundumsatzes unter Verwendung des Physical Activity Levels (PAL) individuell berechnet. Vom berechneten Wert wurden dann 500 kcal abgezogen. Diese Kalorienzahl diente als Grundlage für die Ernährungsempfehlungen. 1.500 kcal galten jedoch als absolutes Minimum, da eine Mangelernährung einzelner Nährstoffe bei einer dauerhaften Kalorienzufuhr unterhalb dieser Grenze nicht ausgeschlossen werden kann. Für die Wochen 6 bis 12 wurden die Empfehlungen kalorisch langsam angehoben und so eine Gewichtsstabilisierung angestrebt. Die Anpassung der Ernährungsempfehlungen erfolgte individuell und nach Rücksprache mit dem jeweiligen Probanden.

Ein weiterer inhaltlicher Schwerpunkt der Ernährungsberatung war die Empfehlung einer nährstoffreichen Ernährung. Eine Unterversorgung des Körpers auch mit einzelnen Nährstoffen gilt es bei einer Gewichtsreduktion zu vermeiden, da das zu einer Verschlechterung des Ernährungszustandes führen kann. Eine solche Verschlechterung

kann den langfristigen Erfolg (Gewichtsreduktion und anschließende –stabilisierung) gefährden.

2.1.5 Unterschiede der Studiendurchgänge

Die Auswertung des ersten Studienarmes brachte eine Ungleichverteilung der Gruppen hinsichtlich des Ausgangsgewichts und BMIs und des Taillenumfanges mit sich. Dies galt es im zweiten Durchgang zu vermeiden. Diskutiert wurde eine Stratifizierung nach Gewicht bzw. BMI oder eine nach Taillenumfang. Wir haben uns für eine Stratifizierung nach dem Taillenumfang entschieden, weil dieser besonders stark mit dem Anteil an viszeralem Fett korreliert [Ness-Abramof R, Apovian CM; 2008]. Der BMI korreliert sowohl mit einem hohen Anteil an Körperfett, als auch mit einem hohen Körperzellanteil. Da der Taillenumfang den Anteil an viszeralem Fett besser beschreiben kann, ist der ein besserer Prädiktor für die Stoffwechsellage als der BMI.

Aus organisatorischen Gründen konnten nicht alle Probanden am selben Tag eingeschlossen werden. So wurden die Teilnehmer in kleinen Gruppen einbestellt. Innerhalb der kleinen Gruppen wurde die Randomisierung nach Taillenumfang vorgenommen. Beispielsweise wurden bei vier Probanden diejenigen mit dem kleinsten und dem größten Taillenumfang einer Behandlungsgruppe zugeordnet.

Der Ablauf des ersten Durchgangs sah eine Teilnahme an der Ernährungsberatung (siehe Kapitel 2.1.4, Seite 31) über zwölf Wochen vor. Das Präparat wurde ebenfalls über zwölf Wochen eingenommen. Zu einem Follow-Up-Termin kamen die Teilnehmer nach weiteren zwölf Wochen (Woche 24). Die Teilnehmer sowohl der Verum- als auch der Placebo-Gruppe nahmen in den zweiten zwölf Wochen im Schnitt wieder zu. Um nun genauer beurteilen zu können, welchen Anteil an der Abnahme die Beratung und welche das Präparat hatte, wurde das Studiendesign geändert. Die Dauer der Ernährungsberatung blieb im gleichen Rhythmus wie im ersten Durchgang bei zwölf Wochen. Die Präparateinnahme wurde auf 24 Wochen ausgedehnt. Nach einer zwölfwöchigen Phase, in der sowohl die Präparateinnahme als auch Ernährungsberatung durchgeführt wurden, folgte eine zwölfwöchige Phase in der eine alleinige Präparateinnahme stattfand. Der Follow-Up-Termin wurde auf den Zeitpunkt zwölf Wochen nach Ende der Präparateinnahme also auf Woche 36 verschoben. Zur besseren Beurteilung der zusätzlichen zwölfwöchigen Präparateinnahme wurde in Woche 24 eine weitere Untersuchung inklusive oralem Glukosetoleranz-Test und Vitaminbestimmung in Zellen und Plasma durchgeführt.

Bei der Auswertung des ersten Durchgangs zeigte sich auch, dass eine Aussage über die Ernährung vor Beginn der Studie interessant ist. Um eine Aussage über die Veränderungen der Ernährungsgewohnheiten durch die Beratung treffen zu können, wurden die Probanden im zweiten Durchgang gebeten, schon vor dem Einschluss zur Studie drei Tage lang ein Ernährungsprotokoll zu führen.

Im ersten Durchgang wurde Alpha-Liponsäure im EDTA-Plasma bestimmt. Die Auswertung der Bestimmung ergab, dass vor der Einnahme von ALA die Werte in allen Proben unter der Nachweisgrenze lagen. Der Grund hierfür ist die Halbwertszeit der ALA im Körper (ca. 30 Minuten) [Teichert] et al.; 2003]. Bei den Bestimmungen in Woche 6 und Woche 12 wurde lediglich in einem Teil der Proben der Verumgruppe ALA nachgewiesen. In einigen Proben der Verumgruppe sowie in allen Proben der Placebo-Gruppe war ALA nicht nachweisbar (siehe Tabelle 24 und Tabelle 25, Seite 63). Aufgrund dieser Ergebnisse und aus ökonomischen Gründen wurde im zweiten Studienteil keine Bestimmung der ALA durchgeführt.

Für den ersten Durchgang konnten von den 22 Probanden insgesamt drei Männer rekrutiert werden. Dieser Anteil spiegelt die seltene Inanspruchnahme von Ernährungsberatung durch Männer wider. Aus diesem Grund war anzunehmen, dass der Anteil männlicher Probanden im zweiten Durchgang ähnlich ausfallen würde. Um die Auswertbarkeit der Ergebnisse zu verbessern, wurden für den zweiten Durchgang ausschließlich Frauen für die Studie eingeschlossen.

2.2 Anthropometrie

2.2.1 Körpergröße

Die Körpergröße der Probanden wurde zu Beginn der Studie mit einem festinstallierten Größenmessstab „Dr. Keller I“ der Firma Längenmesstechnik GmbH auf cm genau ermittelt.

2.2.2 Körpergewicht

Im Rahmen der Reduktion von Übergewicht ist das Messen des Körpergewichts mittels Wägung nach wie vor einer der wichtigsten Parameter, um den Erfolg zu überprüfen. Das Körpergewicht der Probanden wurde zu jedem Untersuchungszeitpunkt unter gleichbleibenden Bedingungen auf immer derselben geeichten Waage mit Digitalanzeige der Firma Seca durchgeführt.

Der Body Mass Index (BMI) kann aus Körpergewicht und Körpergröße ermittelt werden. Dazu wird folgende Formel benutzt:

$$\text{BMI} = \frac{\text{Körpergewicht [kg]}}{\text{Körpergröße}^2 \text{ [m}^2\text{]}}$$

Der BMI ist eine einfach zu berechnende Größe, um das Risiko für Folgeerkrankungen abschätzen zu können. Die Weltgesundheitsorganisation WHO hat eine allgemein anerkannte Einteilung für die verschiedenen Ausprägungen des Übergewichts eingeführt:

Kategorie des Übergewichts	BMI [kg/m ²]	Risiko für Begleiterkrankungen
Untergewicht	< 18,5	niedrig
Normalgewicht	18,5 – 24,9	durchschnittlich
Übergewicht	≥ 25,0	
Präadipositas	25 – 29,9	gering erhöht
Adipositas Grad I	30 – 34,9	erhöht
Adipositas Grad II	35 – 39,9	hoch
Adipositas Grad III	≥ 40	sehr hoch

Tabelle 2 Gewichtsklassifikation bei Erwachsenen anhand des BMI [nach WHO, 2000]

Der BMI allein kann keine Abschätzung eines individuellen Risikos für das Auftreten von Folgeerkrankungen leisten. Dazu sind ergänzende Parameter hinzuzuziehen. In der vorliegenden Studie wurden der Taillen- und Hüftumfang sowie die Körperzusammensetzung mittels Bioelektrischer Impedanzanalyse verwendet.

2.2.3 Umfänge

In Ergänzung zum BMI sind der Taillenumfang und das Verhältnis von Taillen- zu Hüftumfang (Waist-to-Hip-Ratio) in epidemiologischen Studien oft genutzte Parameter. Sie können abdominelle Adipositas besser als der BMI darstellen. Der Taillenumfang korreliert deutlich mit dem Vorhandensein von viszeralem Fett, das ein eigenständiger Risikofaktor für das Auftreten kardialer Ereignisse, Diabetes mellitus und einiger Krebserkrankungen ist [Snijder MB et al.; 2006].

Als Messpunkt für den Taillenumfang wurde die Mitte zwischen unterem Rippenbogen und Beckenkamm festgelegt. Der Hüftumfang wurde an der Stelle des größten Umfanges gemessen. Alle Personen, die die Messungen durchführten, wurden geschult, um Untersucher-abhängige Messfehler zu minimieren. Die Messungen wurden immer mit demselben Maßband durchgeführt. Das Maßband konnte eingehakt und automatisch straffgezogen werden, um zu verhindern, dass der Zug des Untersuchers einen Einfluss auf die Messung hat.

2.3 Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA)

Die Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA) ist eine nicht invasive Methode zur Bestimmung der Körperzusammensetzung. Die Messung der Körperzusammensetzung ermöglicht eine Aussage über Veränderungen im Körper, die sich nicht zwangsläufig auf das Körpergewicht auswirken. Mit Hilfe des Kompartimentenmodells kann der Nutzen dieser Messmethode gut erläutert werden:

Die Bestimmung des Körpergewichts lässt sich als 1-Kompartimentmodell beschreiben: es wird lediglich das Gewicht bestimmt. Andere anthropometrische Messungen, wie die Bestimmung des subkutanen Fettgewebes mittels eines Kalipers, ermöglichen Aussagen über den Anteil des Körperfetts sowie der fettfreien Masse. Diese Parameter erhält man

auch bei der Messung mit Infrarot-Interaktanz oder der Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA). Auch die nicht phasensensitive BIA-Messung liefert Ergebnisse, bei denen nach zwei Komponenten unterschieden werden kann. Verglichen mit dem Goldstandard DXA weist die BIA eine hohe Präzision und Validität bei der Bestimmung von Körperfett und fettfreier Masse auf. Das gilt auch für die Veränderungen der Körperzusammensetzung vor und nach einer Gewichtsreduktion bei Adipösen [Goelle K et al.; 2008].

Mit der phasensensitiven BIA-Messung kann die Körperzusammensetzung nach einem 3-Kompartimentmodell bestimmt werden. Die phasensensitive BIA-Messung ermöglicht eine Aussage über die Zusammensetzung der fettfreien Masse. Mit den erhobenen Messparametern können zusätzlich die Körperzellmasse (Body Cell Mass, BCM) und die extrazelluläre Masse (Extracellular Mass, ECM) berechnet werden.

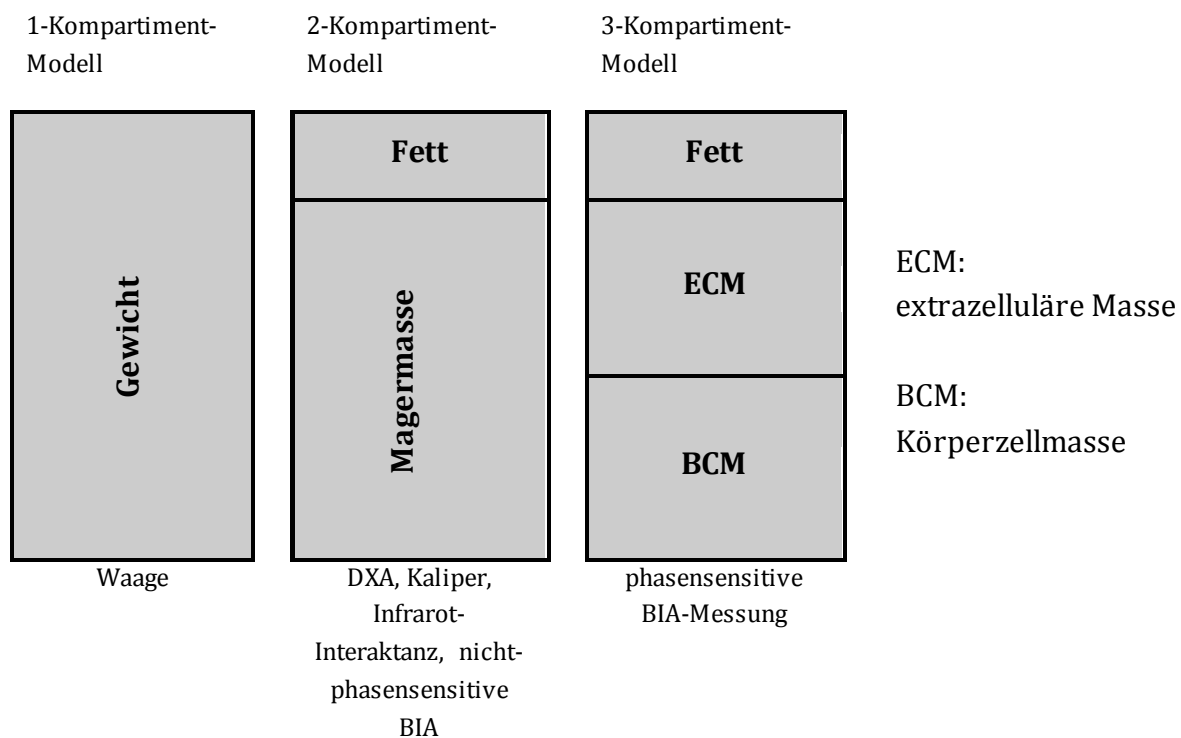


Abbildung 7 Schematische Darstellung der Kompartimentmodelle

2.3.1 Physikalische Grundlagen der BIA-Messung

Eine Grundannahme der BIA-Messung ist die Vereinfachung des Körpers in verschiedene Zylinder. So wird das Bein, der Rumpf und der Arm als jeweils ein Zylinder verstanden. Da der Strom zwischen Hand und Fuß fließt, kann man die einzelnen Körperteile als hintereinanderliegende Einzelwiderstände betrachten. Die Länge und der Durchmesser des jeweiligen Zylinders haben einen Einfluss auf den Einzelwiderstand. So errechnet sich die Impedanz Z eines einzelnen Zylinders wie folgt:

$$Z = \rho \cdot l / A$$

Dabei gilt:

ρ : der spezifische Widerstand

l : die Länge des Leiters

A : die Querschnittsfläche des Leiters.

Die Impedanz Z als Quotient aus der gemessenen Spannung U und der angelegten Stromstärke I setzt sich aus zwei Einzelwiderständen zusammen. Man bezeichnet sie auch als

Gesamtwiderstand. Die beiden Komponenten, deren Summe die Impedanz ergeben, sind die

Resistanz R und die Reaktanz X_c . Die Resistance bezeichnet den reinen ohmschen Widerstand bei einem angelegten Wechselstrom. Die Reaktanz X_c bezeichnet den kapazitiven Widerstand, der von den Körperzellen dem Wechselstrom entgegengesetzt wird. Die Zellmembranen wirken im Wechselstromfeld als Kondensatoren. Sie laden sich auf und entladen sich wieder. Dadurch entsteht eine Zeitverzögerung zwischen Strom und Spannung. Diese Zeitverzögerung lässt sich beim Übereinanderlegen der beiden Sinuskurven mit dem Phasenwinkel φ abbilden. Der Phasenwinkel φ ist somit Indikator für die Qualität der Zellmembranen sowie der Zelldichte. Als direkter Ergebnisparameter ist der Phasenwinkel unabhängig von der Verwendung weiterer Formeln von Zielgrößen (wie BCM und ECM) und ermöglicht so eine gute Vergleichbarkeit von Ergebnissen aus unterschiedlichen Studien.

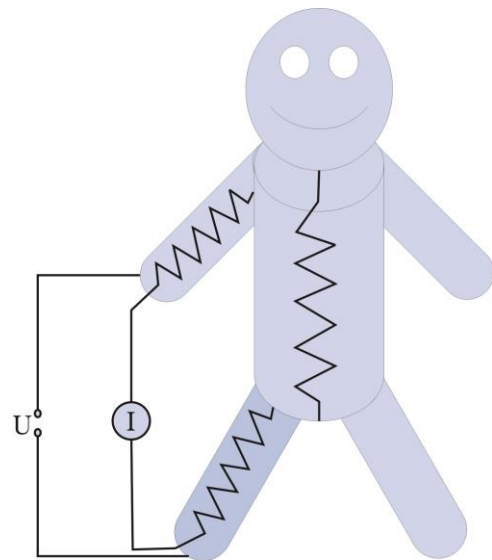


Abbildung 8 Schematische Darstellung der BIA

2.3.2 Durchführung der BIA-Messung

Die Messung der Körperzusammensetzung mittels BIA erfolgt im Liegen. Dem Probanden werden an Hand und Fuß der rechten Körperseite je zwei Gelelektroden geklebt. Zuvor werden die entsprechenden Stellen auf Hand- und Fußrücken mit einem Alkoholtupfer entfettet. Das ist notwendig, um zu verhindern, dass eine sehr fettreiche Hautoberfläche die Messung beeinflusst. An den Körper wird nun ein Wechselstrom von 0,8 mA und einer Frequenz von 50 kHz angelegt. Die Höhe der Stromstärke wurde so niedrig gewählt, damit der Patient den Strom nicht spürt. Sie wurde wiederum so hoch gewählt, dass die entstehende Spannung an Hand bzw. Fuß messbar und von einem Grundrauschen sicher zu unterscheiden ist. Die gemessene Spannung U wird durch die Stromstärke I geteilt. Dieser Quotient ist die Impedanz Z . Es gilt: $U/I=Z$.

Die Frequenz von 50 kHz ist so gewählt, dass der Strom Flüssigkeiten ungehindert durchdringt, aber an Zellwänden abgelenkt wird.

Die BIA-Messung wird unter möglichst standardisierten Bedingungen durchgeführt, um die Zahl der Fehlerquellen gering zu halten. Die Messung wird am liegenden Menschen durchgeführt, wobei der Kopf um nicht mehr als 15 % geneigt sein darf. Vor der Messung soll der Patient 5-10 Minuten ruhig liegen, um von einer gleichmäßigen Flüssigkeitsverteilung ausgehen zu können. Die Arme liegen seitlich neben dem Körper und die Beine sollten leicht gespreizt sein. Wichtig ist, dass die Füße und Hände keinen seitlichen Kontakt mit dem Körper bzw. miteinander haben.

Alkoholgenuss innerhalb der letzten 24 Stunden sowie extreme sportliche Betätigung in den letzten 12 Stunden beeinflussen die Messergebnisse und sollen daher unterbleiben. Nahrungs- und Flüssigkeitsmengen, die unmittelbar vor der Messung aufgenommen wurden, erhöhen das Körpergewicht und erhöhen damit indirekt die als Differenz ermittelte Körperfettmasse.

2.3.3 Berechnete Größen der BIA-Messung

Der einzige biologische Parameter, den man direkt aus den BIA-Parametern ableiten kann, ist der Gesamtwassergehalt des Körpers (total body water: TBW). Unter der Annahme, dass die fettfreie Masse (FFM) im Körper einen konstanten Wassergehalt (73 %) hat, lässt sich aus dem Gesamtkörperwasser TBW die Größe der FFM berechnen. Die Fettmasse (FM) des Körpers lässt sich dann als Differenz der fettfreien Masse zum Körpergewicht berechnen.

Die verschiedenen Körpersubstanzen besitzen unterschiedliche spezifische Widerstände. Blut und Urin haben eine hohe Leitfähigkeit. Die Leitfähigkeit von Muskeln ist schlechter als die Leitfähigkeit der Flüssigkeiten, aber besser als die von Knochen, Fettgewebe und Luft. Die Tatsache, dass vor allem die wasserhaltigen Anteile des Körpers für die Leitfähigkeit verantwortlich sind, hat zur Konsequenz, dass schon relativ kleine Änderungen des Wassergehalts des Körpers großen Einfluss auf die Leitfähigkeit haben. Da das Körperfett nur eine geringe Leitfähigkeit hat, sind selbst große Änderungen im Körperfettanteil nicht allein in der Impedanz abzulesen. Die Bestimmung des Körperfettanteils ist mit der BIA nur indirekt möglich.

Die Messparameter der BIA-Messung sind die Resistanz R , die Reaktanz X_c und der Phasenwinkel φ . Aus diesen werden unter Berücksichtigung von Größe, Gewicht, Alter und Geschlecht des Probanden verschiedene Größen zur Bestimmung der Körperzusammensetzung wie fettfreie Masse und Fettmasse berechnet.

Das Membranpotenzial stoffwechselaktiver Zellen wie Muskel- und Organzellen unterscheidet sich deutlich vom Membranpotenzial von Adipozyten. Somit lässt sich vom Phasenwinkel auf Quantität und Qualität der stoffwechselaktiven Zellmasse schließen. Diese stoffwechselaktive Zellmasse wird als Body Cell Mass (BCM) bezeichnet. Hierbei handelt es sich vornehmlich um Muskel- und Organzellen. Nicht-stoffwechselaktive, fettfreie Masse wird als extrazelluläre Masse (ECM) bezeichnet. Dazu

gehören Knochen und Bindegewebe, sowie extrazelluläres Wasser. Die Summe von ECM und BCM ergibt die fettfreie Masse, auch Magermasse genannt.

Der Zellanteil bezeichnet die Menge der BCM bezogen auf die Magermasse und wird in Prozent ausgedrückt. Eine ähnliche Größe ergibt sich beim Verhältnis der extrazellulären Masse zur Body Cell Mass (ECM/BCM). Zellanteil und das Verhältnis ECM/BCM sind ein Maß für den Ernährungszustand.

Um sich Unabhängigkeit von einer bestimmten Software zu erhalten, gibt es Untersuchungen, die den Phasenwinkel als ursprünglichen Messparameter für die Beurteilung des Ernährungszustandes und damit für Veränderungen des Morbiditäts- und Mortalitätsrisikos heranziehen [Wirth R et al.; 2010]. Für den Einsatz in der Ernährungsberatung sind allerdings die errechneten Größen zur Motivation der Klienten sinnvoll. Verglichen mit anderen Methoden zur Bestimmung der Körperzusammensetzung zeigt sich die Qualität der BIA-Messung besonders bei Verlaufsmessungen.

2.3.4 Verwendetes Gerät und Software

In der durchgeführten Studie wurde das Gerät BIA 2000-S der Firma Data Input GmbH verwendet. Als BIA-Software zur Berechnung verschiedener Parameter der Körperzusammensetzung wurde NutriPlus Version 5.3.0 ebenfalls von Data Input GmbH verwendet.

2.4 Bestimmung des antioxidativen Status

Der Versorgungsstatus der Probanden mit exogenen Antioxidantien wurde in zwei Kompartimenten bestimmt: dem Blutplasma und den Zellen der bukkalen Mukosa (Wangenschleimhaut).

2.4.1 Blut

Für die Antioxidantienanalytik wurden maximal 5 ml Blut nach den gängigen Standards in eine 9 ml EDTA-Monovette der Firma Sarstedt abgenommen. Die EDTA-Monovetten werden 10 Minuten in Dunkelheit bei Raumtemperatur liegengelassen. Danach wurde das Blut bei 4°C und 3000x g 10 Minuten lang zentrifugiert. Es wurde die 3SR Plus Multifuge der Firma Heraeus verwendet.

Für die Bestimmung von Vitamin E, β -Carotin und Lycopin wurden aus dem Plasma zweimal 500 μ l pipettiert. Für die Bestimmung von Coenzym Q10 wurden einmal 500 μ l pipettiert. Diese wurden dann bei -80 °C eingefroren.

Für die Bestimmung von Vitamin C wurden zweimal 200 μ l auf eine vorgelegte Stabilisatorlösung pipettiert. Plasma und Stabilisatorlösung wurden durchmischt und dann für weitere fünf Minuten im Dunkeln bei Raumtemperatur liegen gelassen. Anschließend wurden auch diese Proben bei -80 °C eingefroren. Die verwendete

Stabilisatorlösung enthält ein Reduktionsmittel, das verhindert, dass Vitamin C irreversibel zu Diketogulonsäure abgebaut wird.

Die Analytik erfolgte mittels HPLC bei der Firma BioTeSys GmbH in Esslingen.

2.4.2 Bukkal-Mukosa

Ergänzend zur Bestimmung der Vitamine im Plasma können sie auch intrazellulär bestimmt werden, um den Versorgungsstand zu beschreiben. Spezielle Anforderungen an ein solches Verfahren sind eine einfache Möglichkeit zur Gewinnung der Zellen sowie das Widerspiegeln des aktuellen Versorgungsstands in diesen Zellen. Die Zellen der Bukkal-Mukosa erfüllen beide Kriterien.

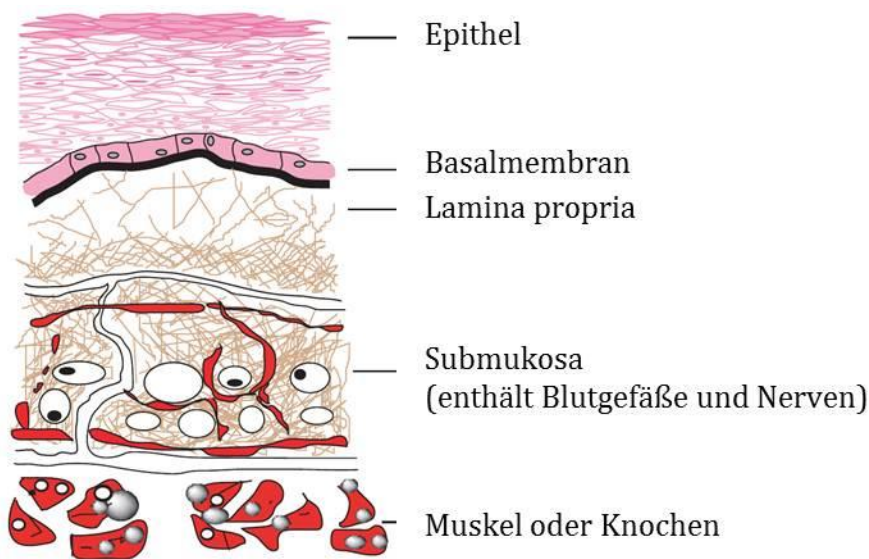


Abbildung 9 Schematische Darstellung der Bukkal-Mukosa [Smart JD; 2005]

Die Bukkal-Mukosa ist ein mehrschichtiges unverhorntes Plattenepithel, das die Mundhöhle von innen auskleidet. (siehe Abbildung 9)

Mit einer speziellen Zahnbürste können durch Bürsten der Wangeninnenseite Zellen entnommen werden. Dazu mussten die Probanden den Mund gründlich mit Wasser ausspülen und anschließend ihre Wangeninnenseite 25-mal von oben nach unten mit leichtem Druck bürsten. Das Verfahren soll verhindern, dass die Zellen durch Blut verunreinigt werden. Dann spülten die Probanden ihren Mund mit 12 ml Spüllösung (auf Basis einer 0,9 %igen Kochsalzlösung) aus. Diese Spüllösung wurde aufgefangen und die verwendete Zahnbürste in der Spüllösung ausgedrückt, um auch die daran noch haftenden Zellen erhalten zu können. Es erfolgte eine Zentrifugation der Zellen in der Spüllösung für drei Minuten bei 2000 Umdrehungen pro Minute in einer 3SR Plus Multifuge der Firma Heraeus. Die Spüllösung wird abgegossen und das Zellpellet mit einem Waschpuffer (0,15 % Phosphatpuffer) aufgeschüttelt. Die Zellen werden im Waschpuffer erneut zentrifugiert. Im Anschluss wird der Waschpuffer abgegossen. Mit Hilfe einer Pipette werden 200 µl eines Stabilisators in das Reagenzgefäß mit dem

Zellpellet überführt. Dann werden die Zellen mit dem Stabilisator in ein Reagenzgefäß überführt und bei -80°C eingefroren. Bis zum Transport der Proben ins Analytiklabor auf Trockeneis, erfolgte eine kurzzeitige Lagerung bei -18 °C.

Als Analyten wurden Vitamin C und E sowie die sekundären Pflanzeninhaltsstoffe β -Carotin und Lycopin ausgewählt. Zusätzlich wurde bei dieser Studie Coenzym Q10 bestimmt. Die BioTeSys GmbH in Esslingen analysierte den intrazellulären Gehalt mittels High performance liquid chromatography (HPLC).

Die Turnoverrate der Bukkal-Mukosa-Zellen beträgt im Mittel 10 bis 14 Tage [Squier CA, Kremer MJ; 2001]. Die intrazellulär gemessenen Antioxidantien geben folglich einen Hinweis auf die Versorgung mit diesen Nährstoffen in den letzten zwei Wochen.

2.5 Methoden zur Erfassung des Ernährungsverhaltens

Die Erfassung des Ernährungsverhaltens kann durch verschiedene Methoden erfolgen. Jede dieser Methoden besitzt Vor- und Nachteile. Retrospektive Erfassungstechniken wie Recall-Befragungen bergen die Gefahr des Underreportings. Ein weiterer Nachteil ist der verhältnismäßig große Aufwand. Der Interviewer muss gut geschult sein, um verlässlich gute Ergebnisse zu erzielen. Sowohl Schulung als auch die Durchführung des Interviews an sich sind sehr zeitintensiv.

Bei einer prospektiven Vorgehensweise wie Anfertigung von Ernährungsprotokollen besteht die Gefahr der Verzerrung: weil ein Proband ein besseres Protokoll abgeben möchte, ändert er sein Ernährungsverhalten. Wenn Ernährungsprotokolle über einen kurzen Zeitraum geschrieben werden, verringert sich unter Umständen die Möglichkeit, dass das übliche Ernährungsverhalten abgebildet wird. Sollen die Protokolle über einen längeren Zeitraum geführt werden, erhöht sich das Risiko mangelnder Compliance.

Food frequency-Erhebungen sind eine Möglichkeit, das Ernährungsverhalten über lange Zeiträume retrospektiv zu erfassen. Dabei werden konkret Fragen zur Verzehrshäufigkeit einzelner Lebensmittelgruppen gestellt. Dieses Instrument ist nicht detailliert genug, um die in dieser Studie erwarteten Änderungen des Ernährungsverhaltens zu erfassen.

