

Hormonelle Körpergewichtsregulation nach Gewichtsreduktion im Rahmen der multimodalen randomisierten Interventionsstudie MAINTAIN

Anke Verena Leupelt

Univ.-Diss.

zur Erlangung des akademischen Grades

"doctor rerum naturalium"

(Dr. rer. nat.)

in der Wissenschaftsdisziplin „Experimentelle Ernährungsmedizin“

eingereicht an der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
Institut für Ernährungswissenschaft
der Universität Potsdam

Disputation: Bergholz-Rehbrücke, 29. Juni 2018
Hauptbetreuer: Prof. Dr. Joachim Spranger
weitere Gutachter: Prof. Dr. Susanne Klaus
Prof. Dr. Matthias Blüher

Dieses Werk ist unter einem Creative Commons Lizenzvertrag lizenziert:
Namensnennung 4.0 International
Um die Bedingungen der Lizenz einzusehen, folgen Sie bitte dem Hyperlink:
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Online veröffentlicht auf dem
Publikationsserver der Universität Potsdam:
URN [urn:nbn:de:kobv:517-opus4-413181](http://nbn-resolving.org/urn:nbn:de:kobv:517-opus4-413181)
<http://nbn-resolving.org/urn:nbn:de:kobv:517-opus4-413181>

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

Seite

I. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis.....	X
II. Abkürzungsverzeichnis.....	XII
1 Zusammenfassung	1
2 Einleitung	4
2.1 Problemstellung.....	4
2.2 Regulation des Körpergewichts	7
2.2.1 Neuroendokrine Regulation der Energieaufnahme	7
2.2.2 Energieverbrauch und Regulation des Körpergewichts	9
2.3 Die Sättigung und den Energiemetabolismus beeinflussende Hormone.....	10
2.3.1 Leptin.....	10
2.3.2 Insulin	12
2.3.3 Die Schilddrüsenhormonachse.....	12
2.3.4 Adrenalin, Noradrenalin und die Aktivität des sympathischen Nervensystems	14
2.3.5 Inkretine	15
2.3.6 Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse	16
2.3.7 IGF-1 und die Wachstumshormonachse	17
2.3.8 Fibroblasten-Wachstumsfaktoren.....	18
2.4 Hormonelle Veränderungen durch kalorische Restriktion.....	20
2.5 Zielstellung.....	23
3 Material und Methoden.....	24
3.1 Design der MAINTAIN-Studie	24
3.1.1 Zeitlicher Ablauf der Studie.....	24
3.1.2 Rekrutierung und Auswahl der Probanden	24
3.1.3 Vorbereitende Gewichtsreduktionsphase vor Beginn der Studie	25
3.1.4 Randomisierte Intervention der Studie.....	26
3.1.5 Nachbeobachtungsphase der Studie.....	28
3.2 Phänotypisierung	28
3.2.1 Phänotypisierungszeitpunkte.....	28
3.2.2 Erhebung der persönlichen Lebensumstände mittels Fragebogen.....	28
3.2.3 Anthropometrie	29
3.2.4 Indirekte Kalorimetrie	29
3.2.5 Bioimpedanzanalyse.....	29
3.2.6 Orale Glukosetoleranztest	30
3.2.7 Euglykämischer-hyperinsulinämischer Clamp.....	30
3.2.8 Lagerung der Plasma- und Serumproben.....	31
3.2.9 Urinsammlung.....	31
3.3 Laboranalyse.....	31
3.4 Datenverarbeitung und statistische Methoden	33

3.4.1	Deskriptive Statistik.....	33
3.4.2	Auswertung der Gewichtsreduktionsphase	33
3.4.3	Analyse des BMI-Verlaufes.....	33
3.4.4	Analyse der Veränderung der anthropometrischen und metabolischen Parameter im Studienverlauf und im Vergleich der Behandlungsgruppen.....	34
3.4.5	Analyse der Hormonveränderung im Studienverlauf.....	34
3.4.6	Prädiktion des BMI-Verlaufes über die Studienzeit	35
3.4.7	Definition von Subgruppen	36
3.4.8	Einteilung der Hormonachsen.....	36
3.4.9	Verwendete Indizes für die Auswertung	37
4	Ergebnisse	40
4.1	Vorbereitende Gewichtsreduktion und Studienverlauf.....	40
4.2	Charakteristika der Studienpopulation und Veränderungen in der Gewichtsreduktionsphase	43
4.2.1	Einfluss der Gewichtsreduktion auf anthropometrische Parameter.....	43
4.2.2	Einfluss der Gewichtsreduktion auf metabolische Parameter	45
4.2.3	Einfluss der Gewichtsreduktion auf klassische hormonelle Parameter	46
4.2.4	Analyse der Fibroblasten-Wachstumsfaktoren	49
4.3	Einfluss der randomisierten multimodalen Intervention auf die Studienpopulation in der Studienzeit	51
4.3.1	Beschreibung der Stichprobe	51
4.3.2	Analyse der primären Endpunkte.....	51
4.3.3	Prädiktion der BMI-Zunahme	61
5	Diskussion	64
5.1	Einfluss der Gewichtsreduktion auf anthropometrische und metabolische Parameter	64
5.2	BMI-Verlauf über die Studienzeit - Ergebnisse der multimodalen Intervention.....	66
5.3	Einfluss der Gewichtsreduktion auf die hormonellen Parameter	69
5.4	Hormonveränderungen über die Studienzeit.....	76
5.5	Hormoneller Verlauf über die Studienzeit im Vergleich beider Behandlungsgruppen	79
5.6	Prädiktion der BMI-Zunahme	79
6	Literaturverzeichnis	85
7	Anhang	94
8	Summary	99
9	Selbstständigkeitserklärung	101
10	Lebenslauf und Publikationen	102
11	Danksagung.....	104

I. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

	Seite
Tabelle 3.1: Einschluss- und Ausschlusskriterien der MAINTAIN-Studie.	25
Tabelle 3.2: Grenzwerte der kapillären Glukosemessung zur Einteilung der Diabeteskategorien.	30
Tabelle 3.3: Verwendete Nachweismethoden für die Bestimmung der metabolischen und hormonellen Parameter der Studie.....	32
Tabelle 3.4: Wiederhol- und Zwischenpräzision der verwendeten Analysekits.....	32
Tabelle 3.5: Einteilungskriterien der Änderung gewählter Hormonachsen über die Gewichtsreduktionsphase.	36
Tabelle 3.6: Kriterien zur Diagnose eines metabolischen Syndroms.	37
Tabelle 4.1: Charakteristika der 156 Kursteilnehmer vor der Gewichtsreduktion.....	40
Tabelle 4.2: Charakteristika der Studienteilnehmer vor und nach der Gewichtsreduktion.....	43
Tabelle 4.3: Metabolische Parameter der Studienteilnehmer vor und nach der Gewichtsreduktion. .	45
Tabelle 4.4: Hormonelle Parameter der Studienteilnehmer vor und nach der Gewichtsreduktion.....	46
Tabelle 4.5: Plasmakonzentration von FGF19 und FGF21 vor und nach der Gewichtsreduktion.....	50
Tabelle 4.6: Charakteristika der Studienteilnehmer getrennt nach den Behandlungsgruppen zu Beginn der randomisierten Studienphase (T0).....	51
Tabelle 4.7: BMI der Studienteilnehmer zu allen Untersuchungszeitpunkten sowie absolute und prozentuale Veränderung des BMI über die unterschiedlichen Studienphasen für die ITT-Analyse und die PP-Analyse.	53
Tabelle 4.8: Charakteristika der Studienteilnehmer nach Gewichtsreduktion (T0) und nach 18 Monaten (T18).....	53
Tabelle 4.9: Metabolische Parameter der Studienteilnehmer nach Gewichtsreduktion (T0) und nach 18 Monaten (T18). Die Daten sind angegeben als MW±SD (n=112).	54
Tabelle 4.12: Assoziation der adjustierten Residuen der BMI-Zunahme über die Studienzeit $\Delta\text{BMI}_{\text{T18T0}}$ mit der Veränderung der Hormone über die Gewichtsreduktionsphase ($\Delta\text{Hormon}_{\text{T0T-3}}$) sowie mit der Konzentration der Hormone nach Gewichtsreduktion (T0) im linearen Regressionsmodell. .	61
Tabelle 4.13: Charakteristika bei den Studienteilnehmer zum Studienbeginn (T0) getrennt nach den Gewichtsverlaufsgruppen.	62
Tabelle 7.1: Ablaufplan des Gewichtsreduktionskurses.	94
Tabelle 7.2: Charakteristika der Studienabbrecher über die Studienphase.	95
Tabelle 7.3: Korrelation der BMI-Abnahme mit der Veränderung der hormonellen Parameter.....	95
Tabelle 7.4: Geschätzte Randmittel für den BMI im Studienverlauf berechnet für die Behandlungsgruppen.	96

Abbildung 2.1: Die hypothalamische Regulation der Energiehomöostase und ihre Regulation durch intestinale Hormone und Adipokine.	8
Abbildung 3.1: Studiendesign und Darstellung der Untersuchungszeitpunkte im zeitlichen Verlauf. .	24
Abbildung 3.2: Frequenz der Treffen mit den Studienteilnehmern in der Behandlungsphase.	27
Abbildung 4.1: Flussdiagramm für ein- und ausgeschlossene Probanden im Verlauf der MAINTAIN-Studie.	41
Abbildung 4.2: Darstellung der Häufigkeitsverteilung der prozentualen BMI-Veränderung über die Gewichtsreduktionsphase.	44
Abbildung 4.3: Boxplot der Veränderung (Δ) ausgewählter hormoneller Parameter durch die Gewichtsreduktion (T0 zu T-3) für 143 Teilnehmer.	47
Abbildung 4.4: A Prozentuale Häufigkeit der Aktivierung der definierten Hormonachsen durch Gewichtsreduktion (n=143). B Häufigkeitsverteilung der durch die Gewichtsreduktion aktivierten Hormonachsen (n=143).	48
Abbildung 4.5: Korrelation der relativen Veränderungen der Hormonparameter über die Gewichtsreduktionsphase zur relativen BMI-Veränderung für 143 Gewichtsreduktionsteilnehmer.	49
Abbildung 4.6: A BMI-Veränderung bei den Studienteilnehmern ($BMI \pm SEM$) im Studienverlauf aufgeteilt nach Kontrollgruppe und Interventionsgruppe dargestellt als BMI-Zunahme relativ zu dem individuellen BMI nach der Gewichtsreduktion. B Darstellung der relativen BMI-Zunahme in den unterschiedlichen Studienphasen.	52
Abbildung 4.7: A: Korrelation der Veränderung der Nüchtern glukose mit der relativen BMI-Veränderung der Probanden über die 18-monatige Studienzeit. B: Korrelation der Veränderung des $HOMA_{IR}$ mit der relativen BMI-Veränderung der Probanden über die 18-monatige Studienzeit.	54
Abbildung 4.9: A Boxplots der Konzentration freier Fettsäuren nach der Gewichtsreduktion getrennt dargestellt für die Gewichtsverlaufgruppen. B Boxplots der relativen Veränderung des RQ über die Gewichtsreduktionsphase getrennt dargestellt für die Gewichtsverlaufgruppen.	63
Abbildung 7.2: Darstellung des absoluten BMI ($BMI \pm SEM$) zu den unterschiedlichen Studienzeitpunkten bei Interventionsteilnehmern und Kontrollteilnehmern.	96

II. Abkürzungsverzeichnis

11 β -HSD1	11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ-1
α -MSH	α -Melanozyten-stimulierendes Hormon
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AG	Arbeitsgruppe
AgRP	Agouti-assoziiertes Peptid (<i>agouti-related peptide</i>)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMPK	AMP-aktivierte Proteinkinase
AP	Area postrema
ARC	Nucleus arcuatus
AST	Aspartat-Aminotransferase
BAT	Braunes Fettgewebe (<i>brown adipose tissue</i>)
BIA	Bioimpedanzanalyse
BMI	<i>Body-Mass-Index</i>
CART	<i>Cocaine- and amphetamine-regulated transcript</i>
CCK	Cholecystokinin
CREB- H	<i>cAMP-responsive element binding protein H</i>
CRH	<i>Corticotrophin-releasing hormone</i>
CRP	C-reaktives Protein
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DMN	Dorsomedialer Nucleus
EAT	Bewegungsassoziierte Thermogenese (<i>exercise activity thermogenesis</i>)
FGF	Fibroblasten-Wachstumsfaktor (<i>fibroblast growth factor</i>)
FM	Fettmasse
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GH	Wachstumshormon (<i>growth hormone</i>)
GHRH	Somatoliberin (<i>growth hormone releasing hormone</i>)
GIP	<i>Glucose-dependent insulintropic polypeptide</i>
GIT	Gastrointestinaltrakt
GLP-1	<i>Glucagon-like peptide 1</i>
GR	Glukokortikoidrezeptor
HDL	<i>High-density</i> Lipoprotein
HHN	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren Achse
iAUC	<i>Incremental Area Under the Curve</i>
IGF	Insulinähnlicher Wachstumsfaktor (<i>insulin-like growth factor</i>)
IPAQ	<i>International physical activity questionnaire</i>
ITT	<i>Intention-to-treat</i>
ISI	Insulin-Sensitivitäts-Index
KG	Körpergewicht
KHK	Koronare Herzkrankheit
LBM	Fettfreie Körpermasse (<i>lean body mass</i>)
LDL	<i>Low-density</i> Lipoprotein
LH	Lateraler Hypothalamus
m	Männlich
MG	<i>Maintain</i> -Gruppe
MC-4R	Melanocortin-4-Rezeptor
MCH	<i>Melanin-concentrating hormone</i>