2.5.1 Ernährungsprotokoll

Bei den zur Verfügung stehenden Erhebungsmethoden ist das Ernährungsprotokoll am besten geeignet für den Zweck dieser Studie. In der Genauigkeit wird zwischen einem Schätz- und einem Wiegeprotokoll unterschieden. Primär ist das Wiegeprotokoll genauer, allerdings für den Probanden auch erheblich aufwändiger. Mit höherem Aufwand steigt auch die Gefahr, dass die Compliance nachlässt. Zudem ist eine größere Verzerrung des Essverhaltens zu erwarten. Die Tatsache, dass alles, was gegessen wird, vorher gewogen werden muss, kann dazu führen, dass bewusst Lebensmittel nicht

verzehrt werden. Damit gibt das Protokoll nur noch im geringeren Umfang das typische Essverhalten wieder.

Je länger der Zeitraum, über den das Essverhalten protokolliert wird, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, dass es repräsentativ für das momentane Essverhalten ist. Allerdings ist auch beim Schätzprotokoll anzunehmen, dass die Compliance über die Zeit nachlässt. Soll also ein zu langer Zeitraum protokolliert werden, sinkt die Verlässlichkeit der Daten wieder. Die Erhebungsmethode sollte abbilden, dass sich bei vielen Menschen das Ernährungsverhalten von Arbeitstagen (meist Montag bis Freitag) und Nicht-Arbeitstagen (z.B. Wochenende) unterscheidet.

Diese Überlegungen haben dazu geführt, dass in dieser Studie das Ernährungsverhalten durch Schätzprotokolle über drei Tage (zwei Wochentage, ein Wochenendtag) zu verschiedenen Zeitpunkten erhoben wurde. Die Erhebungszeitpunkte waren Woche 1, 2, 4, 8, 12 und 24. Im zweiten Durchgang wurden zusätzlich Protokolle in den Wochen 0 und 36 erhoben. Vor Einschluss der Studie wurde in Woche 0 ein Protokoll erhoben, um das Essverhalten vor Intervention im Sinne einer Ausgangssituation zu ermitteln. Das Protokoll in Woche 36 gibt die Dauer der Intervention über einen längeren Zeitraum im zweiten Durchgang wieder.

Das Protokoll ist im Anhang 8.5 auf Seite 113.

Die Auswertung der Ernährungsprotokolle erfolgte mit EBISpro für Windows 2011, einer Software zur Bestimmung der Nährstoffzusammensetzung von Lebensmitteln. EBISpro wurde von der Universität Hohenheim entwickelt und verwendet als Grundlage für die Zusammensetzung der Lebensmittel den Bundeslebensmittelschlüssel (BLS).

2.5.2 Sättigungsskala

Wichtiger Faktor für den langfristigen Erfolg von Reduktionsdiäten ist das Sättigungsgefühl. Wenn sich der Übergewichtige ständig hungrig fühlt, wird er es nicht dauerhaft durchhalten, weniger Kalorien zu verzehren als zu verbrauchen. Die durchgeführte Studie bietet die Möglichkeit zu untersuchen, ob die Sättigung unter Gabe von Alpha-Liponsäure und Coenzym Q10 besser ist als unter Placebo-Gabe.

Die Sättigung wurde anhand von vier verschiedenen Fragen mittels Analogskala gemessen. Zudem wurden von den Probanden zu verschiedenen Zeitpunkten der Studie 3-Tage-Ernährungsprotokolle geführt, um die Sättigung im Verhältnis zur Nahrungsaufnahme beurteilen zu können.

Um die Sättigung zu bestimmen, wurde eine visuelle Analogskala benutzt [Flint A et al; 2000]. Die Probanden schätzen so ihren Hunger bzw. ihre Sättigung zur Hauptmahlzeit an denen von ihnen protokollierten Tagen ein. Die Analogskala hatte eine Länge von 10 cm, die für die Auswertung in mm eingeteilt wurde. So waren für die Antworten die Werte 0 bis 100 möglich.

Folgende vier Fragen wurden gestellt:

Direkt vor der Hauptmahlzeit:

1. Wie hungrig fühlen Sie sich?

(0=ich habe keinen Hunger, 100=ich habe mich noch nie so hungrig gefühlt)

Direkt nach der Hauptmahlzeit:

2. Wie satt fühlen Sie sich?

(0=ich bin völlig ausgehungert, 100=ich kann keinen Bissen mehr essen)

3. Wie voll fühlen Sie sich?

(0=nicht sehr voll, 100=absolut voll)

4. Wie viel könnten Sie schätzungsweise noch essen?

(0=nichts mehr, 100=noch viel)

Der Sättigungsfragebogen ist im Anhang 8.6 auf Seite 114 zu finden.

2.5.3 Abschätzung des Energieverbrauchs und Berechnung der Ernährungsempfehlungen

Um eine Gewichtsabnahme zu erreichen, ist es grundsätzlich wichtig, weniger Energie aufzunehmen als zu verbrauchen. Damit die Probanden das umsetzen können, ist es wichtig, den individuellen Energieverbrauch abzuschätzen. Die Berechnung des Grundumsatzes (GU) erfolgte in der Studie nach der Formel von Harris-Benedict [Harris JA et al; 1918]:

Männer:

$$GU = 66 + (13,7 * \text{Körpergewicht [kg]}) + (5 * \text{Körpergröße [cm]}) - (6,8 * \text{Alter [Jahre]})$$

Frauen

$$GU = 665 + (9,6 * \text{Körpergewicht [kg]}) + (1,8 * \text{Körpergröße [cm]}) - (4,7 * \text{Alter [Jahre]})$$

Abbildung 10 Formeln zur Berechnung des Grundumsatzes nach Harris-Benedict

Der Grundumsatz wurde je nach körperlicher Betätigung in Beruf und Freizeit mit einem der folgenden Aktivitätsfaktoren multipliziert:

Intensität der Aktivität	Aktivitätsfaktor
sehr leicht	1,2
normale Aktivität	1,3
mäßig aktiv	1,4
aktiv	1,6
sehr aktiv	1,9

Von dem aus Grundumsatz und Aktivitätsfaktor errechneten täglichen Energiebedarf wurden 500 kcal abgezogen und diese Zahl als Empfehlung für die tägliche

Energieaufnahme in der Beratung verwendet. Um einen Nährstoffmangel zu vermeiden, wurde allerdings eine Mindestaufnahme von 1.500 kcal empfohlen.

2.6 Kontrollparameter

2.6.1 Blut

Zu Beginn der Studie und am Ende der Studie (nach 12 Wochen) ist eine Routineblutabnahme vorgesehen. Diese beinhaltet ein kleines Blutbild, Harnsäure, Kreatinin, Cholesterin, Triglyceride, GOT, GPT, γ -GT, Laktatdehydrogenase, Insulin und die Nüchternblutzuckerkonzentration. Hierfür werden zu beiden Zeitpunkten 9 ml Blut in EDTA- und Serum-Gel-Monovetten der Firma Sarstedt nach den üblichen Standards abgenommen. Die Entnahme der Blutproben findet nach einer 12-stündigen Nahrungskarenz statt.

2.6.2 Orale Glukose-Toleranztest (oGTT)

Es wird ein oraler Glukose-Toleranztest (oGTT) durchgeführt. Für diesen Test werden nach der Nüchternblutabnahme vom Probanden 75 g Glukose gelöst in 300 ml Wasser getrunken. Nach 60 und 120 Minuten erfolgen erneut Blutentnahmen und Bestimmungen der Blutzucker- und Insulinkonzentration. Gegenüber der alleinigen Bestimmung des Nüchternblutzuckers bietet diese Untersuchung den Vorteil, dass die Glukosewirkung auf den Stoffwechsel untersucht werden kann. Neben der Blutzuckerkonzentration wurde bei der Studie außerdem die Plasma-Insulinkonzentration zu den verschiedenen Zeitpunkten bestimmt.

Die Bestimmungen erfolgten im Prüfzentrum (ENDOKRINOLOGIKUM Berlin) unter der Leitung des Prüfarztes Herrn PD Dr. Sven Diederich.

2.6.3 Blutdruck, Herzfrequenz

Im ersten Studiendurchgang wurden der Blutdruck und die Herzfrequenz jeweils zu den Zeitpunkten der Blutentnahmen mitbestimmt. Um ausschließen zu können, dass es unerwünschte Wirkungen des Prüfpräparats auf Blutdruck und Herzfrequenz gibt, wurden beide Werte im zweiten Durchgang zu jedem Kontrolltermin bestimmt.

2.7 Statistik

Für die Datenverarbeitung, die statistische Analyse und grafische Darstellung der Ergebnisse wurde Microsoft[®] Excel[®] in den Versionen 2003 und 2010 verwendet, sowie SPSS[®] Statistics.

Für die statistische Auswertung der Arbeit wurden das arithmetische Mittel (MW) und die Standardabweichung (SD) bestimmt. Sie werden als $MW \pm SD$ angegeben.

Das Vorliegen statistischer Signifikanz wurde mittels t-Test (für abhängige bzw. unabhängige) Stichproben ermittelt. Ein statistisch signifikanter Unterschied liegt bei $p \leq 0,05$ vor.

Werte, die die Nachweisgrenze unterschritten, wurden für die Auswertung belassen und als 0 gesetzt, um auch diese weiter für die Auswertung nutzen zu können.

Fehlende Werte können statistische Größen wie Mittelwert und Standardabweichung beeinflussen. Das vollständige Verzicht auf diese Werte hätte zu starken Verzerrungen führen können. Einzelne fehlende Werte wurden bei der statistischen Auswertung durch Mittelwerte der vorherigen und nachfolgenden Messung ersetzt. Bei Drop Outs wurde der letzte erhobene Wert für die verbleibenden Messzeitpunkte eingesetzt.

3 Ergebnisse

Die Pro Inno-Studie war mit zwei Durchgängen konzipiert. Nach dem ersten Durchgang fand eine Zwischenauswertung statt, um das Studiendesign für den zweiten Studienteil gegebenenfalls anpassen zu können. Die Unterschiede der beiden Durchgänge sind in Kapitel 2.1.5 (Seite 32) beschrieben.

Wegen Veränderungen im zweiten Durchgang und Unterschieden im Körpergewicht zwischen Verum- und Placebogruppe des ersten Durchgangs werden die Ergebnisse der beiden Studienteile getrennt voneinander dargestellt.

3.1 Ausgangskohorten

3.1.1 Kohorte 2009

Die Kohorte des ersten Durchgangs stellte sich in Woche 0 wie folgt dar:

Kohorte 2009	Alter [Jahre]	Gewicht [kg]	BMI [kg/m ²]	Zellanteil [%]	Taille [cm]	Hüfte [cm]
MW	41,3	86,2	31	50,8	92,2	113,4
SD	13,4	12,4	2,7	2,6	9,1	7,8
Min	20	70	26,1	45,5	75	99
Max	63	112,1	37,2	54,4	114	128

Tabelle 3 Kohorte 2009 Woche 0, n=22

In Tabelle 4 und Tabelle 5 sind die Verum- und Placebokohorte dargestellt.

2009 -Verum	Alter [Jahre]	Gewicht [kg]	BMI [kg/m ²]	Zellanteil [%]	Taille [cm]	Hüfte [cm]
MW	43	80,1	30,1	50,6	88,0	111,6
SD	13	8,5	2,0	2,3	5,4	7,0
Min	20	70,0	33,9	45,5	75	99
Max	63	95,6	26,1	56,7	95	127

Tabelle 4 Verum 2009 Woche 0, n=11

2009 -Placebo	Alter [Jahre]	Gewicht [kg]	BMI [kg/m ²]	Zellanteil [%]	Taille [cm]	Hüfte [cm]
MW	40	91,3	31,7	51,3	95,4	114,6
SD	14	13,2	3,0	2,7	10,4	8,2
Min	20	70,8	27,7	45,5	81	105
Max	63	112,1	37,2	54,4	114	128

Tabelle 5 Placebo 2009 Woche 0, n=11

In Tabelle 6 sind die Verum- und Placebokohorte im Vergleich dargestellt. Das arithmetische Mittel des Körpergewichts ist in beiden Kohorten signifikant voneinander verschieden ($p < 0,05$). Die Probanden der Placebogruppe sind im Mittel 11,2 kg schwerer als die der Verumgruppe. Auch der Taillenumfang unterschied sich bei beiden Gruppen. Dies war jedoch knapp nicht signifikant ($p = 0,059$). Alle anderen dargestellten Parameter unterschieden sich nicht signifikant voneinander.

2009	Verum		Placebo		Signifikanz p
	MW	SD	MW	SD	
Alter [Jahre]	43	13	40	14	0,686
Gewicht [kg]	80,1	8,5	91,3	13,2	0,034*
BMI [kg/m ²]	30,1	2	31,7	3,0	0,179
Zellanteil [%]	51	2	51	3	0,522
Taille [cm]	88	5	95	10	0,059
Hüfte [cm]	112	7	115	8	0,390

Tabelle 6 Vergleich der Verum- und Placebokohorte in Woche 0; jeweils n=11; * $p < 0,05$

Die Randomisierung hat ergeben, dass die drei rekrutierten Männer alle in der Placebogruppe waren. Deswegen ist die Placebogruppe in Tabelle 7 und Tabelle 8 nach Frauen und Männer aufgeteilt dargestellt.

2009 - Placebo Männer	Alter [Jahre]	Gewicht [kg]	BMI [kg/m ²]	Zellanteil [%]	Taille [cm]	Hüfte [cm]
MW	48	102,7	33,1	53,0	108	112
SD	8	6,7	1,2	2,0	4	4
Min	39	97,6	31,7	50,2	105	108
Max	58	112,1	34,6	54,4	114	118

Tabelle 7 Placebo 2009 Männer, Woche 0, n=3

2009 - Placebo Frauen	Alter [Jahre]	Gewicht [kg]	BMI [kg/m ²]	Zellanteil [%]	Taille [cm]	Hüfte [cm]
MW	37	87,1	31,1	50,7	91	116
SD	15	12,5	3,3	2,7	7	9
Min	20	70,8	27,7	45,5	81	105
Max	63	112,1	37,2	54,4	114	128

Tabelle 8 Placebo 2009 Frauen Woche 0, n=8

In Tabelle 9 sind die Unterschiede zwischen Männern und Frauen dargestellt. Sie unterscheiden sich in einigen Parametern deutlich voneinander. Diese Unterschiede werden aber aufgrund der geringen Anzahl der Männer nicht signifikant. Allein der Taillenumfang ist bei den Frauen signifikant geringer als bei den Männern ($p < 0,01$).

2009 Placebo	Männer, n=3		Frauen, n=8		Signifikanz p
	MW	SD	MW	SD	
Alter [Jahre]	48	8	37	15	0,317
Gewicht [kg]	102,2	6,7	87,1	12,5	0,097
BMI [kg/m ²]	33,1	1,2	31,1	3,3	0,377
Zellanteil [%]	53	2	50,7	2,7	0,247
Taille [cm]	108	4	91	7	0,006**
Hüfte [cm]	112	4	116	9	0,587

Tabelle 9 Placebo 2009 - Vergleich Männer versus Frauen Woche 0; ** $p < 0,01$

3.1.2 Kohorte 2010

In Tabelle 10 ist die Gesamtkohorte des zweiten Durchgangs dargestellt.

2010 - Kohorte	Alter [Jahre]	Gewicht [kg]	BMI [kg/m ²]	Zellanteil [%]	Taille [cm]	Hüfte [cm]
MW	44,2	89,6	32,1	50	98	113,2
SD	9,2	11,6	3,6	2,4	11,9	10,6
Min	24	74,4	26,8	45,2	71	94
Max	61	109,9	39,9	54,8	130	135

Tabelle 10 Gesamtkohorte 2010 Woche 0, n=22

Die Kohorte, in Verum- und Placebogruppe unterteilt, ist in Tabelle 11 und Tabelle 12 zu sehen.

2010 - Verum	Alter [Jahre]	Gewicht [kg]	BMI [kg/m ²]	Zellanteil [%]	Taille [cm]	Hüfte [cm]
MW	46,7	90,8	32,6	49,7	99,3	114,2
SD	8,8	11,5	3,4	2,3	6	9,6
Min	27	76,7	27,7	45,2	89	103
Max	61	106,2	38,3	53,3	110	135

Tabelle 11 Verum 2010 Woche 0, n=11

2010 - Placebo	Alter [Jahre]	Gewicht [kg]	BMI [kg/m ²]	Zellanteil [%]	Taille [cm]	Hüfte [cm]
MW	41,7	88,3	31,7	50,2	96,7	112,3
SD	8,8	11,4	3,7	2,4	15,7	11,5
Min	32	74,4	26,8	46,9	71	94
Max	56	109,9	39,9	54,8	130	132

Tabelle 12 Placebo 2010 Woche 0, n=11

In Tabelle 13 werden Verum- und Placebogruppe miteinander verglichen. Bei keinem der erhobenen Parameter gibt es einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

2010	Verum		Placebo		Signifikanz p
	MW	SD	MW	SD	
Alter [Jahre]	46,7	8,8	41,7	8,8	0,219
Gewicht [kg]	90,8	11,5	88,3	11,4	0,622
BMI [kg/m ²]	32,6	3,4	31,7	3,7	0,614
Zellanteil [%]	49,7	2,3	3,7	2,4	0,670
Taille [cm]	99,3	6,0	96,7	15,7	0,637
Hüfte [cm]	114,2	9,6	112,3	11,5	0,692

Tabelle 13 2010 - Vergleich der Verum- und Placebokohorte in Woche 0; jeweils n=11

3.2 Drop Outs

3.2.1 Drop Outs bis Woche 6

In den Bestimmungen zur Studiendurchführung wurde festgelegt, dass Probanden, die die Studie bis zu Woche 6 abbrechen, ersetzt werden. Diese Drop-outs fließen nicht in die Auswertung ein. Eine Befragung der Probanden nach den Gründen der Beendigung der Studie ergab folgende Ergebnisse:

Studienjahr	Begründung	Anzahl der Nennungen
2009	Zeitaufwand zu groß	2
	Berufliche Belastung	1
	Wegzug ins Ausland	1
	Entwicklung eines Hautausschlages	1
2010	Erschien nicht zu Woche 1, war telefonisch nicht erreichbar	1
	nicht einstellbarer Bluthochdruck	1
	Neudiagnose einer Soja-Allergie (Trägersubstanz der Präparate)	1

Tabelle 14 Häufigkeit der Gründe, die von Studienteilnehmern bezüglich des Studienabbruchs bis Woche 6 genannt wurden

Die Probandin mit dem nicht einstellbaren Blutdruck hatte diese Schwierigkeiten schon vor der Teilnahme an der Studie. Die Teilnehmerin mit Hautausschlag war der Placebogruppe zugeordnet.

3.2.2 Drop Outs nach Woche 6

Auch nach der Woche 6 gab es Probanden, die die Studie abbrachen. Wenn ein Proband nicht zum vereinbarten Termin erschien, wurde versucht, diesen telefonisch oder per E-Mail zu erreichen. In Tabelle 15 ist aufgeführt, wie viele der Teilnehmer bis zu welchem Zeitpunkt der Studie teilgenommen haben.

	Woche 0	Woche 6	Woche 12	Woche 24	Woche 36
2009	22	22	20	18	*
2010	22	22	20	17	14*
Vollender gesamt	44	44	40	35	14*
Abbrecher gesamt		0	4	9	8*
Anteil an der Ausgangsgesamtheit	100 %	100 %	91 %	80 %	64 %

Tabelle 15 Übersicht über die Abbrecher und Vollender der Studie;
* im ersten Durchgang war die Studiendauer inkl. Follow-Up auf 24 Wochen festgelegt. In Woche 36 gibt es ausschließlich Daten aus dem zweiten Durchgang.

Wenn ein Teilnehmer trotz Nachfrage nicht zur weiteren Studienteilnahme bereit war, wurde nach den Gründen befragt. Diese sind in Tabelle 16 aufgeführt.

Studienjahr	Begründung	Anzahl der Nennungen
2009	zeitliche Belastung, Kind im Krankenhaus	1
	mit Ergebnis unzufrieden	1
2010	Zeitmangel (Diplomphase Studium)	1
	Tod des Ehemanns	1
	Verweigerung des zweiten oGTT und der Untersuchung in Woche 12	1
	Verweigerung des dritten oGTT und der Untersuchung in Woche 24	1
	Verweigerung des dritten oGTT in Woche 24	1
	zur Untersuchung in Woche 24 nicht mehr erreichbar	1

Tabelle 16 Häufigkeit der Gründe, die von Studienteilnehmern bezüglich des Studienabbruchs nach Woche 6 genannt wurden

Im Jahr 2009 sind von den verbliebenen 20 Teilnehmern 18 zum Follow-Up-Termin in Woche 24 erschienen. Das entspricht einer Rate von 82 %.

Im Jahr 2010 schlossen insgesamt 17 der 22 rekrutierten und nachrekrutierten Probanden die Studie nach der 24. Woche ab. Von diesen 17 Teilnehmern sind 14 zum Follow-Up-Termin (Woche 36) gekommen. Dies entspricht einer Rate von 64 %.

Bei keinem der in Woche 0 erhobenen Parameter gab es signifikante Unterschiede zwischen der Gruppe der Studienabbrecher und denjenigen Probanden, die die Studie beendet haben (Auswahl im Anhang, siehe Kapitel 8.3, Seite 111).

3.3 Körpergewicht

3.3.1 Teil 1 – Jahr 2009

Im ersten Durchgang unterscheiden sich die beiden Gruppen hinsichtlich ihrer Gewichtsabnahme signifikant voneinander (siehe Abbildung 11). Die Placebogruppe reduzierte ihr Gewicht in den ersten zwölf Wochen um durchschnittlich 0,094 kg pro Woche. Dies unterscheidet sich nicht signifikant von null. Die durchschnittliche wöchentliche Gewichtsabnahme in der Verumgruppe betrug 0,220 kg. Diese Reduktion ist signifikant ($p < 0,05$).

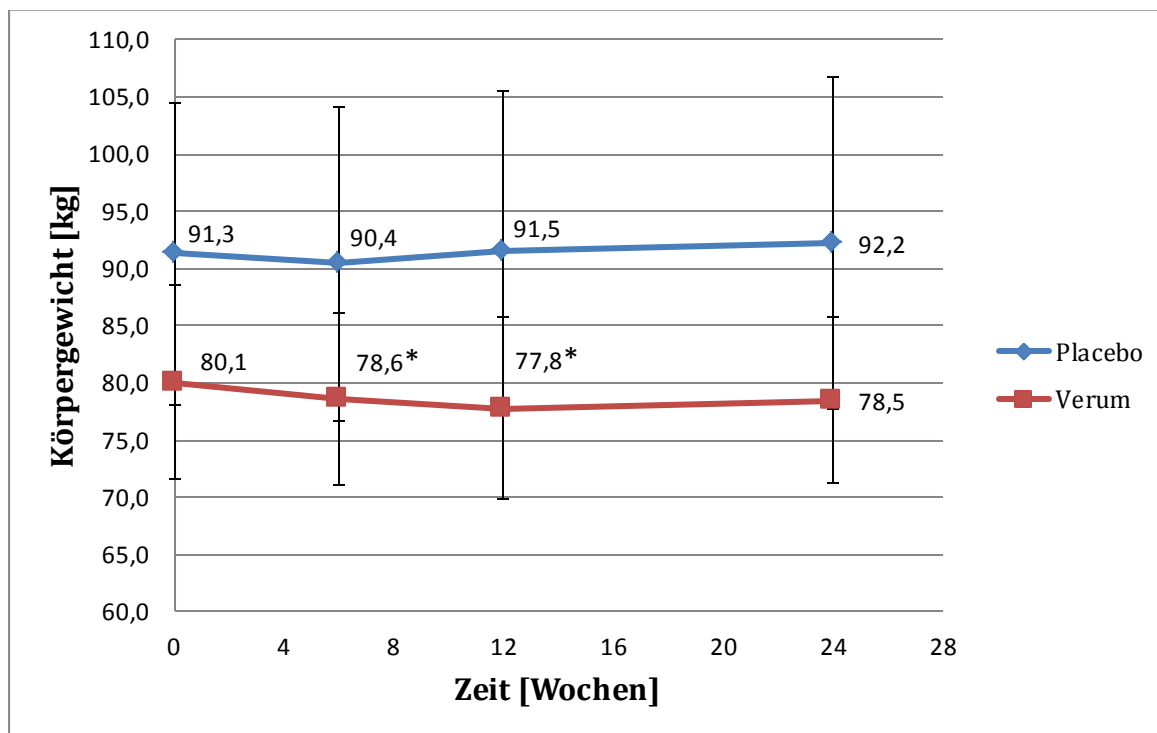


Abbildung 11 Entwicklung des Körpergewichts 2009; arithmetisches Mittel und Standardabweichung; Verum: n=11, Placebo: n=11; Wert von dem in Woche 0 verschieden; * p<0,05

3.3.2 Teil 2 – Jahr 2010

Im zweiten Durchgang gab es eine signifikante Gewichtsreduktion in den ersten 24 Wochen in beiden Gruppen. Es gab allerdings keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der Gewichtsentwicklung. In der Placebogruppe unterschied sich das Körpergewicht in Woche 36 auch signifikant von dem in Woche 0. In der Verumgruppe hingegen war das Gewicht in Woche 36 nicht von dem in Woche 0 verschieden.

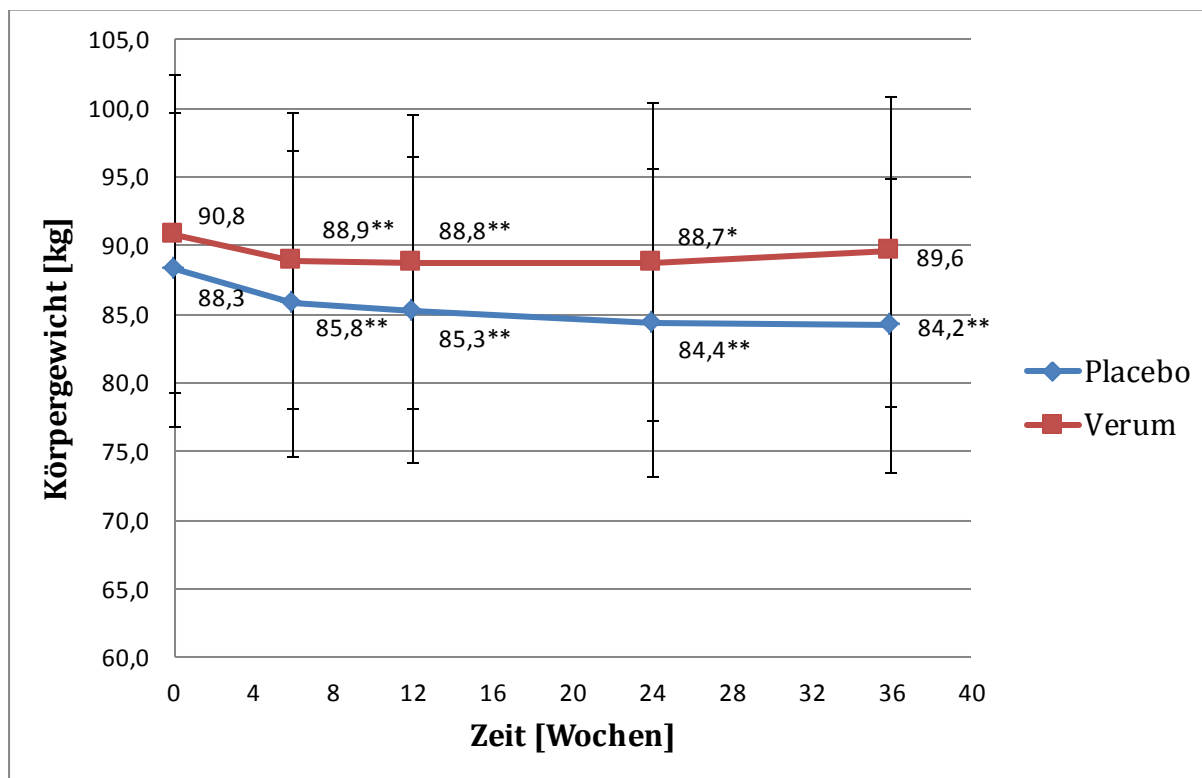


Abbildung 12 Entwicklung des Körpergewichts 2010; arithmetisches Mittel und Standardabweichung; Verum: n=11, Placebo: n=11; Wert von dem in Woche 0 verschieden; * p<0,05, ** p<0,01

3.4 BMI

Es ist davon auszugehen, dass sich im Zeitraum der Studie bei ausgewachsenen Probanden deren Körpergröße nicht ändert. Somit ist der BMI als Quotient aus Körpergewicht und dem Quadrat der Körpergröße nur vom Körpergewicht abhängig. Veränderungen des BMI verlaufen somit parallel zum Körpergewicht.

3.4.1 Teil 1 – Jahr 2009

Im Jahr 2009 gab es bezogen auf den BMI keine signifikanten Unterschiede zwischen der Verum- und Placebogruppe (siehe Tabelle 17). Die Veränderungen des BMI in der Verumgruppe sind jedoch zwischen Woche 0 und Woche 12 signifikant (p=0,049). Vergleicht man den Ausgangs-BMI mit dem zum Follow Up-Termin in Woche 24 so ist der Unterschied in der Verumgruppe nicht mehr signifikant (p=0,071). In der Placebogruppe gibt es im Vergleich zwischen Woche 0 und 24 keine signifikanten Änderungen (p=0,614). Zwischen Woche 6 und Woche 12 sind die Veränderungen des BMI nicht mehr signifikant (Verumgruppe: p=0,095; Placebogruppe: p=0,611). Auch von Woche 12 bis Woche 24 sind keine signifikanten Veränderungen zu beobachten (Verumgruppe: p=0,196; Placebogruppe: p=0,785).

BMI in kg/m ²	Verum		Placebo		Signifikanz p
	MW	SD	MW	SD	
Woche 0	30,1	2,0	31,7	3,0	0,179
Woche 6	29,6	2,4	31,3	3,2	0,184
Woche 12	29,2	2,8	31,5	3,3	0,133
Woche 24	29,3	2,7	31,8	3,5	0,119

Tabelle 17 Entwicklung des BMI, 2009; arithmetisches Mittel und Standardabweichung; Verum: n=11, Placebo: n=11

3.4.2 Teil 2 - Jahr 2010

Tabelle 18 zeigt die Entwicklung des BMI im zweiten Durchgang. Zwischen Verum- und Placebogruppe gab es zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede.

BMI in kg/m ²	Verum		Placebo		Signifikanz p
	MW	SD	MW	SD	
Woche 0	32,6	3,4	31,8	3,7	0,614
Woche 6	31,8	3,3	30,9	3,7	0,522
Woche 12	31,9	3,4	30,7	3,7	0,464
Woche 24	31,7	3,8	30,3	3,8	0,376
Woche 36	32,1	3,7	30,3	3,6	0,259

Tabelle 18 Entwicklung des BMI, 2010 ; arithmetisches Mittel und Standardabweichung; Verum: n=11, Placebo: n=11

In Tabelle 19 sind die Veränderungen des BMI in beiden Gruppen signifikant. In der Verumgruppe unterschied sich der BMI im Interventionszeitraum bis Woche 24 immer signifikant vom Ausgangs-BMI in Woche 0. Zum Follow-Up-Termin in Woche 36 war der BMI wieder angestiegen, so dass der Unterschied zu Woche 0 nicht mehr signifikant war.

Signifikanz p	Verum	Placebo
Woche 6 zu Woche 0	0,003	0,002
Woche 12 zu Woche 0	0,005	0,002
Woche 24 zu Woche 12	0,023	0,005
Woche 36 zu Woche 24	0,078	0,751
Woche 36 zu Woche 0	0,319	0,006

Tabelle 19 Signifikanz p der Veränderungen des BMI zu verschiedenen Zeitpunkten der Studie, 2010; Verum: n=11, Placebo: n=11

In der Placebogruppe gab es bis Woche 12 eine signifikante Reduktion des BMI bezogen auf den Ausgangswert in Woche 0 ($p < 0,01$). Zwischen den Wochen 12 und 24 gab es eine weitere signifikante Reduktion ($p < 0,01$). Der BMI zum Follow-Up-Termin unterschied sich nicht signifikant von dem in Woche 24 am Ende der Supplementeinnahme ($p = 0,751$), bezogen auf den BMI in Woche 0 war der BMI in Woche 36 signifikant gesunken ($p < 0,01$).

3.5 Tailen-und Hüftumfang

Abbildung 13 und Abbildung 14 zeigen die Entwicklungen der Tailen- und Hüftumfänge in beiden Durchgängen. Über die Zeit gibt es weder beim Tailen- noch beim Hüftumfang signifikante Änderungen. Die bei der Messung der Tailen- und Hüftumfänge beobachteten Schwankungen sind vermutlich darauf zurückzuführen, dass verschiedene Untersucher die Messungen vorgenommen haben. Die daraus resultierende Varianz ist so groß, dass die Ergebnisse nicht signifikant mit der Entwicklung des Körpergewichts korrelieren.

3.5.1 Teil 1 – Jahr 2009

Im ersten Durchgang (siehe Abbildung 13) erreichen die Unterschiede im Tailenumfang in Woche 3 und 5 zwischen Verum und Placebogruppe Signifikanz. In Woche 3 beträgt der Tailenumfang 97 ± 12 cm in der Placebogruppe und 89 ± 4 cm in der Verumgruppe ($p < 0,05$). Die Werte für Woche 5 sind für die Placebogruppe 97 ± 12 cm und für die Verumgruppe 87 ± 7 cm ($p < 0,05$).

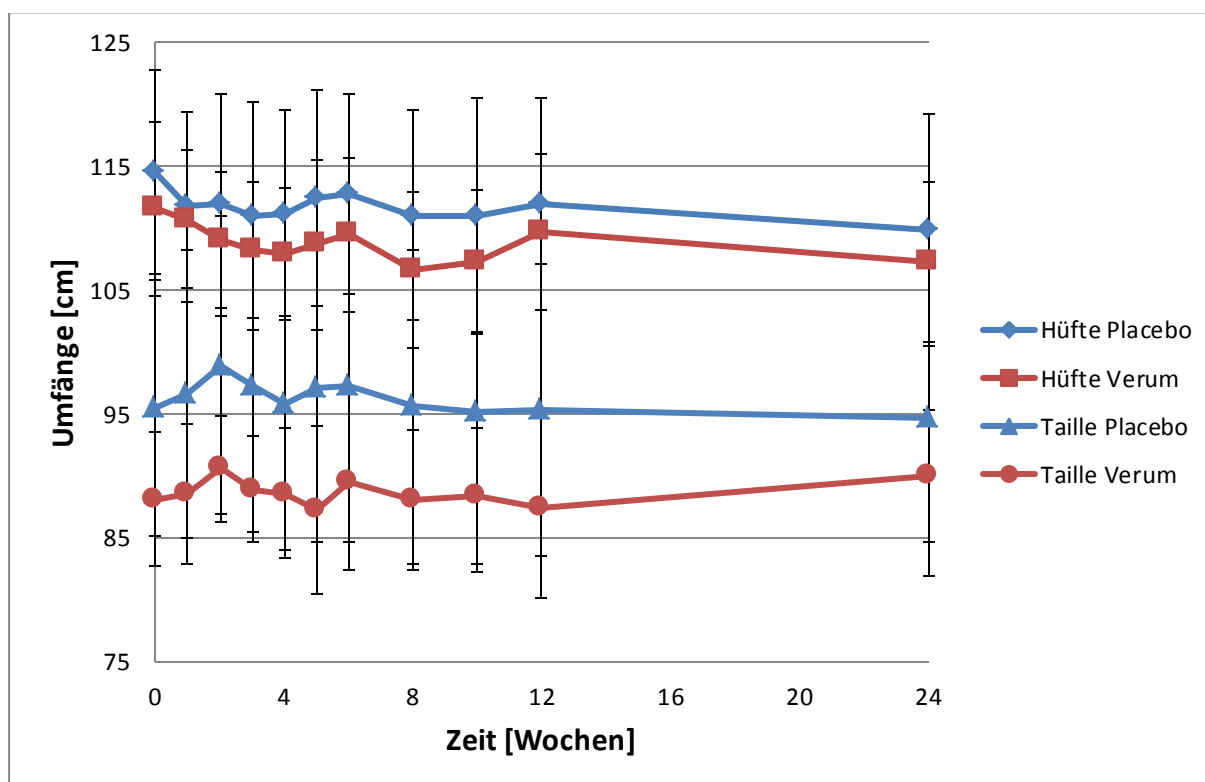


Abbildung 13 Entwicklung Taille- und Hüftumfänge; arithmetisches Mittel und Standardabweichung; 2009; Verum: n=11, Placebo: n=11

3.5.2 Teil 2 – Jahr 2010

In Abbildung 14 sind Taille- und Hüftumfang des zweiten Durchgangs dargestellt. Weder unterschieden sich Tailen- und Hüftumfang zwischen den Gruppen zu irgendeinem Zeitpunkt signifikant voneinander, noch gab es signifikante Veränderungen über die Zeit innerhalb der Gruppen.

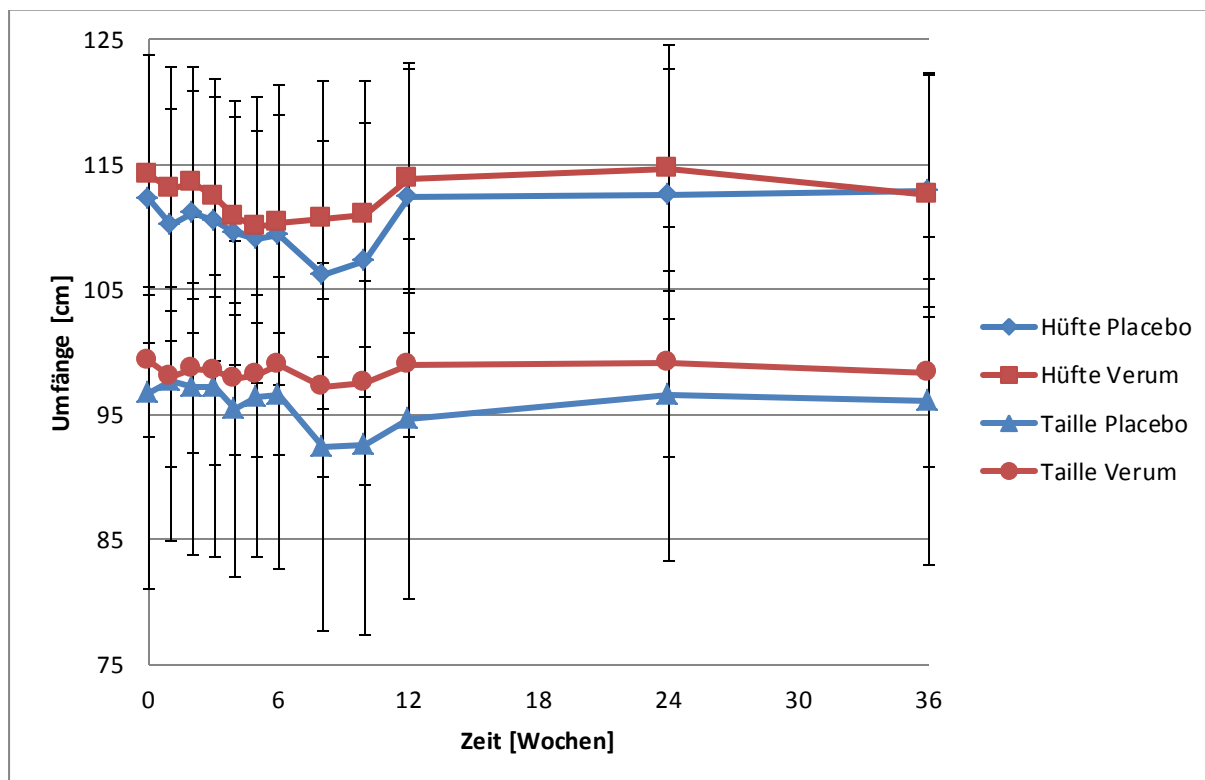


Abbildung 14 Entwicklung Taille- und Hüftumfänge; arithmetisches Mittel und Standardabweichung; 2010; Verum: n=11, Placebo: n=11

3.6 Bestimmung der Körperzusammensetzung (BIA)

Die Abnahme des Körpergewichts kann auf den Verlust von Körperfett, Wasser oder stoffwechselaktiver Zellmasse (Body Cell Mass, BCM) zurückzuführen sein.

Wünschenswert ist insbesondere die Reduktion von Körperfett bei gleichzeitigem Erhalt der BCM. Das kann durch die Messung der Körperzusammensetzung mittels Bioelektrischer Impedanzanalyse (BIA) überprüft werden.

3.6.1 Teil 1 – Jahr 2009

Im Jahr 2009 gab es signifikante Unterschiede zwischen der Verum- und Placebogruppe beim Körperwasser und der Magermasse (siehe Tabelle 20). Bei der Fettmasse gab es diesen Unterschied nicht. In Tabelle 21 ist zu sehen, ist dieser Unterschied auch bei ECM und BCM zu finden.

		Körperwasser [l]			Magermasse [kg]			Fettmasse [kg]		
		Verum	Placebo	p	Verum	Placebo	p	Verum	Placebo	p
Wo 0	MW	35,2	41,8	0,005	48,1	57,1	0,005	32,0	34,2	0,478
	SD	2,5	6,2		3,5	8,5		6,1	7,7	
Wo 6	MW	35,1	40,89	0,014	48	55,7	0,014	30,7	34,7	0,229
	SD	2,7	6,1		3,7	8,3		5,1	8,9	
Wo 12	MW	34,4	41,8	0,005	47,0	57,0	0,005	30,7	34,5	0,310
	SD	2,5	6,4		3,4	8,7		6,0	9,1	
Wo 24	MW	39,1	45,3	0,003	49,3	61,8	0,003	29,2	30,3	0,744
	SD	2,7	7,1		3,7	9,7		4,8	9,1	

Tabelle 20 Vergleich von Körperwasser, Magermasse und Fettmasse, 2009; Verum- und Placebogruppe zu verschiedenen Zeitpunkten; jeweils n=11

Im Verlauf ist die Reduktion des Körperwassers in der Verumgruppe zwischen Woche 0 und Woche 12 signifikant ($p < 0,05$). Die Magermasse reduziert sich parallel dazu im gleichen Zeitraum auch signifikant ($p < 0,05$). Die Reduktion der Fettmasse erreicht zwischen Woche 12 und Woche 24 Signifikanz ($p < 0,01$).

		ECM [kg]			BCM [kg]			Zellanteil [%]		
		Verum	Placebo	p	Verum	Placebo	p	Verum	Placebo	p
Wo 0	MW	23,8	27,8	0,014	24,3	29,3	0,007	50,6	51,3	0,522
	SD	2,3	4,0		1,8	5,0		2,3	2,7	
Wo 6	MW	23,5	26,5	0,045	24,4	29,2	0,014	50,9	52,3	0,266
	SD	2,3	3,8		2,3	5,2		2,9	2,7	
Wo 12	MW	23,5	27,9	0,005	23,6	29,1	0,010	50,1	50,8	0,557
	SD	2,4	3,0		1,9	5,5		2,8	2,1	
Wo 24	MW	24,4	30,5	0,002	24,9	31,4	0,010	50,6	50,5	0,972
	SD	2,8	3,8		1,9	6,2		3,0	2,5	

Tabelle 21 Vergleich von ECM, BCM und Zellanteil, 2009; Verum- und Placebogruppe zu verschiedenen Zeitpunkten; jeweils n=11

Der Anstieg von ECM und BCM in der Verumgruppe zwischen Woche 12 und Woche 24 ist signifikant. Dabei gilt für ECM $p = 0,015$ und für BCM $p < 0,002$. ECM und BCM verändern sich in der Placebogruppe zwischen Woche 12 und 24 signifikant (für ECM $p < 0,001$; für BCM $p < 0,01$). In beiden Gruppen veränderte sich der Zellanteil zu keinem Zeitpunkt signifikant.

3.6.2 Teil 2 - Jahr 2010

Im zweiten Durchgang unterschieden sich die Gruppe zu keinem Zeitpunkt voneinander bei den Parametern der Bioelektrischen Impedanzanalyse (siehe Tabelle 21 und Tabelle 22). Sowohl in der Verum- als auch in der Placebogruppe gab es signifikante Unterschiede bei mehreren Parametern der BIA.

Das Körperwasser unterschied sich in der Verumgruppe zu jedem Zeitpunkt von dem Körperwasser in Woche 0. Für die Wochen 6,12 und 36 war die Erhöhung signifikant (für alle Werte $p < 0,003$). In Woche 24 wurde keine Signifikanz erreicht ($p = 0,109$).

Für die Magermasse der Verumgruppe waren die gleichen Zusammenhänge zu sehen: ein signifikanter Anstieg in den Wochen 6, 12 und 36 verglichen mit Woche 0 ($p < 0,01$ für alle Werte). In Woche 24 war der Unterschied zu Woche 0 nicht signifikant ($p = 0,107$).

Die Körperfettmasse war in der Verumgruppe zu jedem Zeitpunkt signifikant erniedrigt gegenüber dem Ausgangswert ($p < 0,001$ für alle Werte).

		Körperwasser [l]			Magermasse [kg]			Fettmasse [kg]		
		Verum	Placebo	p	Verum	Placebo	p	Verum	Placebo	p
Wo 0	MW	37,8	36,9	0,563	51,7	50,5	0,567	39,2	37,8	0,710
	SD	4,1	2,6		5,6	3,6		6,9	8,9	
Wo 6	MW	39,3	38,6	0,674	53,7	52,8	0,674	35,1	33,0	0,555
	SD	4,3	2,6		5,9	3,6		6,3	9,4	
Wo 12	MW	39,3	37,6	0,317	53,7	51,4	0,318	35,1	33,9	0,724
	SD	4,6	2,3		6,3	3,2		5,7	9,3	
Wo 24	MW	39,0	37,0	0,220	53,3	50,6	0,224	35,2	33,8	0,682
	SD	5,0	2,1		6,8	2,9		6,5	9,5	
Wo 36	MW	40,4	37,8	0,143	55,2	51,7	0,147	34,4	32,5	0,619
	SD	4,7	2,6		6,4	3,6		7,3	9,5	

Tabelle 22 Vergleich von Körperwasser, Magermasse und Fettmasse, 2010; Verum- und Placebogruppe zu verschiedenen Zeitpunkten; jeweils n=11

Für die Placebogruppe waren folgende Veränderungen signifikant: die Erhöhung des Körperwassers war in den Wochen 6 und 12 signifikant von Woche 0 verschieden ($p < 0,001$ für Woche 6 und $p < 0,01$ für Woche 12). In den Wochen 24 und 36 gab es keinen signifikanten Unterschied zum Beginn der Intervention beim Körperwasser. Parallel dazu waren auch die Veränderungen der Magermasse in Woche 6 und 12 signifikant zum Beginn verschieden ($p < 0,001$ für Woche 6 und $p < 0,023$ für Woche 12). Genau wie bei der Verumgruppe war auch bei der Placebogruppe eine signifikante Reduktion der Körperfettmasse zu jedem Zeitpunkt gegenüber dem Ausgangswert in Woche 0 ($p < 0,002$ für Woche 36 $p < 0,001$ für alle anderen).

		ECM [kg]			BCM [kg]			Zellanteil [%]		
		Verum	Placebo	p	Verum	Placebo	p	Verum	Placebo	p
Wo 0	MW	26,0	25,2	0,506	25,7	25,3	0,717	49,7	50,2	0,670
	SD	3,2	2,4		2,9	2,0		2,3	2,4	
Wo 6	MW	26,7	26,6	0,9,7	27,0	26,3	0,579	50,2	49,9	0,833
	SD	2,9	2,9		3,9	1,5		3,5	2,8	
Wo 12	MW	27,4	25,6	0,213	26,3	25,8	0,674	49,0	50,1	0,318
	SD	4,0	1,9		2,9	2,0		2,8	2,1	
Wo 24	MW	27,3	25,5	0,173	26,0	25,1	0,409	48,8	49,5	0,411
	SD	4,0	1,8		3,4	1,5		2,6	1,5	
Wo 36	MW	28,3	26,7	0,271	26,8	25,0	0,143	48,6	48,5	0,838
	SD	3,7	2,6		3,3	2,0		2,8	2,9	

Tabelle 23 Vergleich von ECM, BCM und Zellanteil, 2010; Verum- und Placebogruppe zu verschiedenen Zeitpunkten; jeweils n=11

In der Verumgruppe stieg die ECM in Woche 12 und Woche 24 signifikant gegenüber Woche 0 an ($p < 0,01$ für Woche 12 und $p < 0,05$ für Woche 24). Der Anstieg zwischen Woche 24 und 36 war ebenfalls signifikant ($p < 0,05$). Die BCM in der Verumgruppe erhöhte sich zwischen Woche 0 und Woche 6 signifikant ($p = 0,015$). Die Erhöhung der BCM erreichte zwischen Woche 24 und 36 ebenfalls Signifikanzniveau ($p < 0,05$). Beim Zellanteil war allein der Wert von Woche 36 im Vergleich zum Ausgangswert signifikant erniedrigt ($p < 0,05$).

In der Placebogruppe stiegen ECM und BCM von Woche 0 auf Woche 6 signifikant an ($p = 0,002$ für ECM und $p < 0,05$ für BCM). Die ECM stieg auch zwischen Woche 24 und Woche 36 signifikant an ($p < 0,05$). Dadurch war auch der Anstieg zwischen Woche 0 und Woche 36 signifikant ($p < 0,002$). Die Änderungen des Zellanteils erreichten lediglich beim Vergleich zwischen Woche 0 und 36 Signifikanz ($p < 0,05$).

3.7 Bestimmung von Coenzym Q10 in Plasma und Zelle

Coenzym Q10 wurde während der Studie zu verschiedenen Zeitpunkten in Plasma und Bukkal-Mukosa-Zellen erhoben.

3.7.1 Teil 1 – Jahr 2009

Abbildung 15 zeigt die Veränderungen der Coenzym Q10-Konzentrationen im Plasma im ersten Durchgang. In Woche 0 unterscheidet sich die Plasmakonzentration in beiden Gruppen nicht signifikant voneinander. Während es in der Placebogruppe keine signifikante Änderung der Plasmakonzentration von Coenzym Q10 mit der Zeit gibt, steigt diese in der Verumgruppe signifikant an. Für die Wochen 6 und 12 gilt dabei $p < 0,001$ jeweils im Vergleich zu Woche 0. Der Anstieg der Q10-Plasmakonzentration in der Verumgruppe im Vergleich zur Placebogruppe ist in den Wochen 6 und 12 signifikant (zu jedem Zeitpunkt $p < 0,0001$).

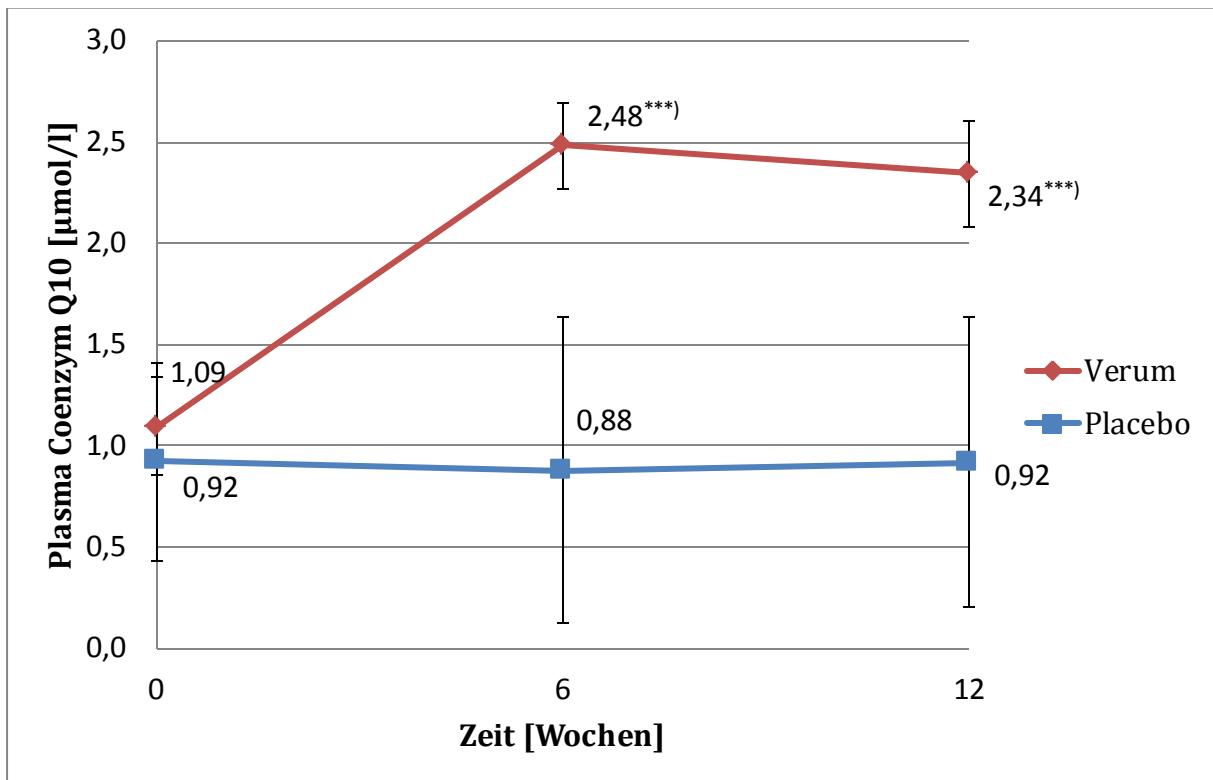


Abbildung 15 Coenzym Q10-Plasmakonzentrationen in Verum- und Placebogruppe, 2009; Woche 0, 6 und 12, jeweils n=11 pro Gruppe; Woche 24: n=11 pro Gruppe; *** p<0,001 im Vergleich zur Placebogruppe

In Abbildung 16 ist der Gehalt an Coenzym Q10 in den Bukkal-Mukosa-Zellen des ersten Durchgangs dargestellt. Weder in der Verum- noch in der Placebogruppe gibt es Veränderungen der Konzentration im zeitlichen Verlauf. In Woche 0 und Woche 12 sind die Werte in der Placebogruppe signifikant größer als in der Verumgruppe (p<0,02 für Woche 0 und p<0,005 für Woche 12).

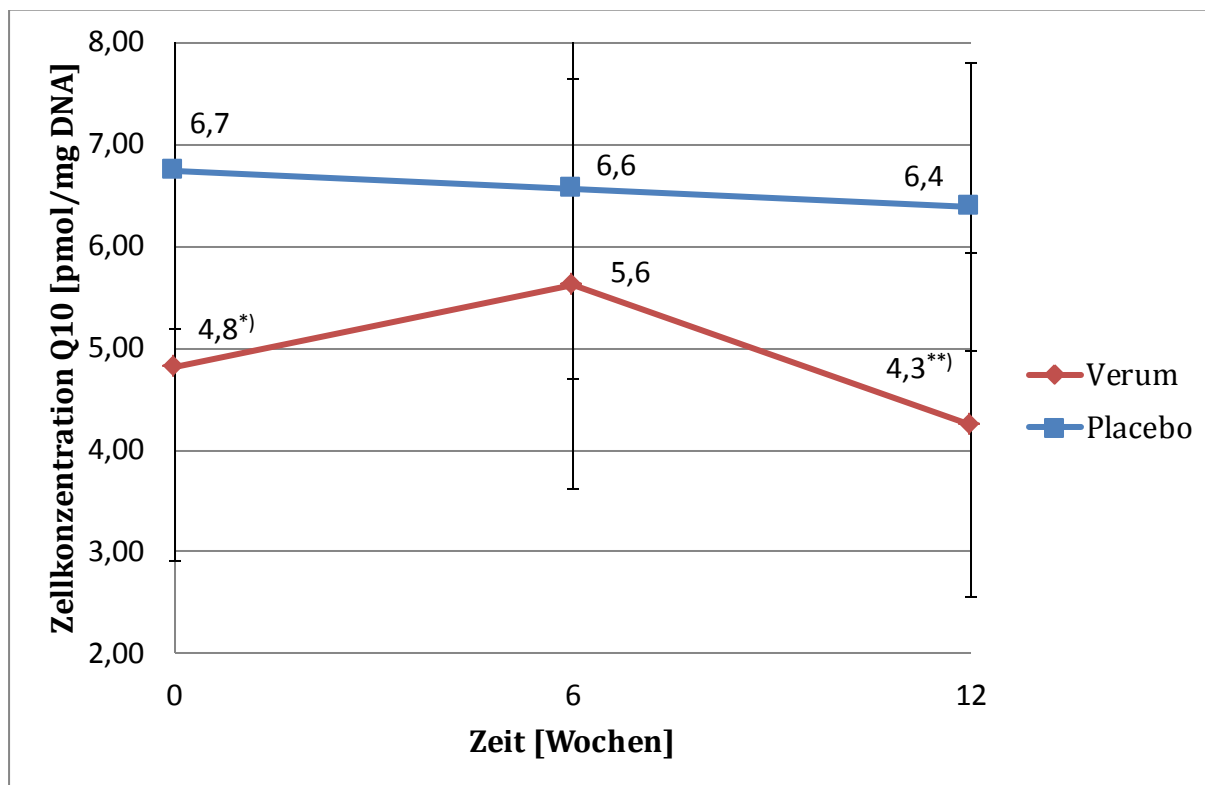


Abbildung 16 Coenzym Q10-Zellkonzentrationen in Verum- und Placebogruppe, 2009; Woche 0, 6 und 12, jeweils n=11 pro Gruppe; * $p < 0,02$ im Vergleich zur Placebogruppe; ** $p < 0,005$

3.7.2 Teil 2 – Jahr 2010

In Abbildung 17 sind die Veränderungen der Coenzym Q10-Konzentrationen im Plasma im zweiten Durchgang dargestellt. In Woche 0 unterscheidet sich die Plasmakonzentration in beiden Gruppen nicht signifikant voneinander. Während es in der Placebogruppe keine signifikante Änderung der Plasmakonzentration von Coenzym Q10 mit der Zeit gibt, steigt diese in der Verumgruppe signifikant an. Für Woche 6 und 12 gilt dabei $p < 0,001$, jeweils im Vergleich zu Woche 0. Der Anstieg der Q10-Plasmakonzentration in der Verumgruppe im Vergleich zur Placebogruppe ist in den Wochen 6 und 12 signifikant (zu jedem Zeitpunkt $p < 0,001$).

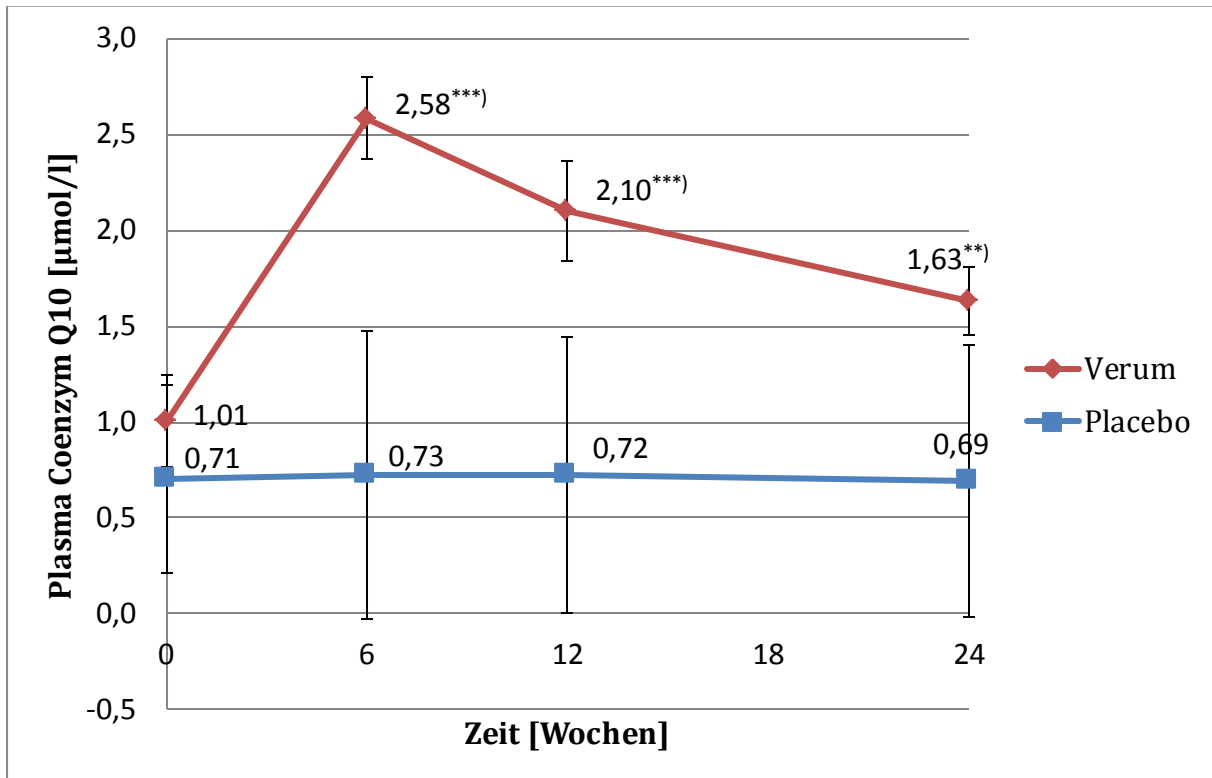


Abbildung 17 Coenzym Q10-Plasmakonzentrationen in Verum- und Placebogruppe, 2010; Woche 0, 6 und 12, jeweils n=11 pro Gruppe; *** p<0,001 im Vergleich zur Placebogruppe; ** p<0,005

Bei der Q10-Konzentration in den Bukkal-Mukosa-Zellen gab es im zweiten Durchgang weder in der Verum- noch in der Placebogruppe signifikante Änderungen. Zu keinem Zeitpunkt sind die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen signifikant (siehe Abbildung 18).