MET	Metabolisches Äquivalent
MetSyn	Metabolisches Syndrom
MW	Mittelwert
NAFL	Nicht alkoholbedingte Steatohepatitis
NEAT	Spontane Alltagsaktivität (<i>non-exercise activity thermogenesis</i>)
NEFA	Freie Fettsäuren
NPY	Neuropeptid Y
NREE	Arbeitsabhängiger Energieumsatz (<i>non-resting energy expenditure</i>)
NTS	Nucleus tractus solitarius
oGTT	Oraler Glukosetoleranztest
POMC	Proopiomelanocortin
PP	<i>Per-protocol</i>
PPAR α	<i>Peroxisomen proliferator- activated rezeptor α</i>
PVN	Paraventriculärer Nucleus
PYY	Peptid YY
RG	<i>Regain</i> -Gruppe
REE	Ruheenergieumsatz (<i>resting energy expenditure</i>)
RQ	Respiratorischer Quotient
SD	Standardabweichung (<i>standard deviation</i>)
SDS	<i>Standard deviation score</i>
SH	Schilddrüsenhormone
SNS	Sympathisches Nervensystem
SS _{clamp}	<i>Steady state</i> des Clamps
T2DM	Typ-2-Diabetes mellitus
T3	Triiodthyronin
T4	Thyroxin
TAG	Triacylglycerid
TEE	Gesamtenergieverbrauch (<i>total energy expenditure</i>)
TRH	Thyreoliberin (Thyrotropin <i>releasing hormone</i>)
TSH	Thyreotropin, Thyroid-stimulierendes Hormon
UCP	<i>Uncoupling</i> Protein
w	Weiblich
WAT	Weißes Fettgewebe (<i>white adipose tissue</i>)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (<i>World Health Organisation</i>)
WHR	Taille-Hüfte-Verhältnis (<i>waist-to-hip-ratio</i>)
VLCD	<i>Very-low-calorie diet</i> ,
VMN	Ventromedialer Nucleus
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Zusammenfassung

Adipositas wird mit einer Vielzahl schwerwiegender Folgeerkrankungen in Verbindung gebracht. Leider ist die Adipositas therapie mit der konservativen Gewichtsabnahmestrategie bisher, bezüglich des Erhalts eines reduzierten Körpergewichts, nicht immer erfolgreich. Es ist bekannt, dass die Mehrzahl der adipösen Personen in den Monaten nach der Gewichtsreduktion einen Großteil des abgenommenen Gewichts wieder zunimmt. Nichtsdestotrotz existiert eine hohe Variabilität hinsichtlich des Langzeiterfolges einer Gewichtsreduktion. Der erfolgreiche Erhalt des reduzierten Körpergewichts einiger Personen führt zu der Frage nach den Faktoren, die einen Gewichtserhalt beeinflussen, mit dem Ziel einen Ansatzpunkt für mögliche Therapiestrategien zu identifizieren.

An der Regulation des Körpergewichts ist ein umfangreiches neuroendokrines Netzwerk beteiligt, welches die Nahrungsaufnahme und den Energieverbrauch des Körpers maßgeblich beeinflusst. In Folge einer Gewichtsreduktion kommt es zu einer anhaltenden Auslenkung dieses neuroendokrinen Systems. Ob die hormonellen Veränderungen die Variabilität des langfristigen Gewichtserhalts erklären kann und wie lange die Veränderungen persistieren, ist nicht abschließend geklärt. Zudem ist bisher unbekannt, ob eine Gewichtserhaltungstherapie einen Einfluss auf die Ausprägung der hormonellen Gegenregulation hat und auf diesem Wege ein langfristiger Gewichtserhalt erreicht werden kann.

In der vorliegenden Arbeit wurde im Rahmen einer kontrollierten, randomisierten Studie mit 143 übergewichtigen Probanden (112 weibliche und 31 männliche Teilnehmer) untersucht, ob nach einer dreimonatigen Gewichtsreduktion eine zwölfmonatige gewichtsstabilisierende Lebensstilintervention einen Einfluss auf die Veränderungen der neuroendokrinen Regelkreisläufe und damit auf den langfristigen Gewichtserhalt über achtzehn Monate hat. Die anfängliche dreimonatige Gewichtsreduktionphase vor Studienbeginn führte zu einer mittleren Reduktion des BMI von $4,67 \pm 1,47 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$, das entsprach $12,6 \pm 3,7 \%$ des Körpergewichts. Die primären Ergebnisse der MAINTAIN-Studien konnten zeigen, dass im Vergleich der beiden Behandlungsgruppen die multimodale Lebensstilintervention zu einer Gewichtsstabilisierung über die Dauer dieser zwölfmonatigen Behandlungsphase führte ($\Delta \text{BMI}_{\text{Behandlungsphase}} = 0,1 \pm 3,0 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$, entsprechend $5,2 \%$ der initialen Gewichtsabnahme; $p = \text{n.s.}$). In der Kontrollgruppe kam es zu einer moderaten Gewichtszunahme ($\Delta \text{BMI}_{\text{Behandlungsphase}} = 1,0 \pm 1,9 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$, entsprechend $24,9 \%$ der anfänglichen Gewichtsabnahme; $p < 0,001$). Dadurch war nach Beendigung der Interventionsphase der BMI der Teilnehmer in der Kontrollgruppe höher als der in der Interventionsgruppe ($34,1 \pm 6,0 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ vs. $32,4 \pm 5,7 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$; $p < 0,01$).

Während der Nachbeobachtungszeit war die Interventionsgruppe durch eine signifikant stärkere Gewichtswiederzunahme im Vergleich zur Kontrollgruppe gekennzeichnet ($\Delta\text{BMI}_{\text{Nachbeobachtungsphase}} = 1,2 \pm 1,3 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ vs. $0,6 \pm 0,9 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$; $p < 0,01$), so dass der BMI zwischen beiden Behandlungsgruppen bereits sechs Monate nach der Intervention keinen Unterschied mehr aufwies ($\text{BMI}_{\text{Kontrolle}}: 34,6 \pm 6,1 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ vs. $\text{BMI}_{\text{Intervention}}: 33,5 \pm 5,7 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$; $p = \text{n.s.}$).