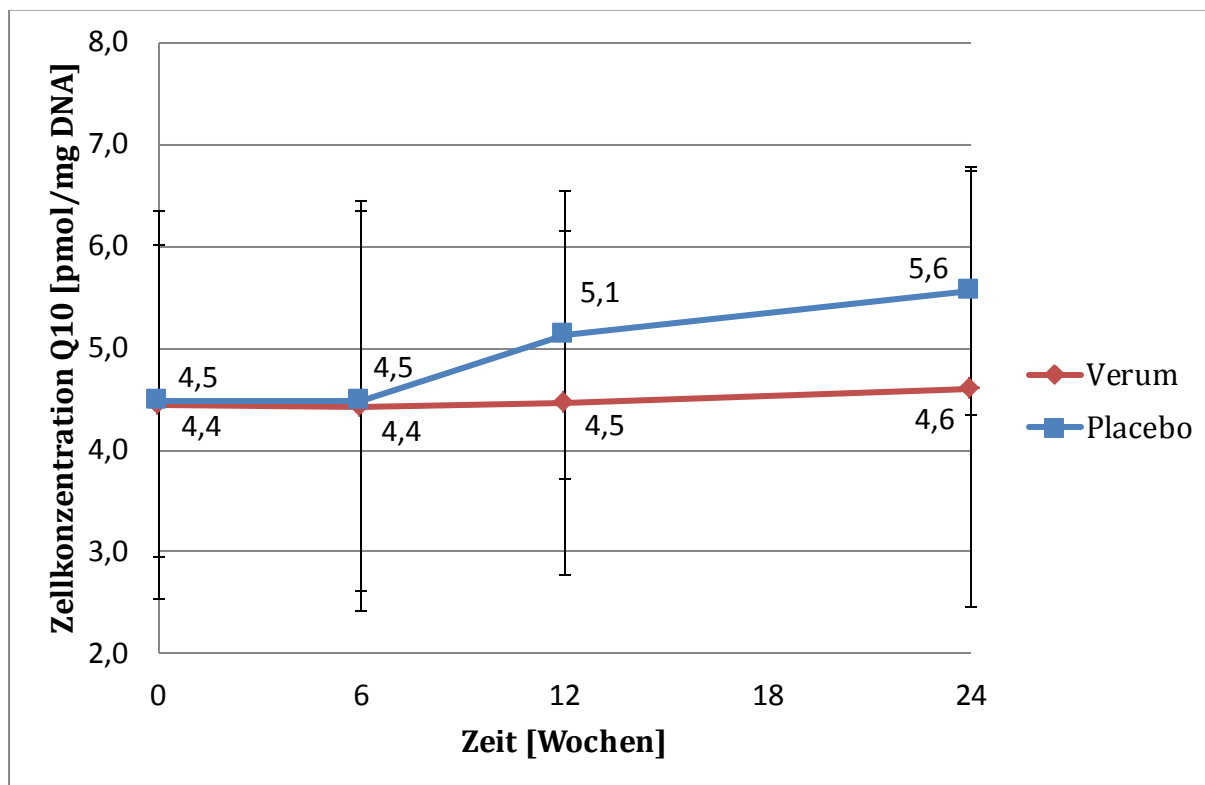


Abbildung 18 Coenzym Q10-Zellkonzentrationen in Verum- und Placebogruppe, 2010; Woche 0, 6, 12 und 24, jeweils n=11 pro Gruppe

3.8 Bestimmung der Alpha-Liponsäure im Plasma

Bei der Planung der Studie wurde die Bestimmung der ALA im EDTA-Plasma vorgesehen. Die Messungen ergaben, dass vor der Intervention die ALA-Werte in allen Proben unter der Nachweisgrenze von 1 µg/l lagen. Bei den Bestimmungen in Woche 6 und Woche 12 wurde lediglich in einem Teil der Proben der Verumgruppe ALA nachgewiesen. In einigen Proben der Verumgruppe sowie in allen Proben der Placebogruppe war ALA nicht nachweisbar (siehe Tabelle 24 und Tabelle 25).

Aufgrund dieser Ergebnisse und aus ökonomischen Gründen wurde im zweiten Studienteil keine Bestimmung der ALA im Plasma durchgeführt (siehe Kapitel 2.1.5, Seite 32).

PrNr	Woche 0	Woche 6	Woche 12
02	< 1	< 1	< 1
07	< 1	< 1	< 1
08	< 1	< 1	< 1
09	< 1	< 1	< 1
11	< 1	< 1	< 1
12	< 1	< 1	< 1
16	< 1	< 1	< 1
18	< 1	< 1	< 1
20	< 1	< 1	
24	< 1	< 1	< 1
25	< 1	< 1	< 1

Tabelle 24
Bestimmung der Alpha-Liponsäure im Plasma [µg/l] - Placebogruppe

PrNr	Woche 0	Woche 6	Woche 12
06	< 1	9	
10	< 1	410	< 1
13	< 1	< 1	< 1
14	< 1	34	4
15	< 1	< 1	< 1
17	< 1	< 1	11
21	< 1	< 1	< 1
22	< 1	< 1	7
23	< 1	2	3
26	< 1	2	< 1
27	< 1	1	< 1

Tabelle 25
Bestimmung der Alpha-Liponsäure im Plasma [µg/l] - Verumgruppe

3.9 Bestimmung der Vitamine in Plasma und Zelle

Zu verschiedenen Zeitpunkten wurden die Vitamine E und C sowie die sekundären Pflanzeninhaltsstoffe β-Carotin und Lycopin sowohl im Plasma als auch in den Zellen der Bukkal-Mukosa zu verschiedenen Zeitpunkten der Studie bestimmt. Dies fand in Woche 0, 6, 12 - im zweiten Durchgang auch Woche 24 parallel zur Bestimmung des Q10 in Plasma und Zelle statt.

3.9.1 Teil 1 - Jahr 2009

Die Plasmakonzentrationen von Vitamin E, β-Carotin und Lycopin veränderten sich im ersten Durchgang über die Zeit weder in Verum- noch in Placebogruppe signifikant, noch unterschieden sich die beiden Gruppen zu irgendeinem Zeitpunkt signifikant voneinander (siehe Tabelle 26 und Tabelle 27).

Nährstoff Referenzbereich	Gruppe	Vitamin C [µmol/l] Norm: 30 - 80 µmol/l			Vitamin E [µmol/l] 15 - 40 µmol/l		
		Verum	Placebo	Signifikanz p	Verum	Placebo	Signifikanz p
Wo 0	MW	72,0	66,8	0,477	29,0	28,4	0,830
	SD	14,0	17,5		4,9	6,4	
Wo 6	MW	54,5	61,0	0,377	27,3	29,6	0,355
	SD	16,8	15,7		4,9	5,9	
Wo 12	MW	66,6	63,2	0,601	29,4	29,2	0,926
	SD	14,9	11,9		4,5	5,9	

Tabelle 26 Plasmakonzentrationen von Vitamin C und E, 2009; arithmetisches Mittel und Standardabweichung; Woche 0, 6 und 12

Bei der Vitamin C-Plasmakonzentration gab es zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede zwischen der Verum- und Placebogruppe (Tabelle 26).

Nährstoff Referenzbereich	β-Carotin [μmol/l] Norm: 0,2 - 1,0 μmol/l			Lycopin [μmol/l] Norm: 0,2 - 0,8 μmol/l			
	Gruppe	Verum	Placebo	Signifikanz p	Verum	Placebo	Signifikanz p
Wo 0	MW	0,67	0,64	0,864	0,57	0,56	0,912
	SD	0,48	0,48		0,23	0,24	
Wo 6	MW	0,64	0,72	0,777	0,52	0,55	0,836
	SD	0,50	0,61		0,29	0,30	
Wo 12	MW	0,67	0,61	0,756	0,57	0,52	0,701
	SD	0,48	0,33		0,20	0,26	

Tabelle 27 Plasmakonzentrationen von β-Carotin und Lycopin, 2009; arithmetisches Mittel und Standardabweichung; Woche 0, 6 und 12: n=22

In Abbildung 19 ist die Vitamin C-Plasmakonzentration dargestellt. Innerhalb der Verumgruppe sank der Wert zwischen Woche 0 und Woche 6 von 72 μmol/l auf 54,5 μmol/l signifikant (p<0,05).

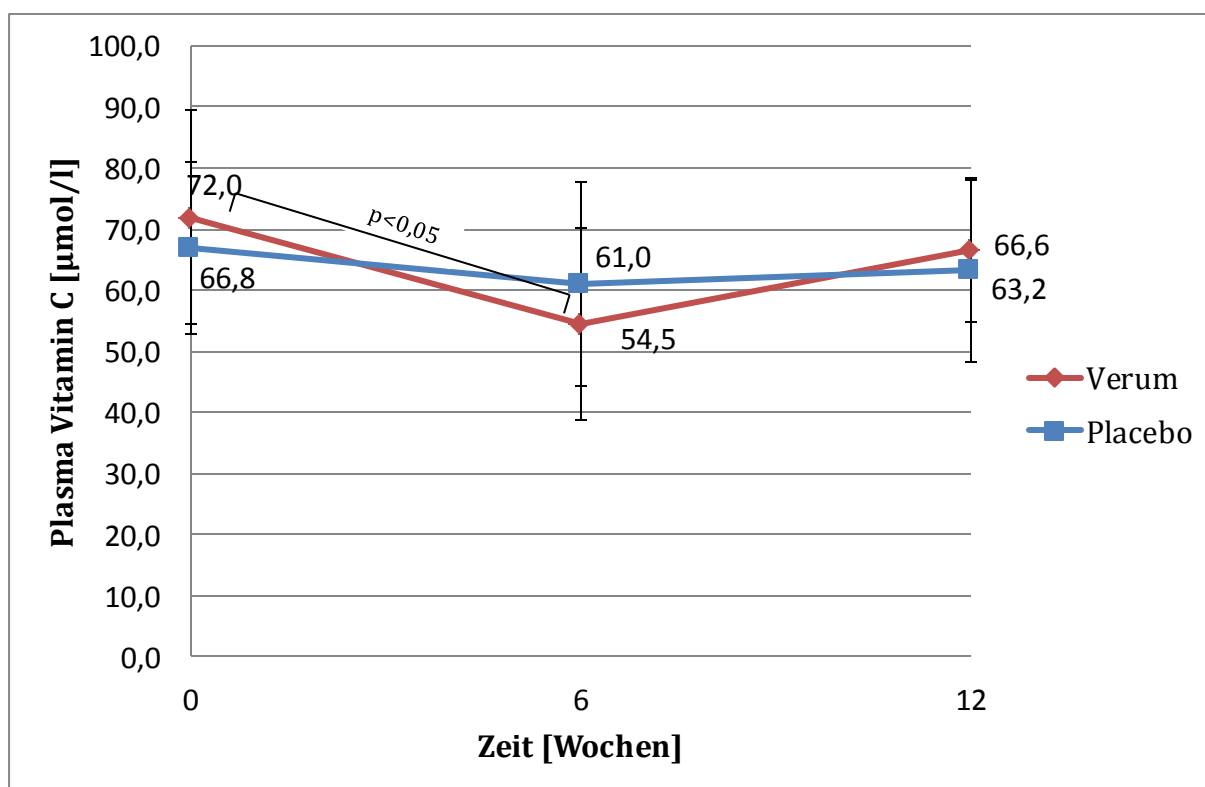


Abbildung 19 Vitamin C-Plasmakonzentrationen in Placebo- und Verumgruppe, 2009; Woche 0, 6 und 12, jeweils n=11 in Verum- und Placebogruppe; * p<0,05

In Tabelle 28 und Tabelle 29 sind Konzentrationen abgebildet, die in den Zellen der Bukkal-Mukosa zu den verschiedenen Zeitpunkten der Studie bestimmt wurden. Es

konnten keine signifikanten Änderungen im Zeitraum der Intervention bei der intra-zellulären Konzentration von Vitamin C oder Vitamin E festgestellt werden.

Nährstoff		Vitamin C [$\mu\text{mol/l}$]			Vitamin E [$\mu\text{mol/l}$]		
Referenzbereich		3,9-11,1 [pmol/mg DNA]			9,5-20,3 [pmol/mg DNA]		
Gruppe		Verum	Placebo	Signifikanz p	Verum	Placebo	Signifikanz p
Wo 0	MW	18,2	8,3	0,049*	12,30	15,69	0,139
	SD	13,7	5,9		5,34	4,21	
Wo 6	MW	15,9	6,8	0,025*	13,44	17,91	0,318
	SD	10,7	4,9		7,77	8,13	
Wo 12	MW	13,3	9,8	0,424	11,87	17,08	0,032*
	SD	11,0	6,3		2,95	6,06	

Tabelle 28 Bukkal-Mukosa-Konzentrationen von Vitamin C und E, 2009; arithmetisches Mittel und Standardabweichung; n=22; * p<0,05, ** p<0,01

Tabelle 29 zeigt die Ergebnisse der Bestimmung von β -Carotin und Lycopin in Bukkal-Mukosa-Zellen im ersten Durchgang. Es gab weder in der Verum- noch in der Placebogruppe signifikante Änderungen über die Zeit. Als einziger Unterschied zwischen den Gruppen war die Lycopin-Konzentration in Woche 12 in der Placebo-Gruppe signifikant höher (p<0,05).

Nährstoff		β -Carotin [$\mu\text{mol/l}$]			Lycopin [$\mu\text{mol/l}$]		
Referenzbereich		0,1-0,5 [pmol/mg DNA]			0,1-0,5 [pmol/mg DNA]		
Gruppe		Verum	Placebo	Signifikanz p	Verum	Placebo	Signifikanz p
Wo 0	MW	0,20	0,32	0,282	0,35	0,36	0,911
	SD	0,20	0,28		0,19	0,17	
Wo 6	MW	0,22	0,28	0,497	0,27	0,38	0,433
	SD	0,27	0,12		0,27	0,35	
Wo 12	MW	0,23	0,51	0,144	0,27	0,46	0,023*
	SD	0,20	0,51		0,11	0,20	

Tabelle 29 Bukkal-Mukosa-Konzentrationen von β -Carotin und Lycopin, 2009; arithmetisches Mittel und Standardabweichung; n=22; * p<0,05

3.9.2 Teil 2 – Jahr 2010

Bei der Bestimmung der Plasmakonzentration von Vitamin C zeigten sich 2010 eine signifikante Veränderung (siehe Tabelle 30). In Woche 6 war die Konzentration in der Verumgruppe signifikant kleiner als in der Placebogruppe (p<0,05).

Nährstoff		Vitamin C [$\mu\text{mol/l}$]			Vitamin E [$\mu\text{mol/l}$]		
Referenzbereich		Norm: 30 - 80 $\mu\text{mol/l}$			15 - 40 $\mu\text{mol/l}$		
Gruppe		Verum	Placebo	Signifikanz p	Verum	Placebo	Signifikanz p
Wo 0	MW	35,5	29,8	0,348	26,8	29,5	0,416
	SD	13,6	12,8		4,0	9,4	
Wo 6	MW	45,8	66,2	0,022*	27,3	27,6	0,903
	SD	20,3	16,1		4,3	8,7	
Wo 12	MW	54,9	71,1	0,097	25,7	26,4	0,722
	SD	15,4	19,9		4,5	5,6	
Wo 24	MW	53,4	62,2	0,376	26,8	25,7	0,542
	SD	17,0	19,1		2,8	5,4	

Tabelle 30 Plasmakonzentrationen von Vitamin C und E, 2010; arithmetisches Mittel und Standardabweichung; Woche 0, 6, 12 und 24; jeweils n=11 in Verum- und Placebogruppe; * p<0,05

Bei β -Carotin, Vitamin E und Lycopin gab es im zweiten Durchgang keine signifikanten Unterschiede zwischen Verum und Placebo. Auch über die Zeit veränderten sich die Werte in keiner der Gruppen (siehe Tabelle 31).

Nährstoff		β -Carotin [$\mu\text{mol/l}$]			Lycopin [$\mu\text{mol/l}$]		
Referenzbereich		Norm: 0,2 - 1,0 $\mu\text{mol/l}$			Norm: 0,2 - 0,8 $\mu\text{mol/l}$		
Gruppe		Verum	Placebo	Signifikanz p	Verum	Placebo	Signifikanz p
Wo 0	MW	0,58	0,46	0,451	0,47	0,43	0,648
	SD	0,45	0,19		0,20	0,15	
Wo 6	MW	0,56	0,48	0,540	0,50	0,42	0,362
	SD	0,30	0,27		0,20	0,20	
Wo 12	MW	0,52	0,48	0,939	0,47	0,51	0,843
	SD	0,33	0,26		0,15	0,30	
Wo 24	MW	0,51	0,58	0,702	0,57	0,53	0,474
	SD	0,25	0,28		0,23	0,15	

Tabelle 31 Plasmakonzentrationen von β -Carotin und Lycopin, 2010; arithmetisches Mittel und Standardabweichung; Woche 0, 6 und 12; jeweils n=11 in Verum- und Placebogruppe

Bei den Vitamin C-Plasmakonzentrationen gab es im zweiten Durchgang einige signifikante Änderungen, dargestellt in Abbildung 20. In der Verumgruppe erreichte der Anstieg der Konzentration im Woche 12 im Vergleich zu Woche 0 Signifikanz ($p=0,002$). Auch war in der Verumgruppe der Wert in Woche 24 verglichen mit dem Ausgangswert signifikant höher ($p<0,01$).

In der Placebogruppe waren die Plasma-Vitamin C-Werte zu jedem Zeitpunkt höher im Vergleich zum Ausgangswert ($p<0,001$ für alle drei Werte). Die Veränderungen zwischen Woche 6, 12 und 24 waren nicht mehr signifikant.

Im Vergleich der Verum- zur Placebogruppe war die Vitamin C Konzentration im Plasma in Woche 6 signifikant verschieden ($p<0,05$).

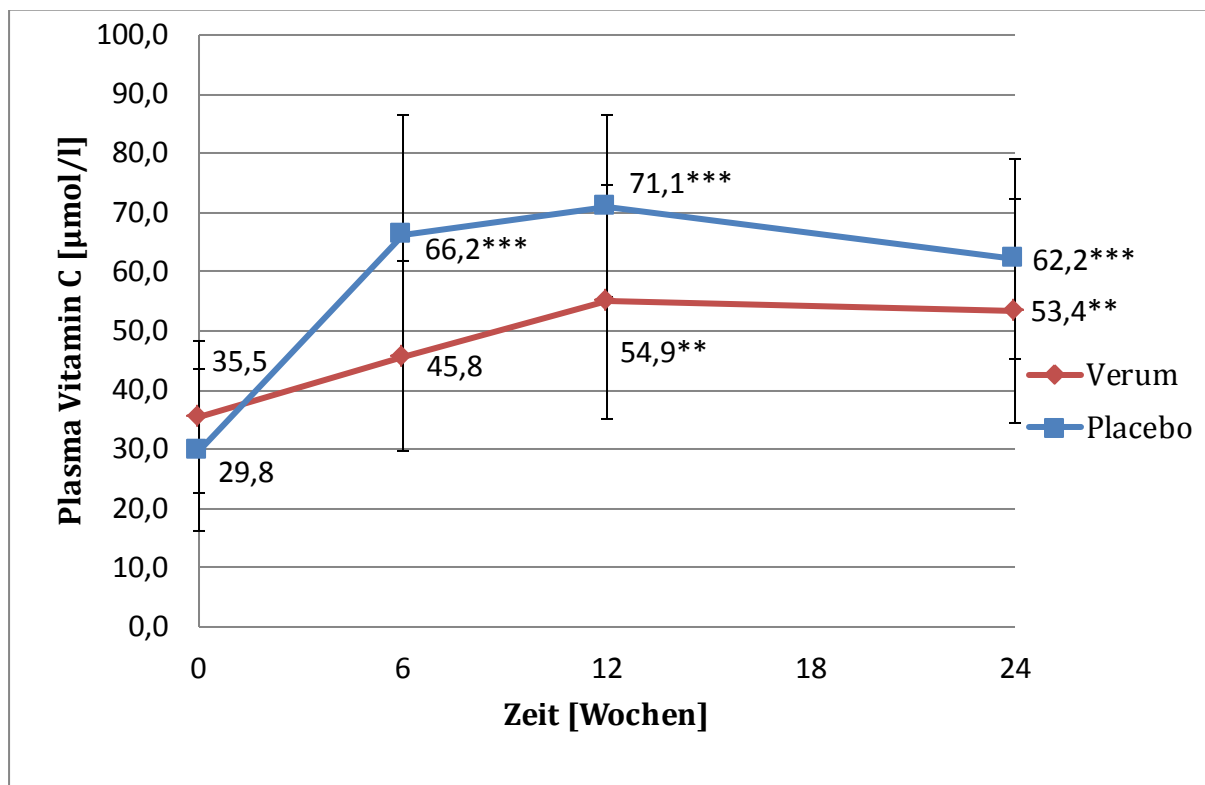


Abbildung 20 Vitamin C-Plasmakonzentrationen in Placebo- und Verumgruppe, 2010; Woche 0, 6 und 12, jeweils n=11 in Verum- und Placebogruppe; **p<0,01 im Vergleich zum Ausgangswert; ***p<0,001 im Vergleich zum Ausgangswert

Bei den in den Zellen der Bukkal Mukosa gemessenen intrazellulären Konzentrationen gab es im zweiten Durchgang nur wenige signifikante Unterschiede. Beim Vitamin C unterschieden sich Verum- und Placebogruppe zu keinem Zeitpunkt signifikant voneinander. In der Verumgruppe war die Konzentration in Woche 24 gegenüber der in Woche 12 signifikant niedriger ($p=0,025$). In der Placebogruppe unterschied sich die Konzentration in Woche 24 signifikant zu der in Woche 0 (ebenfalls $p=0,025$). Alle anderen Beziehungen über die Zeit unterschieden sich nicht signifikant voneinander.

Die zellulären Vitamin E-Konzentrationen unterschieden sich im zweiten Durchgang in Woche 12 signifikant voneinander ($p=0,02$).

Nährstoff Referenzbereich		Vitamin C [$\mu\text{mol/l}$] 3,9-11,1 [pmol/mg DNA]			Vitamin E [$\mu\text{mol/l}$] 9,5-20,3 [pmol/mg DNA]		
Gruppe		Verum	Placebo	Signifikanz p	Verum	Placebo	Signifikanz p
Wo 0	MW	21,4	19,5	0,636	8,5	12,6	0,087
	SD	18,0	9,3		4,2	5,8	
Wo 6	MW	17,3	17,5	0,570	8,4	11,3	0,292
	SD	8,6	9,8		3,8	5,2	
Wo 12	MW	18,1	15,5	0,607	9,1	13,4	0,020*
	SD	8,8	9,2		3,7	4,0	
Wo 24	MW	15,3	12,4	0,559	10,9	14,6	0,194
	SD	8,8	5,9		3,6	6,5	

Tabelle 32 Bukkal-Mukosa-Konzentrationen von Vitamin C und E, 2010; arithmetisches Mittel und Standardabweichung; n=22; * p<0,05

Wie Tabelle 33 zeigt, gab es im zweiten Durchgang keine signifikanten Änderungen der β -Carotin und Lycopin-Konzentration in den Zellen über die Zeit. Auch unterschieden sich die Parameter in Verum- und Placebogruppe zu keinem Zeitpunkt signifikant voneinander.

Nährstoff Referenzbereich		β -Carotin [$\mu\text{mol/l}$] 0,1-0,5 [pmol/mg DNA]			Lycopin [$\mu\text{mol/l}$] 0,1-0,5 [pmol/mg DNA]		
Gruppe		Verum	Placebo	Signifikanz p	Verum	Placebo	Signifikanz p
Wo 0	MW	0,08	0,13	0,320	0,07	0,12	0,408
	SD	0,09	0,11		0,09	0,15	
Wo 6	MW	0,13	0,13	0,965	0,15	0,11	0,228
	SD	0,13	0,15		0,20	0,16	
Wo 12	MW	0,13	0,18	0,414	0,09	0,10	0,517
	SD	0,11	0,17		0,14	0,18	
Wo 24*)	MW	0,19	0,26	0,280	0,10	0,17	0,422
	SD	0,12	0,13		0,13	0,25	

Tabelle 33 Bukkal-Mukosa-Konzentrationen von β -Carotin und Lycopin, 2010; arithmetisches Mittel und Standardabweichung; n=22

3.10HOMA-Index

Der orale Glukose-Toleranz-Test (oGTT) sowie die Bestimmung von Blutzucker und Insulin (im Plasma) gehörten nicht zu den Primärparametern in dieser Studie. Der Vergleich der erfolgreichen mit den nicht erfolgreichen Teilnehmern (siehe Kapitel 3.14, Seite 75) zeigt, dass es durchaus einen Zusammenhang zwischen dem HOMA-Index und der Gewichtsentwicklung der Teilnehmer gibt.

Im ersten Durchgang wurden zwei oGTTs durchgeführt: zu Beginn und in Woche 12. Wegen der Verlängerung der Präparateinnahme im zweiten Durchgang wurden bei den Probanden sogar drei oGTTs durchgeführt, die in den Wochen 0, 12 und 24 stattfanden.

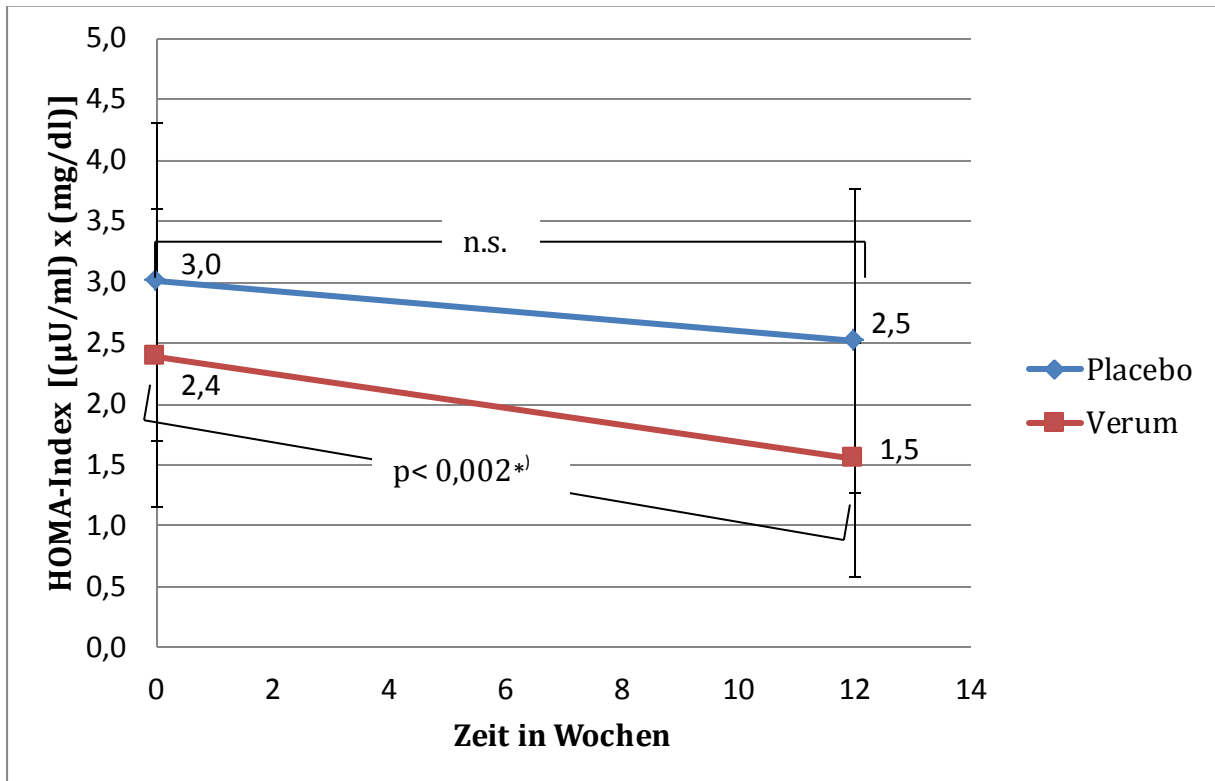


Abbildung 21 HOMA-Index 2009; arithmetisches Mittel und Standardabweichung; Verum n=11, Placebo n=11

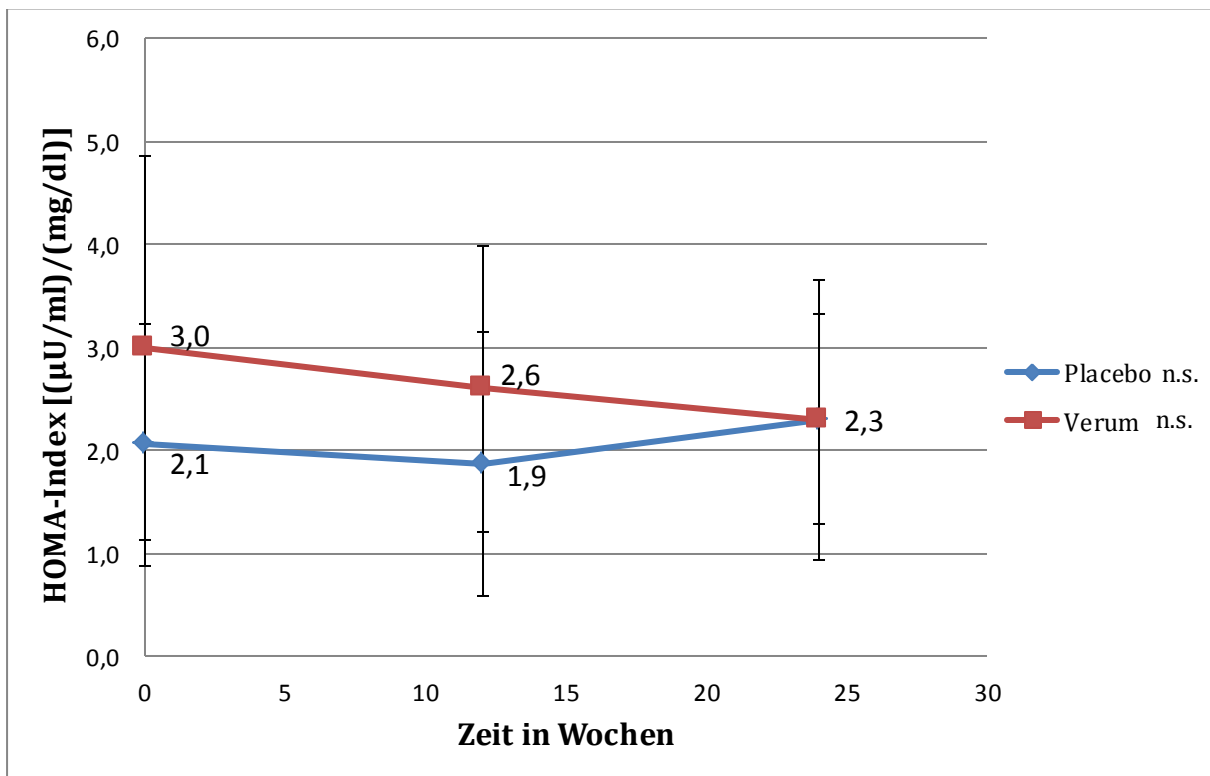


Abbildung 22 HOMA-Index 2010; arithmetisches Mittel und Standardabweichung; Verum n=11, Placebo n=11

In beiden Durchgängen (siehe Abbildung 21 und Abbildung 22) ist eine Verbesserung des HOMA-Index in der Verum-Gruppe zu beobachten. Allerdings sind nur bei der Einzelbetrachtung des ersten Durchgangs die Unterschiede signifikant.