Bezüglich der hormonellen Veränderung durch die Gewichtsreduktion wurde, wie erwartet, eine Auslenkung des endokrinen Systems beobachtet. Jedoch konnte kein Unterschied der untersuchten Hormone im Vergleich der beiden Behandlungsgruppen ausfindig gemacht werden. Dies könnte eine Ursache für die fehlenden Langzeiteffekte der Intervention über die Behandlungsphase hinaus sein.

Im Verlauf der Gewichtsabnahme und der anschließenden Studienphasen zeigten sich tendenziell drei Verlaufsmuster in den hormonellen Veränderungen. Zum einen fanden sich Hormone, die unter der Gewichtsreduktion eine Abnahme und im weiteren Studienverlauf einen Wiederanstieg zeigten (GIP-, TSH-, GLP-1-, Leptin-, Leptin/FM-, Insulin fT3- und fT4-Konzentration sowie 24h Urin-Normetanephrin-Ausscheidung). Dieser Wiederanstieg war jedoch unterschiedlich stark ausgeprägt, so dass am Ende der Studienzeit die hormonellen Werte teilweise noch unter den Ausgangswerten (Leptin, Insulin, und fT4), über (fT3) oder im Bereich der Ausgangswerte (GIP-, TSH-, GLP-1-, Leptin/FM- und 24h Urin-Normetanephrin-Ausscheidung) lagen. Im Gegensatz dazu wurde für die beiden Inkretine GIP und GLP-1 ein glukoseinduzierter Anstieg (iAUC) unter der Gewichtsreduktion beobachtet, der sich im weiteren Verlauf wieder an die Ausgangswerte angleich. Schließlich wurde als drittes Muster ein über die Studienzeit kontinuierlicher Anstieg für IGF-1-, 24h Urin-Cortisol- und 24h Urin-Metanephrinkonzentrationen beobachtet.

Nach einer zusätzlichen Adjustierung auf den jeweiligen BMI des Untersuchungszeitpunktes konnte für die TSH-Spiegel ($p < 0,05$), die Schilddrüsenhormone ($p < 0,001$) und für die IGF-1-Spiegel ($p < 0,001$) eine über die Studienzeit persistente Veränderung festgestellt werden.

Abschließend wurde behandlungsgruppenunabhängig untersucht, ob die Hormonspiegel nach Gewichtsreduktion oder ob die relative hormonelle Veränderung während der Gewichtsreduktion ($\Delta\text{Hormon}_{\text{Gewichtsreduktion}}[\%]$) prädiktiv für den Erfolg der Gewichtserhaltungsphase ist. Hier fand sich für die Mehrzahl der hormonellen Parameter kein Effekt auf die Langzeitentwicklung der Gewichtszunahme. Jedoch konnte gezeigt werden, dass eine geringere Abnahme der 24h Urin-Metanephrin-Ausscheidung während der Gewichtsabnahmephase mit einem besseren Erfolg bezüglich des Gewichtserhalts über die achtzehnmonatige Studienzeit assoziiert war (standardisiertes Beta= $-0,365$; $r^2=0,133$ $p < 0,01$). Die anderen hormonellen Achsen zeigten keinen nachweislichen Effekt. Zusätzlich konnte eine

erhöhte Lipidutilisation als ein prädiktiver Parameter für eine bessere Gewichtsstabilisierung nach Gewichtsreduktion herausgestellt werden. Es wird vermutet, dass dies durch die geringe Reduktion der sympathischen Aktivität in diesen Personen induziert war. Dies erfordert eine Abklärung im Rahmen weiterer Studien. Zusätzlich neben den klassischen hormonellen Netzwerken wurden auch weitere hormonelle Parameter, bei denen eine Bedeutung für den Energiehaushalt für den menschlichen Organismus, gestützt durch aktuelle Veröffentlichungen, vermutet wird, untersucht. Hier konnte für FGF19 und FGF21 gezeigt werden, dass eine Gewichtsreduktion zu einer Reduktion von FGF21 ($p < 0,001$), jedoch keine Veränderung der FGF19-Konzentration führte. Zusätzlich konnte keine Assoziation zur Körpergewichtsentwicklung in diesem Studienmodell für die beiden neuen Parameter nachgewiesen werden.

Insgesamt deuten die Daten der durchgeführten randomisierten klinischen Studie darauf hin, dass die Gewichtserhaltungsstrategie mittels multimodaler Lebensstilintervention bei den untersuchten Erwachsenen nach Beendigung der Intervention keinen Langzeiteffekt auf den Körpergewichtserhalt hatte. Ein möglicher Mechanismus dafür könnte der fehlende Effekt auf die hormonelle Gegenregulation sein. Dies unterstreicht noch einmal deutlich die Notwendigkeit, neue Strategien zum Gewichtserhalt zu identifizieren. Der prädiktive Effekt der Veränderung der sympathischen Aktivität unter Gewichtsabnahme auf den Langzeitverlauf deutet auf eine potentielle Bedeutung dieses Regelkreislaufes hin und sollte weiter analysiert werden, um Implementationen von therapeutischen Strategien, die dieses Regelsystem beeinflussen könnten, auch hinsichtlich ihrer Effektivität auf den Langzeiterfolg einer Gewichtsabnahme hin, zu untersuchen.

2 Einleitung

2.1 Problemstellung

Der rapide Anstieg der Anzahl von übergewichtigen und adipösen Patienten wird als eine der größten gesundheitlichen Herausforderungen des 21. Jahrhunderts angesehen [1]. Die Prävalenz von extremer Adipositas hat in den letzten Jahrzehnten weltweit stark zugenommen. Auch wenn sich in den Industrieländern seit 2006 der Anstieg bei Erwachsenen verlangsamt hat [2], steigen die Zahlen bei Kindern und Jugendlichen weiterhin an [3]. In Deutschland gelten 67 Prozent der Männer und 53 Prozent der Frauen als übergewichtig, davon sind 23 Prozent der Männer und 24 Prozent der Frauen adipös [4]. Aufgrund dieser Zahlen und der weitreichenden gesundheitlichen Konsequenzen dieser multifaktoriellen Erkrankung, die neben metabolischen auch vaskuläre Folgeerkrankungen, Endorganschäden und sogar ein erhöhtes Mortalitätsrisiko [5-7] umfassen, besteht Handlungsbedarf.

Das chronische Krankheitsbild der Adipositas besteht aus der übermäßigen Anreicherung von Körperfett [8]. Eine Klassifikation erlaubt hierfür der *Body-mass-Index* (BMI) der als Quotient aus dem Gewicht und der Körpergröße zum Quadrat berechnet wird. Ein BMI von über $25 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ wird entsprechend der *World Health Organisation* (WHO) als Übergewicht definiert. Adipositas ist ab einem BMI von über $30 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ erreicht.

Zwar existiert eine genetische Prädisposition für die Entwicklung einer Adipositas [9, 10], jedoch spielen die individuellen Lebensumstände und Lebensweisen ebenso eine wichtige Rolle. In erster Linie führt eine chronisch positive Energiebilanz durch eine hyperkalorische Ernährung bei unzureichender Bewegung zu einem steigenden Körpergewicht. Die individuellen Gründe, die zu dieser positiven Energiebilanz führen, können jedoch vielschichtiger sein.

Der ungünstige Effekt, den das Übergewicht auf die Entstehung von Insulinresistenz, Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) und das Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen, z.B. koronarer Herzerkrankung, Schlaganfall und peripherer Gefäßerkrankungen hat, ist seit langem bekannt [8, 11-13]. Etwa 80 Prozent der T2DM-Fälle lassen sich auf Adipositas zurückführen [14]. Dabei scheint sowohl das Ausmaß des Übergewichts als auch die Fettverteilung für das Gesundheitsrisiko relevant zu sein. Eine stammbetonte (abdominal-viszerale) Adipositas hat einen stärkeren Einfluss auf das Gesundheitsrisiko als eine hüftbetonte (gluteal-femorale) Adipositas [5]. Dabei wird u.a. die verstärkte hormonelle und inflammatorische Aktivität des abdominalen Fettes als eine wesentliche Ursache gesehen [15]. Eine Zunahme dieses Fettgewebes ist auch mit einer Risikosteigerung für Hypertonie und Herzinsuffizienz verbunden [16]. Adipositas-assoziiert kann

zudem eine Dyslipoproteinämie entstehen, die wiederum das Risiko von arteriosklerotischen Plaques und kardiovaskulären Erkrankungen zusätzlich steigert [13, 17].

Die Kombination aus abdominaler Adipositas, arterieller Hypertonie, Störungen des Fett- und Glukosestoffwechsels bzw. einer Insulinresistenz stellt eine Verflechtung von Risikofaktoren dar und wird als Metabolisches Syndrom (MetSyn) bezeichnet. Die abdominale Adipositas wird dabei als ein wichtiger Risikofaktor für die Entstehung dieses Symptomkomplexes angesehen. Longitudinale Studien zeigen, dass das Auftreten eines MetSyn weitere Folgeerkrankungen wie z.B. T2DM, Arteriosklerose und kardiovaskuläre Komplikationen begünstigt [14, 18]. Weitere mögliche Folgeerkrankungen der Adipositas sind das Auftreten von Fettleberhepatitis, Cholecystolithiasis, degenerativen Erkrankungen des Bewegungsapparates und das Schlafapnoe-Syndrom. Zudem konnten prospektive Kohortenstudien zeigen, dass Übergewicht mit einem höheren Risiko für bestimmte Krebserkrankungen assoziiert ist. So erhöht sich das Risiko für Frauen für z.B. Ösophagus-, Mamma-, Kolon-, Nierenzell-, Endometrium-, Pankreas- oder Gallenblasenkarzinome. Bei Männern treten z. B. Ösophagus-, Kolon-, Rektal- oder Nierenzellkarzinome verstärkt auf [14]. Bei Frauen ist eine Adipositas zudem gehäuft mit hormonellen Störungen wie z.B. Hyperandrogenämie assoziiert [14]. Zusätzlich zu den somatischen Beschwerden sind starke psychosoziale Auswirkungen für die Betroffenen zu beobachten, wie z.B. erhöhte Depressivität und Ängstlichkeit, die zu persönlicher Benachteiligung bzw. Stigmatisierung führen können [19, 20]. Angesichts dieses hohen Gesundheitsrisikos und der hohen psychischen und emotionalen Belastung für den Patienten werden Strategien benötigt, um Adipositas und damit auch adipositasassoziierte Komplikationen besser therapieren und idealer Weise verhindern zu können. Die zur Verfügung stehenden Therapieoptionen umfassen konservative Gewichtsreduktionsprogramme, medikamentöse Therapiestrategien sowie chirurgische Eingriffe. Letztere unterscheiden restriktive Verfahren, die zu einer reduzierten Nahrungsaufnahme (Magenband, Schlauchmagen) führen und malresorptive Verfahren, die über eine verminderte Resorption zu einer verminderten Energiezufuhr führen (Roux-en-Y-Magenbypass). Die bariatrische Chirurgie stellt eine sehr effektive Maßnahme zur Verbesserung des metabolischen und kardiovaskulären Risikos dar [21, 22]. Allerdings übersteigt zum einen die Zahl der adipösen Patienten die vorhandenen finanziellen und chirurgisch-internistischen Kapazitäten, zum anderen sind nicht alle Patienten mit einer therapiebedürftigen Adipositas für diese stark invasive und komplikationsträchtige Intervention geeignet. Des Weiteren sind die medikamentösen Therapiestrategien sehr limitiert. Momentan steht nur Orlistat® zur Verringerung der Fettresorption im Darm und Saxenda® als GLP-1-Analagon zur Verfügung. Somit fällt die Therapieentscheidung meist zu Gunsten der konservativen strukturierten Gewichtsreduktionsprogramme aus, die für eine große Zahl an adipösen Patienten geeignet und

im Vergleich zu den Alternativen risikoarm sind. Die Reduktionsprogramme zeigen gute therapeutische Erfolge hinsichtlich der Gewichtsabnahme. Erfolgsunterstützend ist hier sowohl eine entsprechend individuell angepasste Reduktionskost, die die persönliche und kulturelle Präferenz beachtet [23], als auch eine dauerhafte Steigerung der körperlichen Aktivität im Alltag [14]. Die genaue Zusammensetzung der Reduktionskost bezüglich der Makronährstoffe Fette, Kohlenhydrate und Proteine scheint für den Langzeitverlauf der Gewichtsreduktion nicht maßgeblich zu sein [23].