3.10.1 Vergleich normaler und pathologischer HOMA-Index

Bei Probanden deren Plasmakonzentrationen von Blutzucker und Insulin im Normbereich liegen, sind Senkung der Werte nicht erstrebenswert. Folglich ist eine Unterscheidung von Probanden mit normalen Blutzucker- und Insulinkonzentrationen im Plasma und Probanden mit pathologisch erhöhten Werten bei der Betrachtung der Entwicklung des Wertes während der Intervention sinnvoll.

Da es keine einheitlichen Cut-off-Werte für den HOMA-Index gibt [Monzillo LU, Hamdy O; 2003], werden für die Beurteilung der Stoffwechsellage die Plasmaglukose- und Plasmainsulinwerte einzeln betrachtet. Vom Labor wird beim Nüchternblutzucker eine Konzentration von 100 mg/dl als oberer Cut-off-Wert angegeben. Bei der Plasmainsulinkonzentration beträgt die obere Normgrenze des Labors 15 µU/ml. Von den 44 Teilnehmern wiesen in Woche 0 insgesamt 29 Probanden sowohl normale Blutzucker- als auch Insulinplasmakonzentrationen auf. 15 Probanden hatten entweder eine pathologisch erhöhte Blutzucker- oder Insulinkonzentration im Plasma oder beides.

In Abbildung 23 ist die Entwicklung des HOMA-Index bei den Probanden mit normalen Werten abgebildet. Es gibt keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen oder im Verlauf der Intervention.

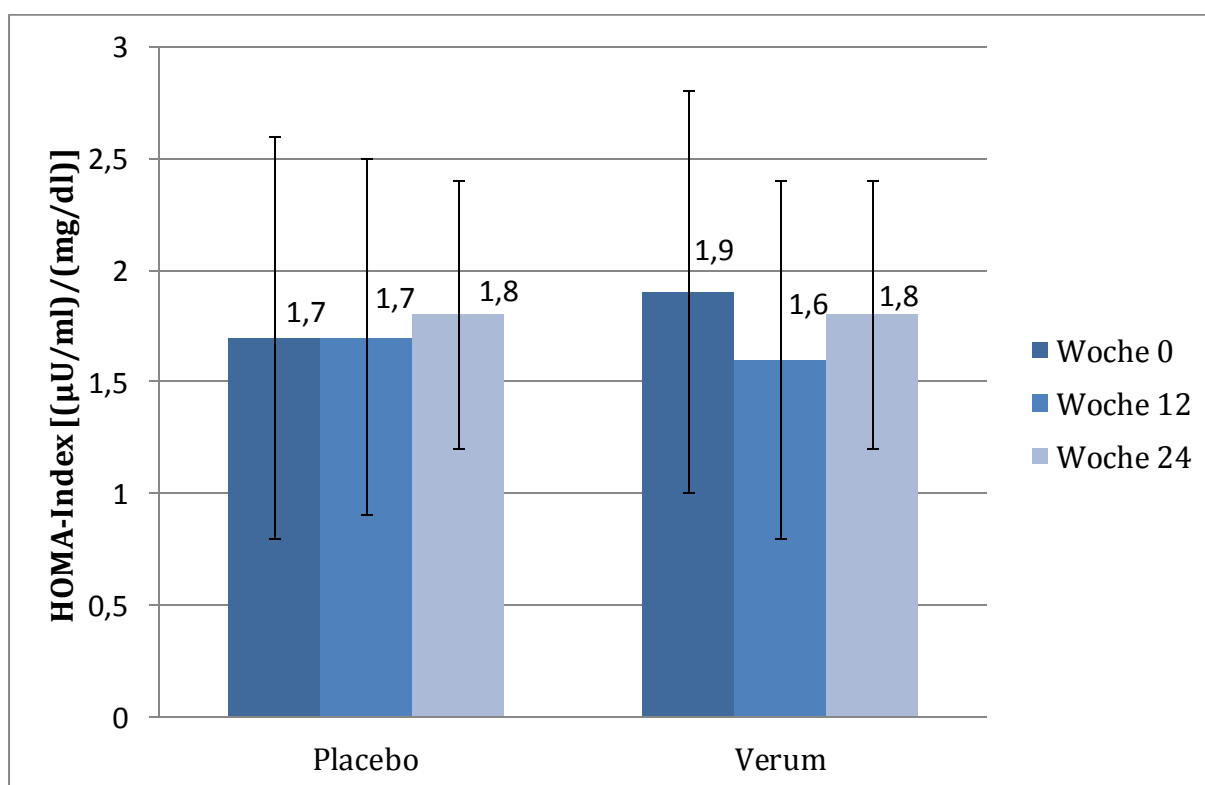


Abbildung 23 Entwicklung des HOMA-Index bei Probanden mit normalen Nüchtern-BZ- und Nüchtern-Insulin-Werten; n=29

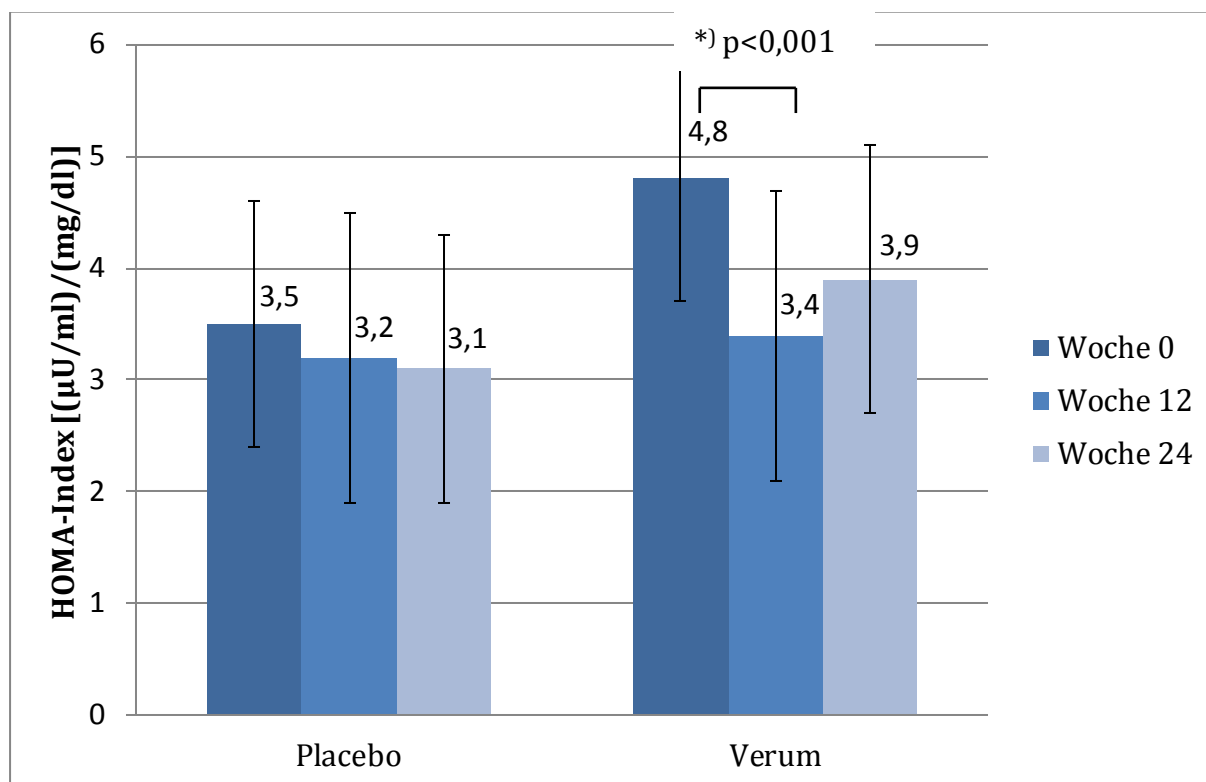


Abbildung 24 Entwicklung des HOMA-Index bei Probanden mit pathologischen Nüchtern-BZ- und/oder Nüchtern-Insulin-Werten; n=15

In Abbildung 24 sind die Veränderungen des HOMA-Index bei den Probanden mit einem pathologischen Nüchternblutzucker oder einer pathologischen Insulinkonzentration im Plasma abgebildet. Die Veränderung in der Verumgruppe von Woche 0 zu Woche 12 von einem HOMA-Wert von 4,8 auf 3,4 ist statistisch signifikant ($p < 0,001$). Für alle anderen Relationen gilt dies nicht.

3.11 Lipidstoffwechsel

Als Blutparameter des Fettstoffwechsels wurden im ersten Durchgang Triglyceride, Gesamtcholesterin, LDL und HDL in Woche 0 und 12 bestimmt. Im zweiten Durchgang erfolgte eine zusätzliche dritte Bestimmung in Woche 24. Es wurden für jeden einzelnen Parameter Signifikanzbestimmungen zwischen Verum- und Placebogruppe für die einzelnen Zeitpunkte durchgeführt. Auch Werte im zeitlichen Verlauf innerhalb einer Gruppe wurden auf signifikante Veränderungen hin untersucht. Berücksichtigt wurden bei der Berechnung sowohl die Gesamtkohorte (beide Durchgänge) als auch jeweils die einzelnen Durchgänge.

Bei der Kohorte von 2009 unterschieden sich die HDL-Werte in Woche 12 zwischen Verum und Placebo signifikant ($p < 0,05$). In der Verumgruppe betrug der Wert 67 ± 11 mg/dl und in der Placebogruppe 54 ± 12 mg/dl.

In allen anderen Beziehungen innerhalb einer Gruppe gab es keine signifikanten Veränderungen bezogen auf die Zeit oder signifikante Unterschiede zwischen Verum- und Placebogruppe. Die Daten dazu sind im Anhang 8.2 auf Seite 110 zu finden.

3.12 Ernährung der Probanden

3.12.1 Energieaufnahme

Die Ernährung der Probanden wurde zu verschiedenen Zeitpunkten mittels 3-Tage-Ernährungsprotokoll erhoben. Die Daten zur Kalorienzufuhr zu beiden Durchgängen finden sich im Anhang 8.1 auf Seite 108.

Im ersten Durchgang unterschied sich die Energieaufnahme zu keinem Zeitpunkt zwischen den beiden Gruppen. Nach Beendigung der Intervention gab es weder in der Verum- noch in der Placebogruppe eine signifikante Änderung der Energiezufuhr.

Um eine Aussage zur erfolgten Reduktion der Kalorienaufnahme machen zu können, führten die Probanden im zweiten Durchgang ein Ernährungsprotokoll bereits für Woche 0, also vor Beginn der Intervention. Abbildung 25 zeigt die Reduktion der täglich aufgenommenen Kalorienmenge im Vergleich zur verzehrten Menge vor Beginn der Ernährungsberatung im zweiten Durchgang.

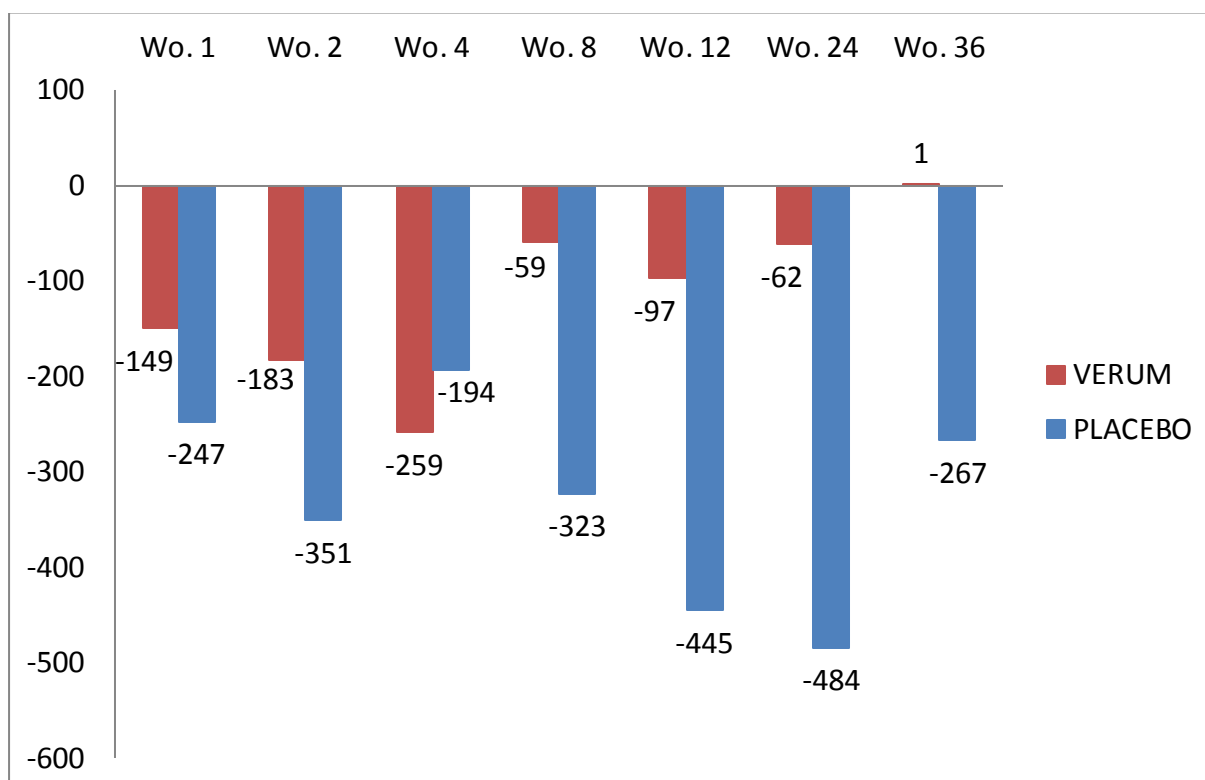


Abbildung 25 Reduktion der Energieaufnahme im Vergleich zu Woche 0; in kcal; Durchgang 2010; jeweils n=11 pro Gruppe

Die Verumgruppe reduzierte die Energieaufnahme während der Interventionsphase im Mittel um 135 kcal pro Tag. Das entspricht 7%. Die Placebogruppe reduzierte die

Energieaufnahme um 341 kcal, was einem Anteil von 18% entspricht. In keiner der Gruppen war die Reduktion verglichen mit Woche 0 signifikant. Auch zwischen den Gruppen unterschied sich die Energieaufnahme zu keinem Zeitpunkt der Intervention signifikant voneinander.

Nach dem Ende der Intervention (Woche 36) stieg die Kalorienzufuhr in der Verumgruppe um den zu Beginn reduzierten Teil wieder an. Das war bei der Placebogruppe nicht zu beobachten, der Unterschied war aber nicht statistisch signifikant.

Die Probanden reduzierten ihre Kalorienzufuhr durchschnittlich zu jedem Zeitpunkt der Studie, verglichen mit der zum Zeitpunkt t=0 protokollierten Nahrungsaufnahme. Zu keinem Zeitpunkt unterschieden sich die Energieaufnahmen der Verum- und Placebogruppe signifikant voneinander.

3.12.2 Nährstoffaufnahme nach Ernährungsprotokoll

Umfangreiche Tabelle der täglichen Aufnahme von Energie, Kohlenhydraten, Ballaststoffen, Protein, Fett, Vitamin C und Vitamin E für beide Durchgänge befinden sich im Anhang (Kapitel 8.1 auf Seite 108).

Die Verum- und die Placebogruppe unterschieden sich bei der protokollierten Aufnahme der Nahrungsenergie, Makronährstoffe sowie Ballaststoffe, zu keinem Zeitpunkt signifikant voneinander.

Auch die Aufnahme von Vitamin C und E unterschieden sich zwischen Verum- und Placebogruppe zu keinem Zeitpunkt signifikant voneinander.

3.13 Sättigung

Die Sättigung wurde von den Probanden an den Tagen dokumentiert, an denen das Ernährungsprotokoll geführt wurde. Im ersten Durchgang war das in den Wochen 1, 2, 4, 8, 12 und 24 der Fall. Im zweiten Durchgang zusätzlich in den Wochen 0 und 36.

Um festzustellen, ob die Einnahme des Präparats gegenüber dem Placebo die Sättigung verbessert, wurden die Werte von Woche 0 mit denen von Woche 1 verglichen. Auch die Wirkung beim Absetzen des Präparats wurde betrachtet. Für diese Frage wurde jeweils die Woche der letzten Einnahme gegenüber dem Follow-Up-Termin verglichen. Im ersten Durchgang waren das die Zeitpunkte Woche 12 und 24 und im zweiten Durchgang die Wochen 24 und 36.

2010	n	Woche	MW	Frage 1		Frage 2		Frage 3		Frage 4	
				SD	p	SD	p	SD	p	SD	p
Verum	7	0	MW	61,9	0,537	72,8	0,263	55,8	0,573	36,5	0,852
			SD	15,4		12,3		17,6		18,6	
	10	1	MW	55,5		63,1		61,6		34,5	
			SD	20		16,7		20,1		21,9	
Placebo	7	0	MW	65,9	0,400	85,5	0,142	84,2	0,124	23,6	0,759
			SD	11,8		9,6		5,6		23,0	
	11	1	MW	57,2		73,0		73,2		26,8	
			SD	21,4		17,1		16,4		17,6	

Tabelle 34 Veränderung der Sättigung vor der Intervention (Woche 0) und nach Beginn der Intervention (Woche 1), Signifikanz: Vergleich Woche 0 zu Woche 1

Für den zweiten Durchgang wurde die Sättigung auch in Woche 0, vor Beginn der Intervention abgefragt. In Tabelle 34 ist die Veränderung der Sättigung zu Beginn des zweiten Durchgangs dargestellt. Es gibt keine signifikanten Änderungen des Sättigungsgefühls nach Beginn der Intervention im Vergleich zur Sättigung davor.

Mit einer Ausnahme unterscheiden sich Verum- und Placebogruppe nicht voneinander. In Woche 0 sind die Werte bei Frage 3 in der Placebogruppe signifikant höher als in der Verumgruppe ($p < 0,01$). Auf die Frage „Wie voll fühlen Sie sich?“ reagierten die Probanden der Placebogruppe mit niedrigeren Werten. Sie fühlten also im Gegensatz zur Verumgruppe vor Beginn der Studie (Woche 0) eher „voll“.

2009	n	Woche	MW	Frage 1		Frage 2		Frage 3		Frage 4	
				SD	p	SD	p	SD	p	SD	p
Verum	8	12	MW	49,8	0,899	71,3	0,362	70,0	0,996	31,6	0,975
			SD	23,9		21,1		19,0		24,8	
	7	24	MW	47,8		81,0		70,1		31,2	
			SD	23,2		14,8		19,8		19,0	
Placebo	6	12	MW	47,7	0,995	69,8	0,357	61,3	0,776	39,0	0,309
			SD	17,6		7,1		14,4		8,9	
	6	24	MW	47,6		65,1		63,7		31,4	
			SD	8,4		8,3		11,3		13,1	

Tabelle 35 Veränderung der Sättigung am Ende der Intervention im Vergleich zum Follow-Up-Termin; Durchgang 2009

In Tabelle 35 ist die Sättigung am Ende der Intervention im Vergleich zum Follow-Up-Termin im ersten Durchgang dargestellt. Es gab in keiner der Gruppen signifikante Änderungen. Auch die Unterschiede zwischen Verum- und Placebogruppe waren nicht signifikant.

2010	n	Woche	MW	Frage 1		Frage 2		Frage 3		Frage 4	
				SD	p	SD	p	SD	p	SD	p
Verum	4	24	MW	53,2	0,735	68,9	0,310	74,5	0,052	32,3	0,370
			SD	24,1		11,1		6,6		15,1	
	4	36	MW	47,3		60,7		48,2		44,0	
			SD	15,4		6,6		17,7		14,7	
Placebo	8	24	MW	48,9	0,958	75,3	0,895	72,3	0,931	24,0	0,924
			SD	22,8		21,0		19,7		23,0	
	6	36	MW	49,6		73,8		73,2		15,1	
			SD	24,4		15,4		14,3		15,4	

Tabelle 36 Veränderung der Sättigung am Ende der Intervention im Vergleich zum Follow-Up-Termin; Durchgang 2010

Auch im zweiten Durchgang gab es weder signifikante Änderungen zwischen dem Ende der Intervention und dem Follow-Up-Termin noch zwischen Verum- und Placebogruppe (siehe Tabelle 36).

3.14 Wer war erfolgreich?

Um analysieren zu können, warum einige Probanden ihr Gewicht gut reduzieren konnten, andere aber nicht, wurden die Probanden nach ihrer Gewichts­differenz zwischen Woche 0 und Woche 12 (Ende der Beratung) sortiert. Die Differenz zwischen Beginn (Woche 0) und Ende der Präparateinnahme (im zweiten Durchgang Woche 24) unterscheidet sich nicht signifikant von der Differenz von Beginn und Ende der Beratung (in beiden Gruppen Woche 12). Als erfolgreich werden die Probanden gewertet, deren Gewichts­differenz zwischen der 1. und 25. Perzentile lagen. Im Vergleich dazu werden die Probanden als nicht erfolgreich eingestuft, deren Gewichts­differenz zwischen der 75. und 100. Perzentile lagen.

Gewicht [kg]	Erfolgreiche Probanden			Nicht erfolgreiche Probanden		
	Woche 0	Woche 12	Differenz Wo 12-Wo 0	Woche 0	Woche 12	Differenz Wo 12-Wo 0
MW	91,1	84,8	-6,3	90,4	91,1	0,7
SD	10,3	9,8	2,4	12,4	12,6	0,6
Min	77,1	70,2	-11,1	75,1	75,6	-0,3
Max	109,3	101,7	-4	112,1	114,2	2,1

Tabelle 37 Probanden nach Gewichtsverlust eingeteilt. Erfolgreich: 1. bis 25. Perzentile; Nicht erfolgreich: 75. bis 100. Perzentile; jeweils n=11

Die Gruppen der erfolgreichen und nicht erfolgreichen Teilnehmer unterscheiden sich in ihrem Ausgangsgewicht nicht voneinander, wie in Tabelle 37 dargestellt ist.

Die Verteilung auf Verum- und Placebogruppe unterschied sich auch nicht voneinander: bei den Erfolgreichen gehörten fünf Probanden zur Placebogruppe und sechs zur Verumgruppe. Bei den Nicht-Erfolgreichen nahmen sechs Probanden Placebo und fünf Verum ein.

Bezüglich der beiden Durchgänge (in 2009 und 2010) gab es allerdings Unterschiede hinsichtlich der Verteilung. Aus dem Studienteil von 2009 gehören vier Probanden zu den erfolgreichsten 25 % der Teilnehmer. Im Jahr 2010 waren sieben Probanden im erfolgreichsten Viertel. Von den 25 % der Probanden, die ihr Gewicht am wenigsten reduzieren konnten, nahmen acht Personen im Jahr 2009 an der Studie teil und nur drei im Jahr 2010.

	Erfolgreiche Probanden	Nicht erfolgreiche Probanden	Signifikanz
Gewicht [kg], t=0	91,1 ± 10,3	90,4 ± 12,4	0,90
Taillenumfang [cm]	94,6 ± 9,9	97,1 ± 7,5	0,52
HOMA-Index	2,3 ± 1,4	3,5 ± 1,4	0,08
Nüchternblutzucker [mg/dl]	89 ± 6,4	92 ± 9,1	0,43
Nüchterninsulin [μU/ml]	10,2 ± 5,6	15,4 ± 6,2	0,06

Tabelle 38 Vergleich der erfolgreichen Teilnehmer mit den nicht erfolgreichen Teilnehmern, in Woche 0, jeweils n=11

Auch im Taillenumfang unterschieden sich die beiden Gruppen nicht signifikant voneinander (Tabelle 38). Beim HOMA-Index, wie auch beim Nüchterninsulin zeigen die nicht erfolgreichen Probandinnen deutlich höhere Werte, die in der Nähe des Signifikanzniveaus liegen.

Die Unterschiede beim HOMA-Index lassen sich nicht durch einen Unterschied bei den Nüchternblutzuckerwerten erklären. Der Unterschied ist hingegen in den Nüchterninsulinwerten begründet. Aber auch dieser Unterschied erfüllt nicht das Signifikanzniveau von 95 %, sondern liegt mit $p=0,06$ knapp darüber.

3.14.1 Ernährung bei Erfolgreichen und Nicht-Erfolgreichen

Bei der Betrachtung der Ernährungsprotokolle stellen sich die Daten für die Energieaufnahme, die Makronährstoffe und einzelne Mikronährstoffe wie folgt dar:

	Erfolgreiche Probanden	Nicht erfolgreiche Probanden	Signifikanz
Energieaufnahme [kcal/d]	1642 ± 418	1650 ± 255	0,91
Kohlenhydrate [g/d]	185 ± 55	171 ± 36	0,11
Ballaststoffe [g/d]	21,0 ± 6,7	18,3 ± 6,3	0,03 *
Eiweiß [g/d]	68 ± 18	75 ± 22	0,07
Fett [g/d]	65 ± 22	69 ± 19	0,27
Vitamin C [mg/d]	138 ± 63	110 ± 55	0,01 *
Vitamin E [mg/d]	10,3 ± 4,8	9,0 ± 4,0	0,23
β-Carotin [μg/d]	5,5 ± 5,4	3,3 ± 3,3	0,02 *

Tabelle 39 Vergleich Energie- und Nährstoffaufnahme der erfolgreichen Teilnehmer mit den nicht erfolgreichen Teilnehmern, jeweils n=11; *, $p<0,05$

Aus Tabelle 39 geht hervor, dass sich die Erfolgreichen von den Nicht-Erfolgreichen nicht in einer unterschiedlichen Energie-, Kohlenhydrat-, Eiweiß-, Fett- oder Vitamin E-

Aufnahme unterscheiden. Die Ballaststoff-, Vitamin C- und β -Carotinaufnahme ist in der Gruppe der Erfolgreichen signifikant höher.

4 Diskussion

Ziel der Studie war, die Wirkung von Alpha-Liponsäure und Coenzym Q10 auf Körpergewicht und Sättigung während einer kalorienreduzierten Ernährung mit dem Ziel der Gewichtsreduktion bei Übergewichtigen und Adipösen zu untersuchen. Die Korrelation zwischen Präparateinnahme und Gewichtsreduktion erreichte keine statistische Signifikanz. Auch bei den anderen erhobenen Primärparametern (Körperzusammensetzung, Taillen- und Hüftumfang, Sättigung) konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen Verum- und Placebogruppe beobachtet werden.

Aus den als Sicherheitsparametern erhobenen Nüchtern-Blutglukose- und Nüchtern-insulinwerten wurde der HOMA-Index berechnet. Es konnte eine statistisch signifikante Verbesserung des HOMA-Index in der Verumgruppe gegenüber dem Beginn der Studie beobachtet werden. In der Placebogruppe war das nicht der Fall. Die Verbesserung des HOMA-Index als Parameter für eine diabetische Stoffwechsellaage kann als wünschenswerter Effekt der Präparateinnahme gewertet werden. Sowohl die Gewichtsabnahme als auch die Verbesserung der diabetischen Stoffwechsellaage sind Faktoren, die das kardiovaskuläre Risiko senken können. Die Verbesserung der diabetischen Stoffwechsellaage ist aussagekräftiger und durch die Mechanismen der beiden Substanzen gestützt als eine alleinige Gewichtsabnahme. Nach Beginn der Studie erschienen zwei Publikationen, die mit der Kombination der beiden Substanzen sowohl in vitro [Wagner AE et al., 2012] als auch im Tierexperiment [Özdoğan S et al., 2012] zu Resultaten gekommen sind, die die Veränderungen des HOMA-Index erklären helfen.

4.1 HOMA-Index und Insulinresistenz

Die Eingangsüberlegung zu dieser Studie war, dass Alpha-Liponsäure und Coenzym Q10 die Bemühungen unterstützen, das Körpergewicht zu reduzieren. Deshalb standen Parameter rund um Körpergewicht und Körperzusammensetzung bei der Studie im Vordergrund. Die Bestimmung von Plasmaglukose und Plasmainsulin als Parameter einer möglichen diabetischen Stoffwechsellaage waren ursprünglich als Kontrollparameter gedacht. Bei der Auswertung der Ergebnisse zeigte sich ein Zusammenhang zwischen Supplementierung und Entwicklung des HOMA-Index als Marker für die diabetische Stoffwechsellaage. In beiden Durchgängen verbesserte sich die diabetische Stoffwechsellaage in der Verum-Gruppe gegenüber der Placebogruppe.

Der Ansatz, dass ALA und Q10 möglicherweise eine positive Wirkung auf Plasmaglukose und -insulin haben, konnten Özdoğan und Mitarbeiter anhand einer tierexperimentellen Studie zeigen [Özdoğan S et al; 2012]. Sie fütterten Ratten mit einer Fruktoselösung. Fruktose ist als Auslöser für oxidativen Stress bekannt. Einem Teil der Ratten gaben Sie ALA und Q10. Als Zielparameter wählten sie unter anderem den HOMA-Index als Marker für Insulinresistenz. Die Ergebnisse zeigten, dass die gleichzeitige Gabe von sowohl ALA

als auch Q10 die Wirkung der Fruktose auf den HOMA-Index signifikant reduzierte. Die Arbeitsgruppe schlussfolgerte daraus, dass Coenzym Q10 und Alpha-Liponsäure dazu geeignet sind, einem Anstieg der durch Fruktose provozierten Insulinresistenz entgegen zu wirken. Den Effekt führten sie auf die antioxidative Wirkung von ALA und Q10 zurück. Die Gabe von Q10 und ALA bewirkte bei den Tieren zudem eine Reduktion des Körpergewichts wie auch des Serum-LDL und der Serum-Triglyceride. Inwieweit die Ergebnisse auf humane Studien übertragbar sind, muss noch gezeigt werden. Den Ratten in der Studie wurde 100mg ALA pro kg KG und Tag und 10mg Q10 pro kg KG und Tag verabreicht. In der hier vorgestellten humanen Studie wurden 100mg ALA und 90mg Coenzym Q10 als Tagesdosis supplementiert. Die Menge, die im Tierexperiment verabreicht wurde, war also um ein Vielfaches (ALA ca. 80fach, Q10 ca. 9fach) höher als in der humanen Studie. Damit ist aber gezeigt, dass mit der verwendeten wasserlöslichen Formulierung durch die Verbesserung der Bioverfügbarkeit ein Effekt mit weitaus geringeren Dosierungen erreicht werden kann.

Eine weitere interessante Fragestellung ist, ob die Kombination ALA und Q10 nur bei einer zusätzlichen Provokation durch Fruktose ihre volle Wirkung entfaltet. Für die Verwendung beim Menschen wäre die gleichzeitige Fruktosegabe jedoch nicht sinnvoll. Allerdings könnte der Befund darauf hinweisen, dass Personen mit einem hohen Fruktosegehalt in der Nahrung von einer ALA/Q10-Supplementierung mehr profitieren als andere. Im Unterschied zur tierexperimentellen Untersuchung, bei der durch Fruktose oxidativer Stress induziert wurde, ist in der vorliegenden Studie eher von einer Verringerung des oxidativen Stresses als Folge der Reduktionsdiät auszugehen. Zu dieser Verringerung kann auch der Anstieg des Vitamin C-Blutspiegels beitragen. Weiterhin könnte eine Verringerung des oxidativen Stresses und seine Folgen auf die Insulinresistenz durch einen Effekt der Kombination auf PPAR γ (PeroxisomProliferator-aktivierter Rezeptor- γ) und dessen Co-Aktivator PGC1 α , ein wichtiger Schaltmechanismus in der Energiehomöostase, bewirkt worden sein. Wagner und Mitarbeiter haben dies kürzlich an Skelettmuskelzellen eindrucksvoll gezeigt [Wagner AE et al; 2012]. Durch die Inkubation kommt es zu einem signifikanten Anstieg von PGC1 α , was eine Aktivierung des PPAR γ bewirkt, und damit zu einer verstärkten Aufnahme von Glukose in die Zelle (Muskel und Adipozyten) führt [Shen W et al.; 2008]. Letzteres würde die Verbesserung des HOMA-Index in der Verumgruppe erklären. Dass dieser nur im Trend gegenüber der Verumgruppe signifikant ausfällt, mag auch daran liegen, dass beide Gruppen eine Reduktionsdiät einhielten. Dies wiederum hat auf Insulinresistenz und Glukoseblutspiegel einen direkten positiven Effekt. Bemerkenswert ist auch, dass eine signifikante Veränderung des HOMA-Index bei den Probanden stattfand, die pathologisch erhöhte Nüchtern-Blutzuckerwerte aufwiesen, nicht jedoch bei denen, die einen normalen Wert hatten. Im Ergebnis zeigt sich, dass weniger die Gewichtsreduktion oder die Sättigung als vielmehr der positive Effekt auf die Parameter des metabolischen Syndroms durch die Kombination Q10 und ALA weiter geprüft

werden sollten. Hierbei muss jedoch die Problematik der schlechten Bioverfügbarkeit berücksichtigt werden, was für die Verwendung einer wasserlöslichen Formulierung spricht.

4.2 Coenzym Q10 in Plasma und Zellen

Die Konzentration von Q10 im Plasma stieg während der Intervention in der Verumgruppe signifikant an, in der Placebogruppe hingegen gab es keine Änderung. Bei der Konzentration in den Bukkal-Mukosa-Zellen ist der Anstieg in der Verumgruppe ebenso wenig zu beobachten wie in der Placebogruppe (siehe Kapitel 3.7 auf Seite 58). Solch ein Anstieg als verlässliches Zeichen der Verfügbarkeit exogen zugeführten Q10 konnte dagegen in einer Biokinetikstudie am Menschen mit einer wasserlöslichen Formulierung beobachtet werden [Schulz C et al., 2006].

Der Anstieg bei der Plasmakonzentration ist mit Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen vergleichbar. Weber et al. haben den Anstieg der Plasmakonzentration nach einmaliger Gabe von 30 mg Q10 gemessen. Sie fanden die maximale Konzentration nach 6 h. Der Anstieg war unabhängig von der Darreichungsform des Q10 (Kapseln vs. Nahrung). In dieser Studie wurden - vergleichbar mit der vorliegenden Untersuchung - Ausgangswerte im Plasma von umgerechnet 1,02 $\mu\text{mol/l}$ im Mittel gemessen. Nach einer Supplementierung betrug der Mittelwert 1,38 $\mu\text{mol/l}$. Der in der hier vorliegenden Studie gemessene Anstieg ist in der Verumgruppe höher (im Jahr 2009 von 1,1 $\mu\text{mol/l}$ auf 2,5 $\mu\text{mol/l}$, im Jahr 2010 von 1,0 $\mu\text{mol/l}$ auf 2,6 $\mu\text{mol/l}$). Das kann auf eine höhere Dosierung des Q10 oder die Länge der Supplementierung zurückzuführen sein (90 mg/Tag vs. einmalig 30 mg in der Studie von Weber). Allerdings sind Ausgangsplasmawert und die Größenordnung des Anstiegs durchaus vergleichbar.

Bei der Suche nach einer Begründung für den ausbleibenden Anstieg in den Zellen, muss die Frage gestellt werden, ob die Bukkal-Mukosa-Zellen das geeignete Untersuchungs-gewebe für die Fragestellung sind. Das Q10 findet sich vor allem intrazellulär in den Mitochondrien. In Untersuchungen humaner Bukkal-Mukosa-Zellen fanden Landay und Schroeder einen Volumenanteil von 0,1 bis 8 % der Mitochondrien [Landay MA, Schroeder HE; 1977]. Der Prozentsatz steigt von den oberflächlichen Zellen zu den Stratumzellen an. Im Vergleich zu anderen Gewebearten ist das ein geringer Anteil. Das könnte der Grund dafür sein, dass bei der Bestimmung von Q10 in den Mukosazellen kein Unterschied in der Anreicherung zwischen Verum- und Placebogruppe gefunden werden konnte. In Tierversuchen mit Ratten konnte ein Anstieg der intrazellulären Q10-Konzentration nicht in allen Geweben beobachtet werden. Lediglich in Leber und Milz stieg die Q10-Konzentration signifikant an [Ibrahim WH; 2000]. Unter Umständen hätte eine Untersuchung von Leber- oder Milzgewebe andere Ergebnisse gebracht. Allerdings wäre eine Leberbiopsie im Rahmen dieser Interventionsstudie unverhältnismäßig gewesen.

4.3 Wirkung auf das Körpergewicht bei Übergewicht

Bei dieser Studie konnte kein klarer Vorteil der Gabe von ALA und Q10 zur Reduzierung des Körpergewichts gezeigt werden. Zwar war im ersten Durchgang eine signifikante Reduktion des Körpergewichts in der Verumgruppe gegenüber der Placebogruppe (-2,3 kg versus 0,2 kg; $p < 0,05$ für Verum, n.s. für Placebo) zu beobachten. Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, dass die Probanden der Placebogruppe ein signifikant höheres Ausgangsgewicht aufwiesen (80,1 kg versus 91,3 kg; $p < 0,05$). Im zweiten Durchgang fand eine zusätzliche Stratifizierung nach dem Taillenumfang statt. So wurde erreicht, dass sich beide Gruppen bezogen auf Körpergewicht und BMI nicht unterschieden. In diesem Durchgang konnten beide Gruppen ihr Körpergewicht signifikant reduzieren (-2,1 kg versus -3,0 kg; $p < 0,05$ für Verum, $p < 0,01$ für Placebo). Der Unterschied zwischen den Gruppen war aber nicht signifikant. Dabei darf nicht vergessen werden, dass beide Gruppen eine Reduktionsdiät einhielten, sodass ein fraglicher Effekt der Kombination auf das Körpergewicht im Verhältnis eventuell zu klein war. Höhere Dosierungen müssten gegenüber der wasserlöslichen Formulierung über dem Dreifachen liegen um annähernd eine vergleichbare Bioverfügbarkeit zu haben. Hier fehlen allerdings bisher aussagekräftige Untersuchungen über die Dosisabhängigkeit der Bioverfügbarkeit unterschiedlicher galenischer Zubereitungen.

In einer über zwei Jahre angelegten Studie zur Sicherheit von Alpha-Liponsäure wurden Ratten verschiedene Dosen verabreicht: 20, 60 und 180 mg/kg [KG] Tag [Cremer DR et al.; 2006]. Bei der Dosis von 60 mg/kg [KG] Tag wurden keine nachteiligen Effekte festgestellt. Die Autoren gehen folglich von einem NOAEL (no observed adverse effect level) bei dieser Dosis aus. Eine weitere Beobachtung dieser Studie war, dass die Tiere, die täglich 180mg/kg [KG] Tag ALA bekamen, gegenüber den Kontrollen weniger Nahrung zu sich nahmen. Das führte zu einer Reduktion des Körpergewichts bei der Gruppe mit der höchsten Dosis um 12,8% (Männchen) bzw. 22,5% (Weibchen).

In Human-Studien wurden tägliche Gaben ALA von 200-1800 mg/d eingesetzt. Die Bioverfügbarkeit lag bei unterschiedlichen Präparaten zwischen 20 und 38% [Wollin SD, Jones PJH; 2003]. Nach den Ergebnissen der Nagerstudien geht man davon aus, dass tägliche Dosen von mehreren Gramm beim Menschen möglich sind [Biewenga GP et al.; 1997]. Allerdings steht die abschließende Beurteilung zur Dosis noch aus.

Bei der Gabe von ALA bei Patienten mit peripheren Neuropathien wurde in Studien bisher keine umfängliche Reduktion des Körpergewichts beobachtet. In der Regel wird dabei eine Tagesdosis von 600 mg verwendet [McIllduff CE, Rutkove SB; 2011].

Während der Durchführung der vorliegenden Studie hat eine Arbeitsgruppe der Universität in Seoul/Korea eine Interventionsstudie durchgeführt [Koh EH et al.; 2011]. Sie wollte der Frage nachgehen, ob die Supplementierung mit ALA zu einer Gewichtsreduktion bei Übergewichtigen führt. Es handelte sich dabei um eine

multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte Interventionsstudie mit 360 Probanden. Diese wurden in drei verschiedene Gruppen eingeteilt: Placebo, 1.200 mg ALA/Tag oder 1.800 mg ALA/Tag. Einschlusskriterien waren Alter zwischen 18 und 65 Jahren und ein Anfangs-BMI ≥ 30 kg/m² (oder ein BMI von 27-30 kg/m² bei gleichzeitigem Vorliegen von Hypertonie, Diabetes mellitus oder Hypercholesterinämie). Die Intervention dauerte 20 Wochen. Während der Intervention bekamen die Teilnehmer in vorher festgelegten Intervallen Anweisungen, ihre Energiezufuhr um 600 kcal/Tag zu reduzieren, dabei aber mindestens 1.200 kcal/Tag zuzuführen. Die Anteile von Makronährstoffen an der Gesamtenergiemenge wurde wie folgt empfohlen: 55-60 % Kohlenhydrate, 20-25 % Fett und 15-20 % Protein. Insgesamt 63,3 % der Teilnehmer (n=228) schlossen die Studie ab. Alle drei Gruppen reduzierten ihr Körpergewicht signifikant. Die Reduzierung des Körpergewichts in der Gruppe mit 1.200 mg ALA/Tag unterschied sich dabei nicht signifikant von der Placebogruppe (1,07 % vs. -0,77 %). Die Gruppe die 1.800 mg ALA/Tag eingenommen hatte, konnte ihr Körpergewicht um 1,83 % reduzieren. Der Unterschied zu den anderen Gruppen war dabei signifikant. In der vorliegenden Studie betrug die Gewichtsreduktion in der Verumgruppe 3,0 % und in der Placebogruppe 2,8 %. Im Vergleich zur koreanischen Studie war die Gewichtsreduktion in beiden Gruppen größer. Das ist vermutlich auf unterschiedliche Designs bei der Ernährungsintervention zurückzuführen. Vor allem zu deren Häufigkeit wurde in der Publikation keine Angabe gemacht. Ein wichtiger Aspekt für die koreanische Gruppe war, dass es zu keinen schweren unerwünschten Wirkungen kam. Auch eine Häufung von unerwünschten Wirkungen bei den Interventionsgruppen gegenüber der Placebogruppe blieb aus. Die Forscher klassifizierten damit die ALA als sicher und nannten dies als Vorteil gegenüber anderen gewichtsreduzierenden Wirkstoffen (Orlistat und Sibutramin).

4.4 Wer nimmt erfolgreich ab? – Körpergewicht

Verschiedene Faktoren haben einen Einfluss auf den Erfolg einer Gewichtsreduktion. Dazu gehören Variablen, die der Behandlung zuzuschreiben sind, wie zum Beispiel die Dauer eines Gewichtsreduktionsprogramms. Faktoren, die die einzelne Person betreffen, spielen eine Rolle. Neben körperlichen und metabolischen Parametern sind dies auch psychologische, wie z.B. die Eigenmotivation und Selbstwirksamkeit [Stubbs J et al; 2011]. Auch andere Faktoren werden diskutiert. Stubbs und Kollegen weisen darauf hin, dass die Anzahl der Einflussfaktoren groß ist, der genaue Anteil aber in der Regel nicht bekannt ist. Auch bei der vorliegenden Studie wurden diese Parameter nicht erhoben. Daher können keine quantitativen Aussagen dazu getroffen werden.

Wenn für die Gewichtsreduktion Hilfsmittel angeboten werden, wie hier in diesem Fall Nahrungsergänzungsmittel, kann es dazu kommen, dass sich vor allem Personen für die Teilnahme an der Studie interessieren, die zwar ein hohes Bedürfnis für eine Gewichtsreduktion haben, aber nur eine geringe Motivation, selbst etwas zu verändern. Ziel der Ernährungsberatung war es, diese Diskrepanz aufzudecken und den

Teilnehmern die Notwendigkeit für Ihre Eigeninitiative aufzuzeigen. Dennoch kann es durch die Ankündigung der Studie zu einer Verzerrung der Auswahl gekommen sein.

Eine Aussage über die Veränderung der Energiezufuhr kann man für den zweiten Durchgang darstellen, da in diesem von den Probanden auch vor der Intervention ein Ernährungsprotokoll geführt wurde. Sowohl die Kalorienaufnahme in der Verum- als auch in der Placebogruppe nahm während der Intervention (wenn auch nicht signifikant) ab (siehe Abbildung 25, Seite 72). Die Kalorienaufnahme der Probanden in der Verumgruppe stieg nach Beendigung der Intervention im Mittel wieder auf den Wert an, der vor Beginn der Studie erfasst wurde (siehe Kapitel 3.12.1, Seite 72). In der Placebogruppe blieb die Kalorienaufnahme etwa auf dem Stand während der Intervention. Dass der Unterschied zwischen Placebo und Verum nicht statistisch signifikant wird, könnte an der geringen Zahl der Ernährungsprotokolle liegen. Im Kontext der Überlegungen für das Gelingen einer Gewichtsreduktion kann die Beobachtung so gewertet werden, dass die Probanden der Placebogruppe eher die während der Studie empfohlene Kalorienreduktion beibehalten konnten als die Teilnehmer der Verumgruppe. Indirekt könnte das als eine Wirkung der Supplementierung verstanden werden.

Bei der Auswertung der Daten konnte eine negative Korrelation zwischen der erfolgten Gewichtsreduktion und dem Auftreten eines erhöhten HOMA-Index gefunden werden. Die Teilnehmer mit der größten Gewichtsreduktion wiesen einen signifikant niedrigeren HOMA-Index auf als die Probanden mit der geringsten Gewichtsreduktion (siehe Tabelle 38, Seite 76). Bei näherer Betrachtung zeigte sich, dass ausschließlich der Plasmainsulinwert für diese Erhöhung verantwortlich war. Dies stützt die aus in vitro Untersuchungen abgeleitete Beobachtung, dass die Kombination Q10 und ALA eine direkte Wirkung auf die periphere Glukoseaufnahme und damit auf die Insulinresistenz hat [Wagner et al., 2012]. Bei der Konzentration der Nüchternblutglukose zeigten sich keine Unterschiede. Dieser Befund kann auch die These stützen, dass bei einem vorliegenden Diabetes die Gewichtsreduktion erschwert ist [Khan MA et al.; 2000]

Bei der Beurteilung der Frage, was der Grund für eine erfolgreiche Gewichtsreduktion ist, sollte man die Komponenten der Veränderungen einzeln betrachten: die Einnahme von Alpha-Liponsäure und Coenzym Q10, sowie die Empfehlungen zu veränderten Lebensgewohnheiten (vor allem der Ernährung) durch Ernährungsberatung. Ziel der Ernährungsberatung ist, dauerhafte Veränderungen zu initiieren, die über das Ende der Intervention hinaus Bestand haben. Methodisch ist es sehr schwer, die Gründe für eine Gewichtsabnahme zu differenzieren: Hat ein Proband primär abgenommen, weil er das Präparat einnahm oder weil er besonders von der Ernährungsberatung profitiert hat? Für weitere Studien sollte die Motivation zur Gewichtsabnahme berücksichtigt werden. Es scheint unrealistisch, ausschließlich Probanden mit einer ähnlich ausgeprägten Motivation für eine Studie einzuschließen. Dennoch sollten Faktoren, die die Motivation

zur Gewichtsabnahme beschreiben, zu Beginn einer Studie erhoben werden. Bei der Auswertung könnten diese in Form einer Adjustierung berücksichtigt werden.

4.5 Anthropometrische Daten

4.5.1 Messung von Taille- und Hüftumfang

Der Taillenumfang ist bei der Bestimmung der viszeralen Adipositas von besonderer Bedeutung. Bei der Erhebung des Taillen- und Hüftumfangs in der vorliegenden Studie kam es allerdings zu Schwankungen der Messwerte, die vermutlich auf den Durchführenden und nicht auf eine reale Veränderung zurückzuführen sind. Da der Taillenumfang in großen Studien mit dem BMI korreliert [Iwao S et al.; 2001], sind starke Schwankungen des Umfangs innerhalb weniger Wochen nicht mit einer Veränderung des BMI zu erklären.

Dass BMI und Taillenumfang miteinander korrelieren, bedeutet noch nicht, dass die Zusammenhang genau genug ist, auch für Änderungen der beiden Werte zu gelten. Es ist durchaus möglich, dass die Sensibilität der Methode dafür nicht ausreicht.

Vielleicht könnte man der Unklarheit begegnen, indem man Probanden anleitet, die Umfänge selbst zu bestimmen und es von den Teilnehmern unter Aufsicht durchführen lässt. Es ist anzunehmen, dass Teilnehmer, die eine genaue Anleitung erhalten haben, immer an derselben Stelle messen und so interpersonelle Schwankungen minimiert werden können. In einer britischen Studie wurde die Verlässlichkeit von Selbstmessungen bei Taillenumfang untersucht [Khunti K et al; 2012]. Nach Anleitung konnte in der Untergruppe der europäischen Frauen eine sehr hohe Sensitivität und Spezifität erreicht werden. Allerdings wurde auch in dieser Studie die Messung des Taillenumfangs nicht als Verlaufsmessung eingesetzt.

4.5.2 Körperzusammensetzung (BIA)

Die Messung der Körperzusammensetzung mittels BIA ist besonders für Verlaufsmessungen geeignet. Während einer Gewichtsreduktion ist diese Methode geeignet zu beobachten, in welchem Körperkompartiment die Veränderungen stattfinden. Angestrebt bei der Behandlung des Übergewichts ist eine Reduktion des Körperfettanteils bei gleichzeitiger Erhaltung der Magermasse bzw. des Zellanteils.

Die im ersten Durchgang beobachteten Unterschiede bei der Körperzusammensetzung sind darauf zurückzuführen, dass die drei teilnehmenden Männer alle der Placebogruppe zugeordnet waren. Die Körperzusammensetzungen von Männern und Frauen unterscheiden sich vor allem in der Größe der Magermasse, sowie ECM und BCM. Dies war auch in dieser Studie zu sehen (Tabelle 20, Seite 56). Bei der Fettmasse und dem Zellanteil gab es diese Unterschiede nicht (Tabelle 21).

Über den zeitlichen Verlauf der Studie konnten nur vereinzelt signifikante Änderungen bei einzelnen Körperkompartimenten ermittelt werden. Die Körperfettmasse nimmt im ersten Durchgang in beiden Gruppe über die Zeit hin ab. Diese Änderung erreicht allerdings keine statistische Signifikanz. Im zweiten Durchgang ist die Körperfettmasse in beiden Gruppe zu jedem Zeitpunkt der Studie signifikant niedriger als in Woche 0.

Die Änderungen von Körperwasser, Magermasse, ECM und BCM über die Zeit sind nicht gerichtet (siehe Kapitel 3.6, Seite 55). Daraus lässt sich schließen, dass keine systematische Veränderung des Ernährungszustands zu beobachten ist. Auch der Zellanteil ändert sich im Verlauf nicht statistisch signifikant.

Im Rahmen der Messgenauigkeit der BIA kann man daher davon ausgehen, dass es zu keiner Verschlechterung der Nährstoffversorgung während der energiereduzierten Ernährung gekommen ist.

4.6 Vitamine und Antioxidantien in Zellen und Plasma

Die Bestimmung der Vitamine in der Bukkal-Mukosa ist ein treffender Parameter zur Beurteilung des Ernährungszustandes und ergänzt die Bestimmung im Plasma. Im Durchschnitt lagen zu jedem Zeitpunkt die gemessenen Werte innerhalb des Normbereichs (siehe Kapitel 3.9, Seite). Die beiden Messmethoden wurden vor allem zur Beurteilung von Veränderungen des Ernährungsstatus genutzt.

Im ersten Durchgang unterschieden sich die Werte der Vitamin- und Antioxidantien weder im Plasma noch in den Zellen zwischen Verum- und Placebogruppe. Auch gab es keine signifikanten Entwicklungen bei einem der Parameter.

Im zweiten Durchgang gab es in der Placebogruppe einen signifikanten Anstieg der Vitamin C-Plasma-konzentration zwischen Woche 0 und Woche 6 ($p < 0,001$; siehe Abbildung 20, Seite 67). In Woche 12 war der Wert weiter gestiegen (im Vergleich zu Woche 6 nicht signifikant; $p = 0,468$). Zu Woche 24 hin sank der Wert wieder etwas ab, blieb jedoch ungefähr auf dem Niveau von Woche 12.

In der Verumgruppe waren die Veränderungen der Vitamin C-Plasmakonzentration zwischen Woche 0 und Woche 12 signifikant. Zwischen Woche 12 und Woche 24 blieb der Wert auf dem erreichten hohen Niveau (siehe Abbildung 20, Seite 67).

Der Anstieg kann auf eine Verbesserung der Ernährung insbesondere des Verzehr von Gemüse und Obst hindeuten. Allerdings ist der Anstieg nur in den Plasmawerten und nicht bei der intrazellulären Bestimmung des Vitamins zu finden. Grund dafür kann sein, dass die zelluläre Konzentration schon zu Beginn der Studie im Mittel über dem Referenzbereich lag, es also von einer guten Vitamin C-Versorgung auszugehen ist (siehe Kapitel 3.9, Seite 63).

Da beide Studienteile im März begannen, ist eine jahreszeitlich bedingte Verbesserung des Gemüse- und Obstverzehr anzunehmen: die Auswahl und Qualität der Produkte verbessert sich im Laufe des späten Frühjahres und Sommers.

4.7 Ernährung

4.7.1 Ausgewählte Mikronährstoffe

Bei einer Reduktion der Kalorienaufnahme kommt es oft auch zu einer Reduktion der aufgenommenen Nährstoffe. Es sollte allerdings verhindert werden, dass die aufgenommene Nährstoffmenge dauerhaft unter den täglichen Bedarf sinkt, um nicht in einen Nährstoffmangel zu geraten.

Um das zu überprüfen, wurde in regelmäßigen Abständen das Ernährungsverhalten der Probanden mittels 3-Tage-Ernährungsprotokollen erhoben. In der Ernährungsintervention wurde besonders auf die Qualität der Nahrung eingegangen. Ziel hierbei war eine möglichst nährstoffreiche Ernährung trotz reduzierter Energieaufnahme.

Die Aufnahme von Ballaststoffen, Vitamin C und β -Carotin war in der Gruppe der Erfolgreichen signifikant höher (siehe Tabelle 39, Seite 76). Die Daten lassen darauf schließen, dass erfolgreiche Probanden mehr Gemüse und Obst verzehrten als die nicht erfolgreichen. Das Ergebnis unterstützt die These, dass die Qualität der Ernährung wichtig für den Erfolg einer Gewichtsreduktion sein kann. Für die Beratung kann man schlussfolgern, dass eine Betonung auf einen hohen Gemüse- und Obstverzehr den Erfolg im Sinne einer Gewichtsreduktion verbessern kann.

In einer Interventionsstudie konnte allerdings kein Vorteil einer alleinigen Betonung eines hohen Gemüse- und Obstverzehr gegenüber Kalorienrestriktion beobachtet werden [Tanumihardjo SA et al; 2009]. In Ergänzung zur Fettreduktion konnte indes ein erhöhter Gemüse- und Obstverzehr als Strategie für eine erfolgreiche Gewichtsreduktion beobachtet werden [Ello-Martin JA et al; 2007]. Zwei Mechanismen könnten zu diesem Effekt beitragen: ein hoher Gemüse- und Obstverzehr kann die Energiedichte der Nahrung verringern und die Versorgung mit Mikronährstoffen verbessern.

4.7.2 Sättigung

Im Tierversuch konnte gezeigt werden, dass Alpha-Liponsäure eine hemmende Wirkung auf die cAMP-Kinase hat. Über diesen Mechanismus reduzierte sie bei Nagern die Nahrungsaufnahme und bewirkte so eine Reduktion des Körpergewichts [Kim MS et al; 2004]. Diese Wirkung ließ sich in der vorliegenden Humanstudie nicht bestätigen.

Dass die Erhebung der Sättigung keine signifikanten Unterschiede im Verlauf der Intervention und zwischen Verum- und Placebogruppe ergibt, kann verschiedene Ursachen haben. Möglich ist, dass die Einnahme des Präparats zu keiner verbesserten

Sättigung führt. Allerdings muss berücksichtigt werden, dass die Fallzahlen bei der Sättigung noch niedriger sind, als bei den anderen Parametern. Denn anders als bei Parametern der Körperzusammensetzung sind Parameter der Sättigung über den zeitlichen Verlauf voneinander unabhängig. Die Folge ist, dass fehlende Werte nicht abschätzbar sind. Zudem nimmt die Sättigung immer Werte zwischen 0 und 100 ein (die Grundgesamtheit ist also immer dieselbe). Aus den beiden Gründen wurde bei den Sättigungsparametern keine Ergänzung fehlender Werte vorgenommen. Dadurch verringert sich die Anzahl der Messwerte. Das wiederum hat Einfluss auf die statistische Aussagekraft. Die zu messenden Unterschiede müssen größer sein, um das Signifikanzniveau zu erreichen.

Um die Ergebnisse der Sättigung besser bewerten zu können, ist eine Berücksichtigung der aufgenommenen Kalorienmenge sinnvoll. Allerdings erreichen die Veränderungen zu Beginn und zum Ende der Intervention auch kein Signifikanzniveau, wenn man die aufgenommene Energie mit einbezieht.

Für die Wahrnehmung des Sättigungsgefühls nach einer Mahlzeit sind verschiedene Faktoren verantwortlich. Verschiedene Wissenschaftler um Blundell haben zu dem Thema umfangreiche Studien durchgeführt und die visuelle Analog-Skala (VAS) zur Quantifizierung entwickelt. Diese wurde in mehreren Studien auf ihre Aussagekraft, Validität und Reproduzierbarkeit hin untersucht [Flint A et al; 2000]. Es konnte eine gute Korrelation zwischen der VAS und der aufgenommenen Energiemenge erzielt werden. Allerdings ist es auf Grund der Werte nicht möglich, die weitere Nahrungs- und Energieaufnahme vorherzusagen [Stubbs R] et al.; 2000].

Die Kombination von ALA und Q10 wirkt lediglich auf eine Komponente der Sättigung. So kann ein Grund für die fehlenden Differenzen zwischen Verum- und Placebogruppe auch sein, dass Teilnehmer der Placebogruppe die vom Wirkstoff verursachte Komponente durch andere Mechanismen bei der Sättigung ausgleichen konnten. Um diese Frage klären zu können, ist eine größere Probandenzahl notwendig.

4.8 Limitationen der Studie

Die statistische Aussagekraft der Studie ist vor allem durch die Probandenzahlen begrenzt. Durch die signifikanten Unterschiede zwischen Placebo- und Verumgruppe im ersten Durchgang insbesondere beim Körpergewicht (siehe Kapitel 3.1.1, Seite 45) war eine gemeinsame Auswertung der Durchgänge nicht sinnvoll, wie ursprünglich geplant. Durch die getrennte Betrachtung der beiden Durchgänge verringert sich die Fallzahl und damit die statistische Aussagekraft.