Es konnte gezeigt werden, dass eine Lebensstilmodifikation mit moderater Gewichtsreduktion von rund zehn Prozent des Körpergewichts bei den übergewichtigen Probanden durch eine stärkere Insulinwirkung zu einer Verbesserung des Kohlenhydratstoffwechsels führt [14], positive Effekte auf die Herzkreislauffunktion [24] hat und das Risiko für das Neuauftreten einer Hypertonie [25] reduziert. Zusätzlich wird der LDL-Cholesterolspiegel reduziert und bei Erhalt des reduzierten Gewichts erfolgt ein Anstieg des HDL-Cholesterols [26]. Eine Gewichtsreduktion von zehn Prozent des Ausgangsgewichts bei adipösen Patienten kann somit eine Reduktion der metabolischen Folgen der Adipositas erreichen [27]. Daten aus Beobachtungsstudien mit Übergewichtigen im Vergleich zu gewichtsstabilen Personen deuten zudem darauf hin, dass ein Gewichtsverlust von neun Kilogramm bis dreizehn Kilogramm mit einer Reduktion der allgemeinen Mortalitätsrate um 25 Prozent assoziiert ist [28]. Diesbezügliche Interventionsstudien liegen allerdings nur in sehr begrenztem Ausmaß vor. Im Wesentlichen ist hier die *Look AHEAD*-Studie zu nennen. So war bei Typ-2-Diabetikern eine umfangreiche Lebensstilmodifikation zwar mit einer Verbesserung diverser metabolischer Parameter verbunden, es konnte aber keine Senkung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität nach elf Jahren Nachbeobachtung nachgewiesen werden [24, 29, 30]. Als Ursachen hierfür wird eine Vielzahl von Mechanismen diskutiert. So ist das Vorhandensein eines T2DM eventuell ein Faktor, der fehlende Effekte erklären könnte. Ein weiterer Faktor dürfte die nach der initial sehr erfolgreichen Gewichtsabnahme erneute Gewichtszunahme sein, die zu einem Verschwinden der metabolischen Vorteile der Gewichtsreduktion führte [29]. Interessanterweise fand sich in einer kürzlich publizierten Subanalyse der *Look AHEAD*-Studie eine Reduktion der kardiovaskulären Mortalität in der Gruppe, die eine deutliche Gewichtsreduktion im ersten Jahr zeigte [31].

Häufig findet sich bei Patienten mit einem starken initialen Gewichtsverlust auch nach längerer Zeit ein niedrigerer BMI als bei Patienten mit nur geringem initialen Gewichtsverlust [32]. Daraus ergibt sich die Vermutung, dass vor allem der langfristige Gewichtsverlust zu einer Beeinflussung von kardiovaskulären Ereignissen bei einer lebensstilbasierten Gewichtsreduktion führen könnte. Dabei ist das beschriebene Phänomen der erneuten Gewichtszunahme nach einer Gewichtsreduktion sehr häufig zu beobachten [33]. So wird die Umsetzung und der

gesundheitliche Vorteil der Lebensstiländerung von den meisten Patienten bereits in einem kurzen Zeitraum erreicht [23, 34, 35]. Allerdings gelingt es trotz diverser multimodaler Therapiestrategien leider nicht [23, 36], einen erfolgreichen Erhalt des reduzierten Gewichts bei allen Teilnehmern zu sichern. Der Gewichtsverlauf nach einer Gewichtsreduktion variiert stark [37]. So erreichen bis zu 80 Prozent der Patienten innerhalb eines Jahres nach einer Gewichtsreduktion bei einem verhaltenstherapeutischen Ansatz das Ausgangsgewicht [11]. Bis zu 20 Prozent der Patienten gelingt es das reduzierte Körpergewicht zu stabilisieren [38]. Die Mechanismen, die zu der beobachteten Gewichtszunahme führen, sind momentan noch nicht ausreichend verstanden.

Bekannt ist jedoch, dass es unter Gewichtsreduktion zu einer deutlichen Veränderung des neuroendokrinen Systems kommt [39], welches einen wesentlichen Faktor für die Modifikation der Energieaufnahme darstellt und somit bedeutend für die Stabilisierung eines erreichten Körpergewichts ist. Wie der längerfristige Verlauf dieser hormonellen Auslenkungen ist und ob diese Veränderungen einen Teil der interindividuellen Varianz erklären, ist momentan nicht geklärt.

2.2 Regulation des Körpergewichts

2.2.1 Neuroendokrine Regulation der Energieaufnahme

Das Körpergewicht wird primär durch die Energie- bzw. Nahrungsaufnahme und den Energieverbrauch beeinflusst und wird in engem Rahmen in einer neuroendokrinen Integration von peripheren und zentralnervösen Prozessen im Hypothalamus des zentralen Nervensystems (ZNS) reguliert. Hier lassen sich anatomisch neuronale Kerngebiete (Nuclei) identifizieren, die über axonale Projektion Verschaltungen bilden. Neben den appetitregulierenden Zentren im *Nucleus arcuatus* (ARC) und paraventriculären Nucleus (PVN) sind zusätzlich der ventromediale Nucleus (VMN), der dorsomediale Nucleus (DMN) und der laterale Hypothalamus (LH) an der Energiehomöostase beteiligt. Es werden Informationen über die Versorgungssituation des Organismus, den Nährstoffbedarf und die vorhandenen Körperenergiespeicher anhand von Veränderungen der peripheren orexigenen und anorexigenen molekularen Mediatoren in diese zentralen Regulationssysteme vermittelt (Abbildung 2.1).

Dabei befinden sich im ARC zwei unterschiedliche Neuronenpopulationen, die in Bezug auf die Nahrungsaufnahme durch entgegengesetzte Wirkungen gekennzeichnet sind und sich zugleich gegenseitig beeinflussen. Es wirken einerseits die Neuronen, die Neuropeptid Y (NPY) und *agouti-related* Peptid (AgRP) exprimieren, sowie andererseits die Neuronen, die Proopiomelanocortin (POMC) und *cocaine- and amphetamine-regulated transcript* (CART) produzieren.

Durch eine Aktivierung der AgRP/NPY-exprimierenden Neuronen wird die Nahrungsaufnahme stimuliert. Sie wirken orexigen. Im Gegensatz dazu führt eine Aktivierung von POMC/CART-exprimierenden Neuronen zu einer Hemmung der Nahrungsaufnahme. Die Wirkung ist somit anorexigen (Abbildung 2.1). Die POMC-Neurone sezernieren das α -Melanozyten-stimulierende Hormon (α -MSH), welches an den Melanocortin-4-Rezeptor (MC-4R) des PVN bindet. Dieses Signal unterdrückt nicht nur den Reiz zur Nahrungsaufnahme, sondern induziert auch Signale, die zu einer entsprechenden Stimulation des Energieumsatzes führen [40].