4.8.1 Unterschiede der beiden Durchgänge

Neben Unterschieden im Ablauf der beiden Studiendurchgänge (dargestellt in Kapitel 2.1.5, Seite 32f) fallen auch einige unterschiedliche Ausgangswerte und Ergebnisse auf.

Während es im ersten Durchgang bei einigen Parametern signifikante Unterschiede zwischen der Verum- und der Placebogruppe gab (siehe Kapitel 3.1.1, Seite 45f), unterschieden sich die beiden Gruppen im zweiten Durchgang bei keinem der erhobenen Parameter. Es ist anzunehmen, dass das auch die Folge der Stratifizierung ist.

Im ersten Durchgang wurden in die Studie drei männliche Teilnehmer eingeschlossen. Sie wurden zufällig alle der Placebogruppe zugeordnet. Bei den Parametern der Körperzusammensetzung kam es dadurch zu signifikanten Unterschieden zwischen Verum- und Placebogruppe. Im zweiten Durchgang wurde ausschließlich Frauen in die Studie eingeschlossen.

Betrachtet man die unterschiedlichen Ergebnisse, ist hier als wichtigstes zu nennen, dass sich die Gewichtsabnahme während des Interventionszeitraums in der Verumgruppe im ersten Durchgang signifikant von der Placebogruppe unterschied: - 2,7 kg (Verum) versus 0,2 kg (Placebo). Im zweiten Durchgang gab es keine signifikanten Unterschiede der Gewichtsentwicklung zwischen den Gruppen: -2,1 kg (Verum) versus -3,9 kg (Placebo). Zu beachten ist, dass jeweils die Gruppe die größere Gewichtsabnahme aufwies, die das niedrigere Ausgangsgewicht hatte. Im ersten Durchgang war der Unterschied des Körpergewichts in Woche 0 signifikant (91,3 kg – Placebo vs. 80,1 kg – Verum). Im zweiten Durchgang konnte das durch die Stratifizierung nach Taillenumfang (Kapitel 2.1.5, Seite 32) vermieden werden.

4.8.2 Drop-Outs

Die Regularien für klinische Studien sehen vor, dass es jedem Probanden frei steht, die Teilnahme an einer Studie auch ohne Angabe von Gründen vorzeitig zu beenden. Im Interesse einer guten Auswertbarkeit ist eine möglichst geringe Rate von Abbrüchen wichtig. Das gilt vor allem bei Interventionsstudien mit kleiner Probandenzahl. Je größer die Einschnitte in den Alltag von den Probanden empfunden werden, desto eher neigen sie dazu, ihre Teilnahme vorzeitig zu beenden. Als Begründung für den Abbruch wurde am häufigsten der zeitliche Aufwand genannt.

In der vorliegenden Studie schlossen 90 % der Teilnehmer die 12. Woche ab, 80 % der Teilnehmer die 24. Woche und 64% der Teilnehmer die 36. Woche (siehe Kapitel 3.2.2, Seite 49). Die Auswertung der Studienabbrecher im Vergleich zu den Teilnehmern, die die Studie beendeten, ergab keine signifikanten Unterschiede bei den erhobenen Parametern. Demzufolge ist nicht mit Verzerrungen der Ergebnisse zu rechnen. Keiner der Probanden verließ die Studie wegen einer Unverträglichkeit der Prüfsubstanzen.

In einer in Korea durchgeführten Interventionsstudie zur Wirkung von ALA auf das Körpergewicht [Koh EH et al.; 2011], die 20 Wochen dauerte und ein vergleichbares Design hatte, schlossen 63,3 % die Studie erfolgreich ab (siehe auch Kapitel 4.3, Seite 81 f). Diese Daten sind mit der hier vorliegenden Studie vergleichbar.

Eine Untersuchung aus Österreich, die mit dem Ziel durchgeführt wurde, Drop-Outs besser beschreiben zu können, ergab eine Abbruchrate von 11 % [Adamowitsch M et al.; 2009]. Allerdings werden bei dieser Untersuchung nur die Teilnehmer als Drop-Out behandelt, die das Programm nach einem Treffen abbrachen. Es wird keine Aussage getroffen, wie viele der Teilnehmer an einigen, aber nicht an allen Terminen erschienen. In der zitierten Untersuchung wurden die Teilnehmer nach Gründen für ihren Abbruch gefragt. Am häufigsten wurden dabei ein zu großer Aufwand des Protokollierens (48 %), Zeitmangel (40 %) und nicht erfüllte Erwartungen (40 %) genannt. Die Autoren setzen ihre Zahlen in Beziehung zu Drop-out-Raten anderer Abnehm-Programme. Diese werden mit 28-69 % angegeben [zusammengefasst bei Adamowitsch M et al.; 2009].

4.9 Ausblick

Wie in dieser Studie erstmals am Menschen gezeigt wurde, bewirkt die Einnahme von Alpha-Liponsäure und Coenzym Q10 in micellierter und damit wasserlöslicher Form eine Verbesserung der diabetischen Stoffwechsellage. Diese Veränderung ist zunächst bei Stoffwechsellparametern zu beobachten, die in Bezug zum metabolischen Syndrom stehen. Die Wirkung auf eine mögliche prä-diabetische oder diabetische Stoffwechsellage ist als sehr positiv zu bewerten. Eine Auswirkung auf Nahrungsaufnahme und Körpergewicht konnte in der Studie nicht gezeigt werden. Es ist denkbar, dass die Wirkung der beiden Stoffe mehr auf der zellulären und antioxidativen Ebene zu finden ist. Erste Ergebnisse in Tierversuchen (z.B. Özdoğan S, siehe Kapitel 4.1, Seite 78) und humanen Interventionsstudien (z.B. Koh EH, siehe Kapitel 4.3, Seite 81 f), weisen darauf hin, dass auch Ansätze möglich sind, die Auswirkungen auf der somatischen Ebene (z.B. aufs Körpergewicht) haben. Diese sollten weiter verfolgt werden. Inwieweit mit nicht-micellierten Formen in vergleichbarer Dosierung ähnliche Effekte erreicht werden können, ist sehr fraglich. Eine Verbesserung der Bioverfügbarkeit um den Faktor drei, wie dies für Coenzym Q10 in der micellierten Form gezeigt werden konnte, ist eine wichtige Voraussetzung für die Wirksamkeit.

Für die Zukunft ist auch die Frage nach möglichen genetischen Unterschieden bei der Aufnahmefähigkeit der supplementierten Substanzen zu stellen. Gibt es genetische Varianten, die die Wirkung von Q10 bzw. Alpha-Liponsäure verändern? Wenn Untersuchungen zu diesem Thema nahelegen, dass es genetische Responder und Non-Responder gibt, wäre die Bestimmung des Genotyps eine sinnvolle Maßnahme vor Durchführung einer Supplementation.

Für die Alpha-Liponsäure scheint es noch keine Untersuchungen dieser Frage zu geben. Für Coenzym Q10 wurde 2011 eine kleine Pilot-Studie veröffentlicht [Fischer A et al.; 2011]. Insgesamt 54 männliche Probanden erhielten täglich 150mg Q10. Es wurden Polymorphismen von Genen untersucht, von denen eine Beteiligung an Biosynthese und Metabolismus des Q10 angenommen wird (CoQ3, CoQ6, CoQ7, NQO1, NQO2, und apoE). Bei genetischen Varianten des NQO1- und apoE-Gens wurden signifikant höhere Q10-

Plasmakonzentrationen bei Trägern bestimmter Genotypen festgestellt. Die genetische Variante beim NQO1 ist in der weißen Bevölkerung mit einer Prävalenz von 2% vertreten. Dagegen sind 22% der Chinesen Träger dieses Genotyps.

Das apoE-Gen tritt beim Menschen in verschiedenen Varianten auf. Die häufigsten sind E2, E3 und E4. Dabei haben Träger der E4-Variante in Studien ein höheres Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen gezeigt. Probanden mit diesem Genotyp zeigten nach der Supplementierung signifikant höhere Plasmakonzentrationen als diejenigen mit anderem Genotyp. Obwohl der Umfang der Studie (kleine Fallzahl, kurze Dauer) sehr eingeschränkt war, sollte dem Hinweis nachgegangen werden, dass die Supplementierung mit Q10 bei Trägern der apoE4-Variante einen größeren Effekt zu haben scheint.

5 Zusammenfassung

Übergewicht betrifft in Deutschland nahezu die Hälfte der erwachsenen Bevölkerung und erhöht das Risiko für eine Reihe von Folgeerkrankungen. Ein vielversprechender Ansatz für die Behandlung von Adipositas ist die Regulation der Nahrungsaufnahme und damit des Körpergewichts im Hypothalamus. Im Mittelpunkt dieses Wirkmechanismus steht die Adenosinmonophosphat-aktivierte Proteinkinase (AMPK). Die Suppression der hypothalamischen AMPK ist folglich als ein Mechanismus denkbar, der die Sättigung verbessert und dadurch die Nahrungsaufnahme beschränkt.

Alpha-Liponsäure (ALA) hemmt die hypothalamische AMPK und verzögert somit die Entstehung des Hungergefühls. Über Steigerung der muskulären AMPK begünstigt ALA den Energieverbrauch. Coenzym Q10 ist in der Atmungskette direkt am Elektronentransport und der Energieumwandlung beteiligt. Die Kombination von ALA und Coenzym Q10 stellt deshalb einen interessanten Ansatz dar.

In der randomisierten doppelblinden Interventionsstudie wurde die Wirkung der Einnahme von täglich 90 mg Coenzym Q10 und 100 mg Alpha-Liponsäure gegenüber einem Placebo untersucht. Insgesamt nahmen 22 übergewichtige erwachsene Probanden (BMI 27 bis 33 kg/m²) pro Gruppe ohne schwere Vorerkrankungen an der Studie teil. Über zwölf Wochen erhielten die Teilnehmer regelmäßige Ernährungsberatungen mit dem Ziel einer Gewichtsreduktion. Regelmäßig wurden Körpergewicht, Körperzusammensetzung mittels Bioelektrischer Impedanzanalyse (BIA), Taillen- und Hüftumfang gemessen. Die Ernährung wurde begleitend mittels 3-Tage-Protokollen prospektiv erfasst und gleichzeitig die Sättigung anhand einer visuellen Analog-Skala dokumentiert.

Die Teilnehmer beider Gruppen reduzierten ihre Kalorienaufnahme während der Interventionszeit. Das führte im ersten Studienabschnitt zu einer durchschnittlichen Gewichtsabnahme von 2,7±3,7 kg in der Verum- und zu 1,2±3,3 kg in der Placebogruppe. Damit unterschied sich die wöchentliche Gewichtsabnahme der Verumgruppe (0,220kg/Woche) signifikant von der Gewichtsreduktion in der Placebogruppe (0,094kg/Woche, p<0,05). Bei Teilnehmern der Interventionsgruppe verbesserte sich auch das Verhältnis von Nüchterninsulin zu Nüchternblutzucker (HOMA-Index). Der HOMA-Index sank in der Verumgruppe statistisch signifikant von 2,4±1,2 (μU*dl)/(mg/ml) auf 1,5±1,0 (μU*dl)/(mg/ml), (p<0,005). In der Placebogruppe gab es keine signifikante Verbesserung des HOMA-Index (von 3,0±1,3 (μU*dl)/(mg/ml) auf 2,5±1,2 (μU*dl)/(mg/ml)).

Auch im zweiten Studienabschnitt reduzierten die Teilnehmer ihr Gewicht signifikant um 2,1±3,5 kg in der Verum- und 3,9±3,2 kg in der Placebogruppe. Der Unterschied zwischen den Gruppen war nicht signifikant. Es gab es in der Verumgruppe des zweiten

Durchgang eine Verbesserung der HOMA-Werte (von $3,0 \pm 1,6$ ($\mu\text{U} \cdot \text{dl}$)/(mg/ml) auf $2,3 \pm 1,5$ ($\mu\text{U} \cdot \text{dl}$)/(mg/ml). Sie erreichte allerdings keine statistische Signifikanz. In der Placebogruppe gab es keine Veränderungen (von $2,1 \pm 1,2$ ($\mu\text{U} \cdot \text{dl}$)/(mg/ml) auf $2,3 \pm 1,0$ ($\mu\text{U} \cdot \text{dl}$)/(mg/ml).

Folgestudien müssen zeigen, unter welchen Bedingungen eine weitere Verbesserung der hepatischen Insulinresistenz (HOMA Index) und die im ersten Teil beobachtete Gewichtsreduktion durch das Kombinationspräparat erreicht werden können.

5.1 Summary

Support of a weight loss program by coenzyme Q10 and alpha lipoic acid in micellised water-soluble formulation

Overweight and obesity affects about half of the adult population in Germany and increase the risk for a series of subsequent diseases. A promising approach to treat obesity is to regulate the food intake – and thus body weight – in the hypothalamus. Adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK) plays a central role in this mechanism. Consequently, suppression of the hypothalamic AMPK is an imaginable mechanism to improve repletion and limit the food intake.

Alpha lipoic acid (ALA) inhibits the hypothalamic AMPK and therefore delays the onset of hunger. By increasing the muscular AMPK, ALA promotes the energy expenditure. In the respiratory chain Coenzyme Q10 is directly involved in the electron transport and the transformation of energy. Therefore, the combination of ALA and Coenzyme Q10 is an interesting approach.

In the context of the randomized double blind intervention study the effect of daily intake of 90 mg of Coenzyme Q10 und 100 mg alpha lipoic acid in comparison to a placebo was investigated. In total 22 overweight adults per group (BMI 27 to 33 kg/m^2) with no severe pre-existing diseases participated in the study. Over the course of 12 weeks the participants received regular nutritional counseling with the goal to reduce weight. Body weight, body composition using Bioelectric Impedance Analysis (BIA), and circumference of waist and hip were measured regularly. Prospective assessment of the food intake using 3-day protocols accompanied the measurements. Concurrently, the level of repletion was documented using a visual analog scale.

Participants of both groups reduced their calorie intake during the time of the study. In the first part of the study this resulted an average weight reduction of 2.7 ± 3.7 kg in the verum group and of 1.2 ± 3.3 kg in the placebo group. The weight reduction in the verum group reached statistical significance compared to the placebo group ($p < 0.05$). For the participants of verum group, the ratio of fasting insulin level and fasting blood glucose level (HOMA-index) improved as well. In the verum group, the HOMA-index in the first part improved from 2.4 ± 1.2 ($\mu\text{U} \cdot \text{dl}$)/(mg/ml) to 1.5 ± 1.0 ($\mu\text{U} \cdot \text{dl}$)/(mg/ml) with statistical significance ($p = 0,012$). No significant improvement of the HOMA-index was

found in the placebo group (from 3.0 ± 1.3 ($\mu\text{U} \cdot \text{dl}$)/(mg/ml) to 2.5 ± 1.2 ($\mu\text{U} \cdot \text{dl}$)/(mg/ml)).

In the second part of the study the participants of the verum group reduced their body weight for 2.1 ± 3.5 kg and for 3.9 ± 3.2 kg in the placebo group. The difference between the two groups didn't reach statistical significance. The HOMA-Index of the verum group was reduced from 3.0 ± 1.6 ($\mu\text{U} \cdot \text{dl}$)/(mg/ml) to 2.2 ± 1.5 ($\mu\text{U} \cdot \text{dl}$)/(mg/ml) without statistical significance. No changes were found in the placebo group (from 2.1 ± 1.2 ($\mu\text{U} \cdot \text{dl}$)/(mg/ml) to 2.3 ± 1.0 ($\mu\text{U} \cdot \text{dl}$)/(mg/ml)).

Further studies must deal with the improvement of the hepatic insulin resistance (HOMA Index) and the weight reduction (first part of this study) with the combination of Q10 and ALA.

6 Literatur

ABERG F, APPELKVIST EL, DALLNER G, ERNSTER L

Distribution and redox state of ubiquinones in rat and human tissues

Arch Biochem Biophys; 1992; 295(2):230-4

ADAMOWITSCH M, ZEIDLER D, SCHOBERBERGER R

Drop-outs und ihre Gründe für den Abbruch im Rahmen eines Public Health Programms zur Gewichtsreduktion

Journal für Ernährungsmedizin; 2009; 11 (1), 21

AiF PROJEKT GMBH

www.forschungskoop.de; gesehen: 04.12.2011

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION

Standards of Medical Care in Diabetes—2011

Diabetes Care; 2011; 34, Suppl 1; 11-61

BACK EI, FRINDT C, OČENÁSKOVÁ E, NOHR D, STERN M, BIESALSKI HK

Can changes in hydrophobicity increase the bioavailability of alpha-tocopherol?

Eur J Nutr; 2006; 45(1):1-6

BIEWENGA GP, HAENEN GR, BAST A

The pharmacology of the antioxidant lipoic acid

Gen Pharmacol; 1997; 29(3):315-31 Review

BLUNDELL J, DE GRAAF C, HULSHOF T, JEBB S, LIVINGSTONE B, LLUCH A, MELA D, SALAH S,

SCHURING E, VAN DER KNAAP H, WESTERTERP M

Appetite control: methodological aspects of the evaluation of foods

Obesity Reviews; 2010; 11, 251–270

BREITHAUPT-GRÖGLER K, NIEBCH G, SCHNEIDER E, ERB K, HERMANN R, BLUME HH, SCHUG BS, BELZ GG

Dose-proportionality of oral thioctic acid--coincidence of assessments via pooled plasma and individual data

Eur J Pharm Sci; 1999; 8(1):57-65

BUNDESÄRZTEKAMMER, KASSENÄRZTLICHE BUNDESVEREINIGUNG, ARBEITSGEMEINSCHAFT DER WISSENSCHAFTLICHEN MEDIZINISCHEN FACHGESELLSCHAFTEN

Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter

Erscheinungsdatum: 08/2011; <http://www.diabetes.versorgungsleitlinien.de>;

gesehen: 03.12.2011

COLIN IM, BOUHASSIRA D, WEISS S ET AL

Prevalence of Polyneuropathy and Neuropathic Pain in Type 1 and 2 Diabetic Patients and Association with Metabolic Syndrome Parameters

67th Scientific Sessions, ADA Annual Meeting 2007, Chicago. Abstract 0795-P

COLQUHOUN DM, JACKSON R, WALTERS M, HICKS BJ, GOLDSMITH J, YOUNG P, STRAKOSCH C, KOSTNER KM

Effects of simvastatin on blood lipids, vitamin E, coenzyme Q 10 levels and left ventricular function in humans

Eur J Clin Invest; 2005; 35, 251–258

CREMER DR, RABELER R, ROBERTS A, LYNCH B

Long-term safety of alpha-lipoic acid (ALA) consumption: A 2-year study

Regul Toxicol Pharmacol; 2006; 46(3):193-201

DAG – DEUTSCHE ADIPOSITASGESELLSCHAFT; 2007

Leitlinien auf der Homepage der Deutschen Adipositasgesellschaft

www.adipositas-gesellschaft.de/leitlinien.php

DGKJ E.V.

Leitlinien zur Diagnostik und Therapieansätze bei Mitochondriopathien im Kindes- und Jugendalter

Registrierungsnummer: 027-016, Entwicklungsstufe: S2; Stand: 01.03.2009

Gesehen am 31.03.2011 auf: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/027-016_S2_Diagnostik_und_Therapieansaetze_bei_Mitochondriopathien_im_Kindes-_und_Jugendalter_03-2009_03-2012.pdf

DIMAURO S, HIRANO M, SCHON EA

Approaches to the treatment of mitochondrial diseases

Muscle Nerve; 2006; 34(3):265-83. Review

ECHTAYKS, WINKLER E, KLINGENBERG M

Coenzyme Q is an obligatory cofactor for uncoupling protein function

Nature; 2000; 408(6812):609-13

EL MIDAOU A., CHAMPLAIN J

Prevention of hypertension, insulin resistance and oxidative stress by alpha-lipoic acid

Hypertension; 2002; 39(2): 303-307

ELLO-MARTIN JA, ROE LS, LEDIKWE JH, BEACH AM, AND ROLLS BJ

Dietary energy density in the treatment of obesity: a year-long trial comparing 2 weight-loss diets

Am J Clin Nutr; 2007; 85:1465-77

ERNSTER L, LEE IY, NORLING B, PERSSON B

Studies with ubiquinone-depleted submitochondrial particles: Essentiality of ubiquinone for the interaction of succinate dehydrogenase, NADH dehydrogenase, and cytochrome *b*

Eur. J. Biochem; 1969; 9:299-310

ERNSTER L, DALLNER G

Biochemical, physiological and medical aspects of ubiquinone function

Biochim Biophys Acta; 1995; 1271(1):195-204

FESTENSTEIN GN, HEATON FW, LOWE JS, MORTON RA

A constituent of the unsaponifiable portion of animal tissue lipids (λ max. 272 m μ)

Biochem J; 1955; 59(4):558-66

FISCHER A, SCHMELZER C, RIMBACH G, NIKLOWITZ P, MENKE T, DÖRING F

Association between genetic variants in the Coenzyme Q10 metabolism and Coenzyme Q10 status in humans

BMC Res Notes; 2011; 4:245

FLINT A, RABEN A, BLUNDELL JE, ASTRUP A.

Reproducibility, power and validity of visual analogue scales in assessment of appetite sensations in single test meal studies

Int J Obes Relat Metab Disord; 2000; 24(1):38-48

FOLKERS K

Relevance of the biosynthesis of coenzyme Q10 and of the four bases of DNA as a rationale for the molecular causes of cancer and a therapy

Biochem Biophys Res Commun; 1996; 224(2):358-61

FUJITA K, NISHIZAWA H, FUNAHASHI T, SHIMOMURA I, SHIMABUKURO M

SYSTEMIC OXIDATIVE STRESS IS ASSOCIATED WITH VISCERAL FAT ACCUMULATION AND THE METABOLIC SYNDROME

Circ J; 2006; 70(11):1437-42

GOELE K, BOSY-WESTPHAL A, KOSSEL E, GLÜER CC, HELLER M, BÜMCKER B, MÜLLER MJ
Relative Validität und Präzision der Bioelektrischen Impedanzanalyse zur Erfassung von Veränderungen in der Körperzusammensetzung bei adipösen Patientinnen vor und nach einer Gewichtsreduktion
Aktuel Ernähr Med; 2008; 33:284-290

HARRIS JA, BENEDICT FG
A Biometric Study of Human Basal Metabolism
PNAS; 1918; 4 (12): 370-373

HASLBECK M, LUFT D, NEUNDÖRFER B, STRACKE H, ZIEGLER D
Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der Neuropathie bei Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2
http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/EBL_Neuropathie_Update_2004.pdf, gesehen am 23. August 2011

IBRAHIM WH, BHAGAVAN HN, CHOPRA RK, CHOW CK
Dietary Coenzyme Q10 and Vitamin E Alter the Status of These Compounds in Rat Tissues and Mitochondria
J Nutr; 2000; 130: 2343–2348

IOANNIDES-DEMOS LL, PROIETTO J, MCNEIL JJ
Pharmacotherapy for obesity
Drugs; 2005; 65(10):1391-418.

IWAO S, IWAO N, MULLER DC, ELAHI D, SHIMOKATA H, ANDRES R
Does Waist Circumference Add to the Predictive Power of the Body Mass Index for Coronary Risk?
OBESITY RESEARCH; 2001; 9(11): 685-695

KAGAN V, SERBINOVA E, PACKER L
Antioxidant effects of ubiquinones in microsomes and mitochondria are mediated by tocopherol recycling.
Biochem Biophys Res Commun; 1990; 169(3):851-7

KAHN BB, ALQUIER T, CARLING D, HARDIE DG
AMP-activated protein kinase: ancient energy gauge provides clues to modern understanding of metabolism.
Cell Metab; 2005; 1(1):15-25

KALÉN A, APPELKVIST EL, DALLNER G
Age-related changes in the lipid compositions of rat and human tissues
Lipids; 1989; 24(7):579-84

KALENIKOVA EI, GORODETSKAYA EA, MEDVEDEV OS

Pharmacokinetics of coenzyme q10

Bull Exp Biol Med; 2008; 146(3):313-6

KANDEIL MA, AMIN KA, HASSANIN KA, ALI KM, MOHAMMED ET

Role of lipoic acid on insulin resistance and leptin in experimentally diabetic rats

J Diabetes Complications; 2011; 25(1):31-8

KERNER W, BRÜCKEL J

Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus

Diabetologie; 2011; 6 Suppl 2:S107-S110

KHAN MA, ST PETER JV, BREEN GA, HARTLEY GG, VESSEY JT

Diabetes disease stage predicts weight loss outcomes with long-term appetite suppressants

Obes Res; 2000; 8:43-8

KHUNTI K, TAUB N, WEBB D, SRINIVASAN B, STOCKMAN J, GRIFFIN SJ, SIMMONS RK, DAVIES MJ

Validity of self-assessed waist circumference in a multi-ethnic UK population

Diabet Med; 2012; 29(3):404-9

KIM MS, PARK JY, NAMKOONG C, JANG PG, RYU JW, SONG HS, YUN JY, NAMGOONG IS, HA J, PARK IS, LEE IK, VIOLETT B, YOUN JH, LEE HK, LEE KU

Anti-obesity effects of alpha-lipoic acid mediated by suppression of hypothalamic AMP-activated protein kinase

Nature Medicine 2004 July 10; 727-733

KOH EH, LEE WJ, LEE SA, KIM EH, CHO EH, JEONG E, KIM DW, KIM MS, PARK JY, PARK KG, LEE HJ, LEE IK, LIM S, JANG HC, LEE KH, LEE KU

Effects of alpha-lipoic Acid on body weight in obese subjects

Am J Med; 2011; 124(1):85.e1-8

KOZLOV AV, GILLE L, STANIEK K, NOHL H

Dihydrolipoic acid maintains ubiquinone in the antioxidant active form by two-electron reduction of ubiquinone and one-electron reduction of ubisemiquinone

Arch Biochem Biophys; 1999; 363(1):148-54

KYLE UG, BOSAEUS I, DE LORENZO AD, DEURENBERG P, ELIA M, GÓMEZ JM, HEITMANN BL, KENT-SMITH L, MELCHIOR JC, PIRLICH M, SCHARFETTER H, SCHOLS AM, PICHARD C; COMPOSITION OF THE ESPEN WORKING GROUP

Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods

Clin Nutr; 2004; 23(5):1226-43. Review

LANDAY MA, SCHROEDER HE

Quantitative electron microscopic analysis of the stratified epithelium of normal human buccal mucosa

Cell Tissue Res; 1977; 177(3):383-405

LEE WJ, KOH EH, WON JC, KIM MS, PARK JY, LEE KU

Obesity: the role of hypothalamic AMP-activated protein kinase in body weight regulation

Int J Biochem Cell Biol; 2005; 37(11):2254-9. Review

LI HT, SCHULER C, LEGGETT RE, LEVIN RM

Differential effects of coenzyme Q10 and a-lipoic acid on two models of in vitro oxidative damage to the rabbit urinary bladder

Int Urol Nephrol; 2011; 43:91-97

LODGE L, HANDELMAN GJ, KONISHI T, MATSUGO S, MATHUR VV, PACKER L

Natural sources of lipoic acid: determination of lipoyllysine released from protease-digested tissues by high performance liquid chromatography incorporating electrochemical detection

J Appl Nutr; 1997; 49:3-11

MAX-RUBNER-INSTITUT

Ergebnisbericht, Teil 2 – Nationale Verzehrsstudie II; 2008

http://www.bmelv.de/SharedDocs/Downloads/Ernaehrung/NVS_ErgebnisberichtTeil2.pdf?__blob=publicationFile, gesehen am 25. August 2011

MCILDUFF CE, RUTKOVESB

Critical appraisal of the use of alpha lipoic acid (thioctic acid) in the treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy

Ther Clin Risk Manag. 2011; 7:377-85

MENKE T, NIKLOWITZ P, DE SOUSA G, REINEHR T, ANDLER W

Comparison of coenzyme Q10 plasma levels in obese and normal weight children

Clinica Chimica Acta; 2004; 349; 121-127

MIKROZENSUS GESUNDHEIT

Statistisches Bundesamt der Bundesrepublik Deutschland; 2009

publiziert auf: www.destatis.de

MILES MV

The uptake and distribution of coenzyme Q10

Mitochondrion; 2007; 7 Suppl: S72-7. Review

MILES MV, MORRISON JA, HORN PS, TANG PH, PESCE AJ

Coenzyme Q10 changes are associated with metabolic syndrome

Clinica Chimica Acta; 2004; 344:173-179

MONZILLO LU, HAMDY O

Evaluation of Insulin Sensitivity in Clinical Practice and in Research Settings

Nutrition Reviews; 2003; 61 (12): 397-412

MÜLLER L, MENZEL H

Studies on the efficacy of lipoate and dihydrolipoate in the alteration of cadmium²⁺ toxicity in isolated hepatocytes

Biochim Biophys Acta; 1990; 1052(3):386-91

NESS-ABRAMOF R, APOVIAN CM

Waist circumference measurement in clinical practice

Nutr Clin Pract; 2008; 23(4):397-404

NETTER FH

The CIBA Collection of Medical Illustrations, Volume 3, Digestive System, Part 1: Upper Digestive Tract Section 1

1959; Plate 15; Seite 17

NILSSON-EHLE P, NORDIN G

Microcalorimetric studies on the total metabolic activity of fat cells

Int J Obes; 1985; 9 Suppl. 1:169-72

OCHIAI A, ITAGAKI S, KUROKAWA T, KOBAYASHI M, HIRANO T, ISEKI K

Improvement in intestinal coenzyme q10 absorption by food intake

Yakugaku Zasshi; 2007; 127(8):1251-4

ÖZDOĞAN S, KAMAN D, ŞİMŞEK BÇ

Effects of coenzyme Q10 and α -lipoic acid supplementation in fructose fed rats

J Clin Biochem Nutr; 2012; 50(2):145-51

PALAMAKULA A, SOLIMAN M, KHAN MM

Regional permeability of coenzyme Q10 in isolated rat gastrointestinal tracts

Pharmazie; 2005; 60(3):212-4

RKI – ROBERT-KOCH-INSTITUT, BERLIN

GEDA 2009: Diabetes mellitus

http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/Geda09/Diabetes_mellitus.pdf?__blob=publicationFile; gesehen am 27.7.2012

RODRIGUEZ MC, MACDONALD JR, MAHONEY DJ, PARISE G, BEAL MF, TARNOPOLSKY MA
Beneficial effects of creatine, CoQ10, and lipoic acid in mitochondrial disorders
Muscle Nerve; 2007; 35(2):235-42

SCHETTLER G, GRETEN H
Seite 674 aus: Innere Medizin – Gesamtausgabe – Verstehen, Lernen, Anwenden;
1998; 9. Auflage; Georg Thieme Verlag, Stuttgart

SCHNEIDER A.
Mangelernährung bei Adipositas – Epidemiologie, Diagnostik und Therapie
Aktuel Ernaehr Med; 2008; 33:280-283

SCHROEDER MM, BELLOTO RJ JR., HUDSON RA, MCINERNEY MF
Effects of Antioxidants Coenzyme Q10 and Lipoic Acid on Interleukin-1b-Mediated Inhibition of Glucose-Stimulated Insulin Release from Cultured Mouse Pancreatic Islets
Immunopharmacol Immunotoxicol; 2005; 27:109–122

SCHULZ C, OBERMÜLLER-JEVIC UC, HASSELWANDER O, BERNHARDT J, BIESALSKI HK
Comparison of the relative bioavailability of different coenzyme Q10 formulations with a novel solubilizate (Solu Q10)
Int J Food Sci Nutr; 2006; 57(7-8):546-55

SHEN W, LIU K, TIAN C, YANG L, LI X, REN J, PACKER L, COTMAN CW, LIU J
R-alpha-lipoic acid and acetyl-L-carnitine complementarily promote mitochondrial biogenesis in murine 3T3-L1 adipocytes
Diabetologia; 2008; 51(1):165-74

SINGH RB, SHINDE SN, CHOPRA RK, NIAZ MA, THAKUR AS, ONOUCHI Z
Effect of coenzyme Q10 on experimental atherosclerosis and chemical composition and quality of atheroma in rabbits
Atherosclerosis; 2000; 48(2):275-82

JOHN D SMART
Buccal drug delivery
Expert Opinion on Drug Delivery May; 2005; 2(3): 507–517

SMITH AR, SHENVI SV, WIDLANSKY M, SUH JH, HAGEN TM
Lipoic acid as a potential therapy for chronic diseases associated with oxidative stress
Curr Med Chem; 2004; 11(9):1135-46

SNIJDER MB, VAN DAM RM, VISSER M, SEIDELL JC

What aspects of body fat are particularly hazardous and how do we measure them?