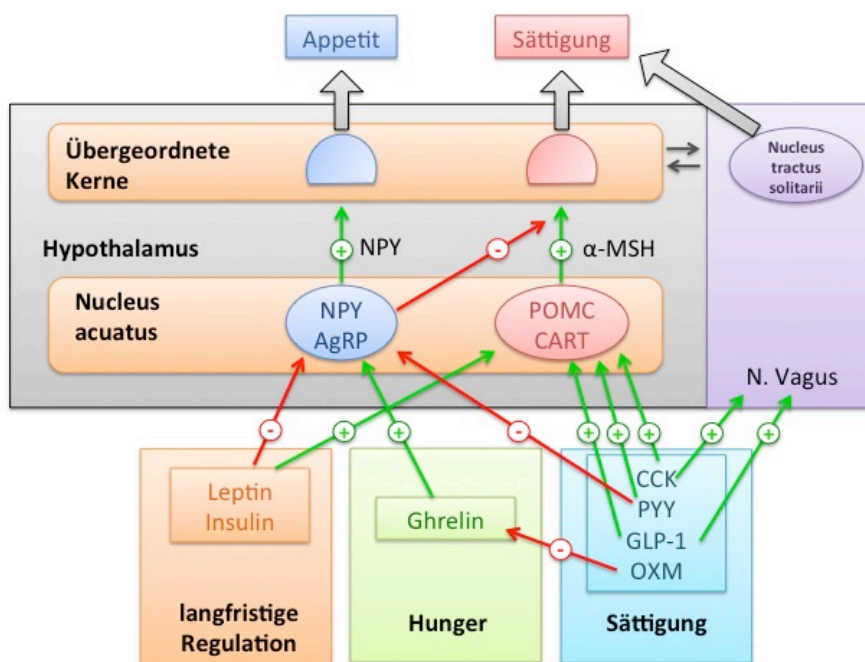


Abbildung 2.1: Die hypothalamische Regulation der Energiehomöostase und ihre Regulation durch intestinale Hormone und Adipokine.

AgRP= *agouti-related Peptid*; CART= *cocaine- and amphetamine-regulated transcript*; CCK= Cholecystkinin; GLP-1= *glucagon-like peptide 1*; α -MSH= α -Melanozyten-stimulierende Hormon; NPY= Neuropeptid Y; OXM= Oxyntomodulin; POMC= Proopiomelanocortin; PYY= Peptid Tyrosin Tyrosin; erstellt nach [41].

Zusätzlich zu den zentralen Sättigungssignalen werden periphere Signale des Nahrungs- und Energiezustandes im ARC gesammelt. Die *Area postrema* (AP) und der *Nucleus tractus solitarii* (NTS) im Hirnstamm vermitteln diese peripheren Signale, welche aus Nährstoffen, Hormonen und vagaler afferenter Aktivierung bestehen und beeinflussen die Aktivität im ARC des Hypothalamus. Die peripheren Signale reflektieren die Kurzzeit- bzw. Langzeitenergiebilanz. Die Hormone Leptin und Insulin sind in die langfristige Regulation der Energiebilanz involviert. Sie inhibieren rezeptorvermittelt die NPY/AgRP Neuronen und verringern damit orexigene Signale. Insulin besitzt neben den Langzeiteffekten auch eine akute Signalwirkung und gehört damit zu den lang- sowie kurzwirksamen Signalen. Mit der Nahrungsaufnahme werden vielzählige gastrointestinale

Hormone ausgeschüttet, die zusätzliche Informationen über den akuten, dynamischen Energiezustand, entweder indirekt über vagale Afferenzen, oder direkt an den Hypothalamus vermitteln. Zu den sättigungsvermittelnden Hormonen gehören u.a. das *glucagon-like peptide* (GLP)-1, welches in einem weiteren Abschnitt noch genauer behandelt wird (vgl. Kap. 2.3.5) sowie Cholecystokinin (CCK), Peptid YY (PYY), Oxyntomodulin und Amylin [42]. Ferner kann auch ein Anstieg der Konzentration von Glukose, Aminosäuren und Lipiden im Blut zur Sättigungsstimulation beitragen.

Das wesentliche orexigene gastrointestinale Hormon ist Ghrelin [43]. Es wird in den Belegzellen des Magenfundus gebildet. Steigende Plasma-Ghrelinspiegel wie sie im Nüchternzustand vorliegen initiieren die Nahrungsaufnahme über die Appetitstimulation [44]. Die Konzentration von Ghrelin fällt bei Magendehnung ab. Zudem wird die appetitsteigernde Rolle von Ghrelin bei stressinduzierter Nahrungsaufnahme [45] sowie bei Diätabbruch und Gewichtszunahme nach einer Gewichtsreduktion diskutiert [42]. Die Rolle von Ghrelin als Regulator in der Nahrungsaufnahme wird dadurch verstärkt, dass spezielle Neuronen zwischen den Nuclei im Hypothalamus ebenfalls Ghrelin freisetzen, welche dann aus den NPY/AgRP Neuronen orexigene Signale stimulieren [46]. Ferner wird die Nahrungsaufnahme durch modulierende Faktoren wie u.a. Schwangerschaft, Stillzeit, Krankheiten oder anderen Stressoren beeinflusst.

2.2.2 Energieverbrauch und Regulation des Körpergewichts

Für ein Gesamtbild der Energiebilanz muss zusätzlich zu der Verarbeitung der peripheren und zentralen Sättigungssignale auch der Energieverbrauch betrachtet werden. Der für die Steuerung der Energiebilanz maßgebliche Gesamtenergieverbrauch des Menschen (*total energy expenditure*, TEE) setzt sich aus drei Hauptkomponenten zusammen: dem Ruheenergieverbrauch (*resting energy expenditure*, REE), der basalen und mahlzeiteninduzierten Thermogenese und dem arbeitsabhängigen Energieumsatz bzw. der körperlichen Aktivität (*non-resting energy expenditure*, NREE) [39, 47, 48].

Der REE beschreibt die Menge an Energie, die benötigt wird, um die biologischen Funktionen des Organismus im Ruhezustand aufrechtzuerhalten. Er nimmt ca. zehn Prozent mehr als der Grundumsatz ein, der auf 60 Prozent bis 70 Prozent des Gesamtenergieverbrauches bestimmt wird. Er ist maßgeblich abhängig von der individuellen Muskelmasse, aber auch dem Körpergewicht, dem Geschlecht, dem Alter und der genetischen Veranlagung. Der REE entspricht der messbaren Annäherung an den Grundumsatz und wird über die indirekte Kalorimetrie erfasst [49]. Die Thermogenese ist variabel und beträgt in etwa 10 Prozent bis 15 Prozent des TEE. Die individuelle Thermogenese umfasst die Wärmeproduktion des Stoffwechsels in Anpassung an Umweltfaktoren, z.B. die Umgebungstemperatur. Hinzu kommen auch Wärme produzierende Stimuli, z.B. Nahrungsaufnahme, oder psychische Stimuli, wie Stress und Angst [50]. Die

Thermogenese wird zudem durch Hormone, z.B. die Schilddrüsenhormone oder das Adrenalin beeinflusst [51]. Auf zellulärer Ebene werden hierbei Prozesse kontrolliert, die u.a. Wärme produzieren. Hier ist vor allem die Atmungskettenphosphorylierung in den Mitochondrien, aber auch die Aktivierung von Leerlauf-Substratzyklen zu nennen. Zusätzlich ist die nutritive Zusammensetzung der verzehrten Nahrung für die mahlzeiteninduzierte Thermogenese von Bedeutung. Bei der Oxidation von Proteinen wird 30 Prozent bis 40 Prozent der Energie in Form von Wärme abgegeben. Bei Kohlenhydraten liegt der Anteil bei bis zu drei Prozent, bei Fetten bis zu neun Prozent [19]. Wobei diese Angaben in der Literatur leicht unterschiedlich beschrieben werden [52].