Int J Epidemiol; 2006; 35:38-92

SQUIER CA, KREMER MJ

Biology of Oral Mucosa and Esophagus

J Natl Cancer Inst Monogr; 2001; 29: 7-15

STUBBS J, WHYBROW S, TEIXEIRA P, BLUNDELL J, LAWTON C, WESTENHOEFER J, ENGEL D, SHEPHERD R, MCCONNON A, GILBERT P, RAATS M

Problems in identifying predictors and correlates of weight loss and maintenance: implications for weight control therapies based on behaviour change

Obes Rev; 2011; 12:688-708

STUBBS RJ, HUGHES DA, JOHNSTONE AM, ROWLEY E, REID C, ELIA M, STRATTON R, DELARGY H, KING N, BLUNDELL JE

The use of visual analogue scales to assess motivation to eat in human subjects: a review of their reliability and validity with an evaluation of new hand-held computerized systems for temporal tracking of appetite ratings

Br J Nutr; 2000; 84:405-415

TEICHERT J, HERMANN R, RUUS P, PREISS R

Plasma kinetics, metabolism, and urinary excretion of alpha-lipoic acid following oral administration in healthy volunteers

J Clin Pharmacol; 2003; 43(11):1257-67

TANUMIHARDJO SA, VALENTINE AR, ZHANG Z, WHIGHAM LD, LAI HJ, ATKINSON RL

Strategies to increase vegetable or reduce energy and fat intake induce weight loss in adults

Exp Biol Med; 2009; 234(5):542-52

VAN ACKER K, BOUHASSIRA D, DE BACQUER D, WEISS S, MATTHYS K, RAEMEN H, MATHIEU C, COLIN IM

Prevalence and impact on quality of life of peripheral neuropathy with or without neuropathic pain in type 1 and type 2 diabetic patients attending hospital outpatients clinics

Diabetes Metab; 2009; 35(3):206-13

WAGNER AE, ERNST IM, BIRRINGER M, SANCAK O, BARELLA L, RIMBACH G

A combination of lipoic acid plus coenzyme Q10 induces PGC1 α , a master switch of energy metabolism, improves stress response, and increases cellular glutathione levels in cultured C2C12 skeletal muscle cells

Oxid Med Cell Longev; 2012; 2012:835970. Epub 2012 May 9)

WEBER C, BYSTED A, HØLMER G

Coenzyme Q10 in the diet - daily intake and relative bioavailability

Mol Aspects Med; 1997; 18 Suppl: S251-4

WHO – WELTGESUNDHEITSORGANISATION

Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic

http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_894.pdf; 2000

WHO REPORT

Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications

http://whqlibdoc.who.int/hq/1999/WHO_NCD_NCS_99.2.pdf; 1999; gesehen am 27.7.2012

WIRTH R, VOLKERT D, RÖSLER A, SIEBER CC, BAUER JM

Bioelectric impedance phase angle is associated with hospital mortality of geriatric patients.

Arch Gerontol Geriatr; 2010; 51(3):290-4

WOLLIN SD, JONES PJH

Alpha-lipoic acid and cardiovascular disease

J Nutr; 2003; 133(11):3327-30. Review

ZIEGLER D

Thioctic acid for patients with symptomatic diabetic polyneuropathy: a critical review

Treat Endocrinol; 2004; 3(3):173-89

7 Tabellen und Abbildungen

7.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Coenzym Q10-Gehalt in verschiedenen Lebensmitteln [Weber C et al.; 1997]	21
Tabelle 2	Gewichtsklassifikation bei Erwachsenen anhand des BMI [nach WHO, 2000]	34
Tabelle 3	Kohorte 2009 Woche 0, n=22	45
Tabelle 4	Verum 2009 Woche 0, n=11	45
Tabelle 5	Placebo 2009 Woche 0, n=11	46
Tabelle 6	Vergleich der Verum- und Placebokohorte in Woche 0; jeweils n=11; * p<0,05	46
Tabelle 7	Placebo 2009 Männer, Woche 0, n=3	46
Tabelle 8	Placebo 2009 Frauen Woche 0, n=8	47
Tabelle 9	Placebo 2009 - Vergleich Männer versus Frauen Woche 0; **p<0,01	47
Tabelle 10	Gesamtkohorte 2010 Woche 0, n=22	47
Tabelle 11	Verum 2010 Woche 0, n=11	48
Tabelle 12	Placebo 2010 Woche 0, n=11	48
Tabelle 13	2010 – Vergleich der Verum- und Placebokohorte in Woche 0; jeweils n=11	48
Tabelle 14	Häufigkeit der Gründe, die von Studienteilnehmern bezüglich des Studienabbruchs bis Woche 6 genannt wurden	49
Tabelle 15	Übersicht über die Abbrecher und Vollender der Studie; * im ersten Durchgang war die Studiendauer inkl. Follow-Up auf 24 Wochen festgelegt. In Woche 36 gibt es ausschließlich Daten aus dem zweiten Durchgang.	49
Tabelle 16	Häufigkeit der Gründe, die von Studienteilnehmern bezüglich des Studienabbruchs nach Woche 6 genannt wurden	50
Tabelle 17	Entwicklung des BMI, 2009; arithmetisches Mittel und Standardabweichung; Verum: n=11, Placebo: n=11	53
Tabelle 18	Entwicklung des BMI, 2010; arithmetisches Mittel und Standardabweichung; Verum: n=11, Placebo: n=11	53
Tabelle 19	Signifikanz p der Veränderungen des BMI zu verschiedenen Zeitpunkten der Studie, 2010; Verum: n=11, Placebo: n=11	53
Tabelle 20	Vergleich von Körperwasser, Magermasse und Fettmasse, 2009; Verum- und Placebogruppe zu verschiedenen Zeitpunkten; jeweils n=11	56
Tabelle 21	Vergleich von ECM, BCM und Zellanteil, 2009; Verum- und Placebogruppe zu verschiedenen Zeitpunkten; jeweils n=11	56
Tabelle 22	Vergleich von Körperwasser, Magermasse und Fettmasse, 2010; Verum- und Placebogruppe zu verschiedenen Zeitpunkten; jeweils n=11	57
Tabelle 23	Vergleich von ECM, BCM und Zellanteil, 2010; Verum- und Placebogruppe zu verschiedenen Zeitpunkten; jeweils n=11	58
Tabelle 24	Bestimmung der Alpha-Liponsäure im Plasma [$\mu\text{g/l}$] - Placebogruppe	63
Tabelle 25	Bestimmung der Alpha-Liponsäure im Plasma [$\mu\text{g/l}$] - Verumgruppe	63
Tabelle 26	Plasmakonzentrationen von Vitamin C und E, 2009; arithmetisches Mittel und Standardabweichung; Woche 0, 6 und 12	63
Tabelle 27	Plasmakonzentrationen von β -Carotin und Lycopin, 2009; arithmetisches Mittel und Standardabweichung; Woche 0, 6 und 12: n=22	64

Tabelle 28	Bukkal-Mukosa-Konzentrationen von Vitamin C und E, 2009; arithmetisches Mittel und Standardabweichung; n=22; * p<0,05, ** p<0,01	65
Tabelle 29	Bukkal-Mukosa-Konzentrationen von β -Carotin und Lycopin, 2009; arithmetisches Mittel und Standardabweichung; n=22; * p<0,05	65
Tabelle 30	Plasmakonzentrationen von Vitamin C und E, 2010; arithmetisches Mittel und Standardabweichung; Woche 0, 6, 12 und 24; jeweils n=11 in Verum- und Placebogruppe; * p<0,05	66
Tabelle 31	Plasmakonzentrationen von β -Carotin und Lycopin, 2010; arithmetisches Mittel und Standardabweichung; Woche 0, 6 und 12; jeweils n=11 in Verum- und Placebogruppe	66
Tabelle 32	Bukkal-Mukosa-Konzentrationen von Vitamin C und E, 2010; arithmetisches Mittel und Standardabweichung; n=22; * p<0,05	68
Tabelle 33	Bukkal-Mukosa-Konzentrationen von β -Carotin und Lycopin, 2010; arithmetisches Mittel und Standardabweichung; n=22	68
Tabelle 34	Veränderung der Sättigung vor der Intervention (Woche 0) und nach Beginn der Intervention (Woche 1), Signifikanz: Vergleich Woche 0 zu Woche 1	74
Tabelle 35	Veränderung der Sättigung am Ende der Intervention im Vergleich zum Follow-Up-Termin; Durchgang 2009	74
Tabelle 36	Veränderung der Sättigung am Ende der Intervention im Vergleich zum Follow-Up-Termin; Durchgang 2010	75
Tabelle 38	Probanden nach Gewichtsverlust eingeteilt. Erfolgreich: 1. bis 25. Perzentile; Nicht erfolgreich: 75. bis 100. Perzentile; jeweils n=11	75
Tabelle 39	Vergleich der erfolgreichen Teilnehmer mit den nicht erfolgreichen Teilnehmern, in Woche 0, jeweils n=11	76
Tabelle 40	Vergleich Energie- und Nährstoffaufnahme der erfolgreichen Teilnehmer mit den nicht erfolgreichen Teilnehmern, jeweils n=11; *, p<0,05	76

7.2 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1	Häufigkeit verschiedener BMI-Klassen bei der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland (Alter: 18 Jahre und älter) in % [Mikrozensus Gesundheit; 2009]	8
Abbildung 2	Funktion der AMPK bei der Erhaltung der Energiehomöostase des Körpers, nach [Kahn BB et al.; 2005]	14
Abbildung 3	Strukturformel der Alpha-Liponsäure	15
Abbildung 4	Wirkmechanismen der Alpha-Liponsäure auf die Regulation des Körpergewichts [nach Lee WJ et al; 2005]	18
Abbildung 5	Strukturformel des Ubichinon	19
Abbildung 6	Übersicht über beide Studiendurchgänge	31
Abbildung 7	Schematische Darstellung der Kompartimentmodelle	35
Abbildung 8	Schematische Darstellung der BIA	36
Abbildung 9	Schematische Darstellung der Bukkal-Mukosa [Smart JD; 2005]	39
Abbildung 10	Formeln zur Berechnung des Grundumsatzes nach Harris-Benedict	42
Abbildung 11	Entwicklung des Körpergewichts 2009; arithmetisches Mittel und Standardabweichung; Verum: n=11, Placebo: n=11; Wert von dem in Woche 0 verschieden; * p<0,05	51

Abbildung 12	Entwicklung des Körpergewichts 2010; arithmetisches Mittel und Standardabweichung; Verum: n=11, Placebo: n=11; Wert von dem in Woche 0 verschieden; * p<0,05, ** p<0,01	52
Abbildung 13	Entwicklung Taille- und Hüftumfänge; arithmetisches Mittel und Standardabweichung; 2009; Verum: n=11, Placebo: n=11	54
Abbildung 14	Entwicklung Taille- und Hüftumfänge; arithmetisches Mittel und Standardabweichung; 2010; Verum: n=11, Placebo: n=11	55
Abbildung 15	Coenzym Q10-Plasmakonzentrationen in Verum- und Placebogruppe, 2009; Woche 0, 6 und 12, jeweils n=11 pro Gruppe; Woche 24: n=11 pro Gruppe; *** p<0,001 im Vergleich zur Placebogruppe	59
Abbildung 16	Coenzym Q10-Zellkonzentrationen in Verum- und Placebogruppe, 2009; Woche 0, 6 und 12, jeweils n=11 pro Gruppe; * p<0,02 im Vergleich zur Placebogruppe; ** p<0,005	60
Abbildung 17	Coenzym Q10-Plasmakonzentrationen in Verum- und Placebogruppe, 2010; Woche 0, 6 und 12, jeweils n=11 pro Gruppe; *** p<0,001 im Vergleich zur Placebogruppe; ** p<0,005	61
Abbildung 18	Coenzym Q10-Zellkonzentrationen in Verum- und Placebogruppe, 2010; Woche 0, 6, 12 und 24, jeweils n=11 pro Gruppe	62
Abbildung 19	Vitamin C-Plasmakonzentrationen in Placebo- und Verumgruppe, 2009; Woche 0, 6 und 12, jeweils n=11 in Verum- und Placebogruppe; * p<0,05	64
Abbildung 20	Vitamin C-Plasmakonzentrationen in Placebo- und Verumgruppe, 2010; Woche 0, 6 und 12, jeweils n=11 in Verum- und Placebogruppe; **p<0,01 im Vergleich zum Ausgangswert; ***p<0,001 im Vergleich zum Ausgangswert	67
Abbildung 21	HOMA-Index 2009; arithmetisches Mittel und Standardabweichung; Verum n=11, Placebo n=11	69
Abbildung 22	HOMA-Index 2010; arithmetisches Mittel und Standardabweichung; Verum n=11, Placebo n=11	69
Abbildung 23	Entwicklung des HOMA-Index bei Probanden mit normalen Nüchtern-BZ- und Nüchtern-Insulin-Werten; n=29	70
Abbildung 24	Entwicklung des HOMA-Index bei Probanden mit pathologischen Nüchtern-BZ- und/oder Nüchtern-Insulin-Werten; n=15	71
Abbildung 25	Reduktion der Energieaufnahme im Vergleich zu Woche 0; in kcal; Durchgang 2010; jeweils n=11 pro Gruppe	72

8 Anhang

8.1	Übersicht über die durchschnittliche tägliche Aufnahme von Makro- und ausgewählten Mikronährstoffen.....	108
8.2	Ergebnisse des Fettstoffwechsels.....	110
8.3	Studienabbrecher im Vergleich zu Studienvollendern.....	111
8.4	Probandentagebuch.....	112
8.5	Ernährungsprotokoll.....	113
8.6	Sättigungsskala	114

8.1 Übersicht über die durchschnittliche tägliche Aufnahme von Makro- und ausgewählten Mikronährstoffen

Durchgang 2009		Woche 1	Woche 2	Woche 4	Woche 8	Woche 12	Woche 24
Verum	MW	1405	1393	1625	1553	1475	1606
Energie	SD	233	261	288	298	262	293
[kcal]	Anzahl	10	10	11	9	8	7
Placebo	MW	1484	1559	1719	1723	1525	1495
Energie	SD	263	333	367	345	323	102
[kcal]	Anzahl	10	9	9	9	6	6
p Verum vs. Placebo		0,508	0,268	0,550	0,308	0,773	0,436
Verum	MW	149	132	147	134	120	163
Kohlenhydrate	SD	14	32	39	25	32	30
[g]	Anzahl	10	10	11	9	8	7
Placebo	MW	149	156	163	164	149	147
Kohlenhydrate	SD	41	49	46	36	44	21
[g]	Anzahl	10	9	9	9	6	6
p Verum vs. Placebo		0,997	0,255	0,408	0,068	0,209	0,330
Verum	MW	20	21	23	22	18	19
Ballaststoffe	SD	6	5	7	5	5	5
[g]	Anzahl	10	10	11	9	8	7
Placebo	MW	17	19	19	18	22	18
Ballaststoffe	SD	7	6	5	6	5	6
[g]	Anzahl	10	9	9	9	6	6
p Verum vs. Placebo		0,339	0,515	0,268	0,235	0,279	0,882
Verum	MW	64	64	72	67	70	59
Protein	SD	22	16	9	22	20	10
[g]	Anzahl	10	10	11	9	8	7
Placebo	MW	73	67	85	76	66	65
Protein	SD	18	14	34	20	18	17
[g]	Anzahl	10	9	9	9	6	6
p Verum vs. Placebo		0,371	0,623	0,244	0,401	0,701	0,480
Verum	MW	49	54	68	70	66	65
Fett	SD	17	20	19	26	26	20
[g]	Anzahl	10	10	11	9	8	7
Placebo	MW	54	60	65	70	61	62
Fett	SD	11	14	18	17	10	6
[g]	Anzahl	10	9	9	9	6	6
p Verum vs. Placebo		0,500	0,459	0,664	0,970	0,634	0,733
Verum	MW	148,0	130,2	172,9	121,5	134,6	125,5
Vit C	SD	70,5	64,9	82,9	63,1	60,4	50,5
[mg]	Anzahl	10	10	11	9	8	7
Placebo	MW	92,8	121,5	145,9	106,7	128,0	104,4
Vit C	SD	50,2	77,6	53,0	25,3	61,8	54,9
[mg]	Anzahl	10	9	9	9	6	6
p Verum vs. Placebo		0,072	0,804	0,433	0,546	0,857	0,520
Verum	MW	8,0	8,0	10,4	11,4	11,1	8,6
Vit E	SD	2,3	2,4	3,3	4,6	3,4	3,7
[mg]	Anzahl	10	10	11	9	8	7
Placebo	MW	9,3	7,8	10,1	11,4	11,2	8,9
Vit E	SD	2,6	2,6	2,6	5,2	3,8	2,9
[mg]	Anzahl	10	9	9	9	6	6
p Verum vs. Placebo		0,283	0,877	0,859	0,989	0,980	0,901

Durchgang 2010		Woche 0	Woche 1	Woche 2	Woche 4	Woche 8	Woche 12	Woche 24	Woche 36
Verum	MW	1870	1720	1687	1611	1810	1773	1808	1871
Energie	SD	251	392	382	304	441	340	461	334
[kcal]	Anzahl	5	11	11	10	9	7	4	4
Placebo	MW	1952	1705	1601	1758	1629		1468	1684
Energie	SD	529	290	332	478	312	333	219	498
[kcal]	Anzahl	9	11	11	10	10	8	7	7
p Verum vs. Placebo		0,768	0,920	0,595	0,446	0,338	0,178	0,169	0,560
Verum	MW	165	174	171	154	191	177	195	216
Kohlenhydrate	SD	47	42	60	36	61	57	40	51
[g]	Anzahl	5	11	11	10	9	7	4	4
Placebo	MW	187	164	156	161	145	144	148	152
Kohlenhydrate	SD	57	52	57	65	23	39	54	60
[g]	Anzahl	9	11	11	10	10	8	7	7
p Verum vs. Placebo		0,478	0,660	0,579	0,796	0,052	0,246	0,200	0,138
Verum	MW	17	19	20	18	21	18	17	21
Ballaststoffe	SD	3	4	6	5	8	5	3	4
[g]	Anzahl	5	11	11	10	9	7	4	4
Placebo	MW	22	20	21	17	18	19	15	20
Ballaststoffe	SD	5	5	9	6	5	7	2	8
[g]	Anzahl	9	11	11	10	10	8	7	7
p Verum vs. Placebo		0,070	0,775	0,954	0,649	0,422	0,809	0,381	0,918
Verum	MW	81	72	70	69	75	78	75	72
Protein	SD	14	20	14	10	12	17	23	20
[g]	Anzahl	5	11	11	10	9	7	4	4
Placebo	MW	85	78	73	75	77	60	62	75
Protein	SD	26	17	15	15	26	18	7	23
[g]	Anzahl	9	11	11	10	10	8	7	7
p Verum vs. Placebo		0,727	0,471	0,624	0,326	0,817	0,095	0,222	0,837
Verum	MW	79	66	70	66	72	70	71	66
Fett	SD	13	29	22	19	22	19	26	17
[g]	Anzahl	5	11	11	10	9	7	4	4
Placebo	MW	76	67	58	71	62	60	53	67
Fett	SD	25	19	15	21	19	20	11	21
[g]	Anzahl	9	11	11	10	10	8	7	7
p Verum vs. Placebo		0,837	0,945	0,167	0,598	0,325	0,387	0,186	0,899
Verum	MW	123,7	98,8	136,2	97,4	133,3	123,3	98,1	164,0
Vit C	SD	57,0	40,9	43,7	36,7	60,0	59,1	14,7	4,2
[mg]	Anzahl	5	11	11	10	9	7	4	4
Placebo	MW	174,3	104,6	125,3	97,7	111,4	120,4	86,8	115,4
Vit C	SD	91,5	55,1	74,7	44,0	57,6	44,4	33,4	69,4
[mg]	Anzahl	9	11	11	10	10	8	7	7
p Verum vs. Placebo		0,281	0,792	0,694	0,986	0,470	0,921	0,576	0,239
Verum	MW	9,4	9,9	9,5	8,8	9,0	7,7	8,1	13,0
Vit E	SD	2,3	5,1	3,2	3,6	2,4	3,0	2,2	4,0
[mg]	Anzahl	5	11	11	10	9	7	4	4
Placebo	MW	10,4	9,7	10,9	11,4	9,8	9,2	7,3	9,1
Vit E	SD	4,3	3,3	4,9	6,5	3,7	2,6	2,6	4,5
[mg]	Anzahl	9	11	11	10	10	8	7	7
p Verum vs. Placebo		0,646	0,903	0,452	0,293	0,647	0,358	0,666	0,220

8.2 Ergebnisse des Fettstoffwechsels

2009		Triglyceride [mg/dl]			Gesamtcholesterin [mg/dl]			LDL [mg/dl]			HDL [mg/dl]		
		Verum	Placebo	p	Verum	Placebo	p	Verum	Placebo	p	Verum	Placebo	p
Wo 0	MW	97	119	0,430	198	198	0,978	115	119	0,720	64	55	0,086
	SD	49	66		28	31		23	29		8	13	
Wo 12	MW	96	134	0,130	201	194	0,658	114	113	0,933	67	54	0,033*)
	SD	26	62		35	26		31	26		11	12	
Wo 0/Wo 12		p	0,950	0,633	0,874	0,767		0,959	0,635		0,513	0,881	

2010		Triglyceride [mg/dl]			Gesamtcholesterin [mg/dl]			LDL [mg/dl]			HDL [mg/dl]		
		Verum	Placebo	p	Verum	Placebo	p	Verum	Placebo	p	Verum	Placebo	p
Wo 0	MW	111	117	0,802	209	198	0,442	133	121	0,223	53	54	0,843
	SD	53	61		27	33		18	27		13	13	
Wo 12	MW	90	140	0,197	197	190	0,642	129	110	0,170	50	51	0,799
	SD	14	98		32	30		31	21		11	12	
Wo 24	MW	90	118	0,254	190	192	0,945	122	115	0,702	51	53	0,720
	SD	30	54		32	33		35	28		11	12	
Wo 0/Wo 12		p	0,331	0,539	0,423	0,566		0,718	0,381		0,606	0,625	
Wo 0/Wo 24		p	0,379	0,961	0,231	0,679		0,385	0,676		0,736	0,844	
Wo 12/Wo 24		p	0,951	0,582	0,712	0,904		0,685	0,706		0,876	0,771	

8.3 Studienabbrecher im Vergleich zu Studienvollendern

Woche 0	Vollender		Abbrecher		Signifikanz p
	MW	SD	MW	SD	
Alter [Jahre]	42,8	11,6	42,3	11,0	0,864
Gewicht [kg]	87,6	12,2	87,3	12,6	0,950
BMI [kg/m ²]	31,5	3,2	32,2	3,9	0,589
Zellanteil [%]	50,4	2,5	51,0	2,7	0,613
Körperfett [kg]	35,8	8,0	37,8	8,9	0,544
Taille [cm]	94,9	11,0	99,2	13,8	0,145
Hüfte [cm]	113,2	9,3	115,1	8,5	0,344
Nüchtern glukose [mg/dl]	89,3	9,4	95,0	8,9	0,586
Nüchtern insulin [μ U/ml]	12,5	4,4	11,8	6,2	0,519

Name: _____ Probandennummer: _____

Woche _____ von Tag/ Datum: _____ bis Tag/ Datum _____

8.4 Probandentagebuch

Tag/ Datum	Zeit der Präparateinnahme	Bemerkungen zur Einnahme, gesundheitliches Befinden, vorhandene Infekte
	morgens (1h vor Mahlzeit) abends (1h vor Mahlzeit)	
	morgens (1h vor Mahlzeit) abends (1h vor Mahlzeit)	
	morgens (1h vor Mahlzeit) abends (1h vor Mahlzeit)	
	morgens (1h vor Mahlzeit) abends (1h vor Mahlzeit)	
	morgens (1h vor Mahlzeit) abends (1h vor Mahlzeit)	
	morgens (1h vor Mahlzeit) abends (1h vor Mahlzeit)	
	morgens (1h vor Mahlzeit) abends (1h vor Mahlzeit)	
	morgens (1h vor Mahlzeit) abends (1h vor Mahlzeit)	

8.6 Sättigungsskala

Direkt vor der Hauptmahlzeit beantworten Sie bitte folgende Frage:

Wie hungrig fühlen Sie sich?

Ich habe		Ich hab mich
keinen	—————	noch nie so
Hunger		hungrig gefühlt

Direkt nach der Hauptmahlzeit beantworten Sie bitte folgende drei Fragen:

Wie satt fühlen Sie sich?

Ich bin		Ich kann
völlig	—————	keinen Bissen
ausgehungert		mehr essen

Wie voll fühlen Sie sich?

Nicht sehr	—————	Absolut voll
voll		

Wie viel könnten Sie schätzungsweise noch essen?

Nichts mehr	—————	Noch viel
-------------	-------	-----------

Danksagung

Diese Arbeit konnte ich nur mit Hilfe vieler verschiedener Menschen anfertigen, bei denen ich mich sehr herzlich bedanke.

Herrn Professor Dr. Hans-Konrad Biesalski gilt mein Dank dafür, dass er mich mit der Durchführung dieser Studie beauftragt hat. Als Betreuer, Gutachter und Prüfer meiner Arbeit hat er mir mit Rat und Tat zur Seite gestanden.

Mein Dank an Frau Dr. Ute Gola ist zu groß, als dass er hier Platz finden könnte. Auf ihre Initiative hin habe ich dieses Projekt in Angriff genommen und mit Hilfe ihrer Geduld, fachlichen Begleitung sowie Hartnäckigkeit zu Ende gebracht.

Für die Entwicklung und Bereitstellung der Prüfpräparate danke ich der Aqanova AG und besonders ihrem CEO Dariush Behnam und Frau Susanne Schulze.

Bei meinen Kolleginnen vom DR. GOLLA – Institut für Ernährung und Prävention GmbH Dr. Cornelia Maaß, Dajana Aßmuth, Yvonne Staeger, Katharina Sturm und Miriam Wittulski bedanke ich mich für Ihre Unterstützung in den vielen Kleinigkeiten, die die Studie mit sich gebracht hat, für die Durchführungen der Messungen, und für die Geduld, mit der sie mich ertragen und meine Fehler ausgebügelt haben. Vielen Dank auch an unsere Praktikantinnen für die unermüdliche Unterstützung bei der Auswertung der Ernährungsprotokolle.

Bei Privatdozent Dr. Sven Diederich bedanke ich mich, dass er sich als Prüfarzt zur Verfügung gestellt und mich außerdem bei der Rekrutierung der Probanden unterstützt hat. Vielen Dank auch für das Bereitstellen von Räumen und Labor.

Beim Laborteam des Endokrinologikum Berlin unter der Leitung von Carla Schwarzer, Martina Salzwedel und Denise Heinig bedanke ich mich für die „Beherbergung“ des labortechnischen Teils und die vielen Blutentnahmen, die sie immer wieder mit großer Geduld durchgeführt haben.

An der Universität Hohenheim hat sich Frau Dr. Claudia Wicke mit Langmut und großer Sorgfalt um alles Organisatorische im Zusammenhang mit dem Pro Inno-Projekt gekümmert und war für mich immer eine Ansprechpartnerin. Vielen Dank dafür! Vielen Dank auch an Jana Tinz für die Unterstützung bei der Literaturrecherche.

Dankeschön an Tabea Frey für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Ein besonderer Dank gilt meinem Mann, Dr. Martin Franz, der immer an das Gelingen geglaubt und mich in Dürrezeiten motiviert hat.

Mein Schwiegervater, Dr. Volker Franz, hat in ungezählten Stunden unsere Kinder betreut und mir dadurch den Rücken freigehalten. Vielen Dank dafür!

Bei Helga und Dr. Detlef Fuchs bedanke ich mich herzlich für ihre Genauigkeit beim

Korrekturlesen und die vielen wertvollen Hinweise.

Bei meinen Eltern Hannelore und Martin Lehmann bedanke ich mich für die Arbeitsenklave in der hessischen Abgeschlossenheit und dafür, dass die freie Berufswahl für sie immer ein hohes Bildungsgut war.

Danke auch für die viele Unterstützung, die ich nicht gesehen habe.

Ohne Sie und Euch wäre dieses Projekt nicht erfolgreich gewesen. Vielen Dank!