Der NREE stellt den arbeitsabhängigen Energieumsatz dar und setzt sich zusammen aus der gesteuerten körperlichen, sportassoziierten Aktivität (*exercise activity thermogenesis*, EAT) und dem nicht unmaßgeblichen Energieverbrauch durch spontane Alltagsaktivitäten (*non-exercise activity thermogenesis*, NEAT), wie z.B. spontane Muskelkontraktionen, sowie Sitzen und Stehen oder kontrollierte schnelle Bewegungen mit den Gliedmaßen.

Eine Gewichtskonstanz resultiert aus einer ausgeglichenen Energiebilanz. Eine positive bzw. negative Energiebilanz führt zu einer entsprechend gleichsinnigen Veränderung des Körpergewichts. Im Rahmen einer Gewichtsreduktion kommt es zu einer Absenkung des TEE bezogen auf die vorhandene Muskelmasse [53], die mit Erhalt des reduzierten Körpergewichts persistiert und durch den verringerten Energieverbrauch das Risiko für eine Gewichtszunahme erhöht [54].

2.3 Die Sättigung und den Energiemetabolismus beeinflussende Hormone

Die Regulation des Energiehaushaltes wird durch eine Vielzahl von Mechanismen beeinflusst. Wie beschrieben spielt das neuroendokrine Netzwerk, in dessen Zentrum sich der Hypothalamus befindet, hierbei eine wesentliche Rolle. Im Folgenden soll ein Überblick über den Einfluss ausgewählter Hormone auf den Energiehaushalt, den Substratmetabolismus sowie die Sättigung gegeben werden.

2.3.1 Leptin

Das Peptidhormon Leptin wird vom weißen Fettgewebe (WAT) als Produkt des ob (*obese*)- Genes vorwiegend in der Phase der aktiven Lipogenese sezerniert. Während längerer Fastenphasen wird es gehemmt. Die Synthese erfolgt abhängig von der Größe der Adipozyten und deren Gehalt an Triacylglyceriden (TAG) [55]. Die Serumkonzentration korreliert bei leptinsensitiven Individuen bei regelmäßiger Nahrungszufuhr mit dem Fettgewebsanteil [56].

Leptin übernimmt eine entscheidende Rolle in der Langzeitregulation der Energiehomöostase, indem es die Nahrungsaufnahme und den Energieverbrauch an die vorhandenen Energiereserven anpasst [57]. Es verstärkt die Sättigungssignale durch eine Unterdrückung des NPY/AgRP-vermittelten Hungergefühls bei einer zusätzlichen Stimulation des Energieverbrauches über die Schilddrüsenhormone (vgl. Kap. 2.3.3). Nach Passieren der Blut-Hirn-Schranke mittels eines speziellen Transportsystems, erfolgt die zentrale Wirkung von Leptin am Hypothalamus durch Bindung an Leptinrezeptoren, z.B. im ARC (Abbildung 2.1). Diese Bindung führt zu einer vermehrten Aktivität der POMC- und CART-synthetisierenden Neuronen und inhibiert NPY/AgRP exprimierende Neuronen [58, 59]. Dies hat einen appetitzügelnden Effekt. Da jedoch keine akute Stimulation, z.B. durch Nahrungsaufnahme [60], erfolgt, übernimmt Leptin somit nicht die Rolle eines kurzzeitigen Sättigungssignales, sondern ist für die längerfristige Sicherstellung ausreichender Energiereserven von Bedeutung. Durch die Induktion der Sympathikusstimulation [61] steigert Leptin zudem den Energieverbrauch und führt durch eine Hemmung der *de-novo* Lipogenese und einer Stimulation der Fettsäureoxidation in den Adipozyten [62] zu einer katabolen Stoffwechsellage [39]. In diesem Zusammenhang wurde zusätzlich in Mausstudien gezeigt, dass Leptin die Thermogenese des braunen Fettgewebes (BAT) auch durch höhere Expression des *uncoupling Protein* (UCP)- 1 steigern kann [63].

Des Weiteren ist Leptin in einer Vielzahl von anderen Hormonkreisläufen involviert und wird von diesen beeinflusst [64, 65]. Leptin besitzt eine stark modulierende Wirkung auf allen drei Ebenen der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren (HHN)- Achse [66, 67]. Da die Leptinproduktion der Adipozyten durch das Glukokortikoid Cortisol direkt stimulierend beeinflusst wird, wird von einer regulatorischen Interaktion dieser beiden Achsen ausgegangen [68]. Zudem moduliert Leptin die Wirkung des sympathischen Nervensystems [69], stimuliert die thyreotrope Achse [61, 69] und die GLP-1-sezernierenden L-Zellen des Dünndarms *in vitro* [70] und in Nagern [71]. Zudem beeinflusst Leptin den Glukose- sowie den Fettstoffwechsel. Dabei wird die hepatische Glukoseproduktion verringert und die Insulinsensitivität und somit die Glukoseaufnahme der Skelettmuskelzellen verbessert [72]. Zusätzlich wirkt Leptin als Stimulator für die AMP-aktivierte Proteinkinase (AMPK) und verbessert somit der Fettsäureoxidation in Leber- und Muskelzellen [73]. Wegen dieser vielseitigen Beeinflussung anderer hormoneller Achsen wird Leptin auch als ein übergeordnetes Steuerhormon angesehen.

Adipositas geht mit erhöhten Leptinspiegeln einher [19]. Zum einen ist eine gesteigerte Leptinsekretion durch hypertrophe Adipozyten vorhanden, zum anderen kommt es bei Adipositas zu einem eingeschränkten Leptinsignal und somit zu einer Leptinresistenz [19]. Daher ist der Effekt einer exogenen Leptingabe bei Adipositas reduziert [19]. Während einer Gewichtsreduktion kommt es wieder zu einer Verbesserung des Leptinsignals und einem Wiederansprechen auf eine

Leptinapplikation [69]. Inwieweit dies eine Bedeutung für den Langzeiterfolg einer Gewichtsreduktion hat, ist bisher jedoch noch nicht untersucht.

2.3.2 Insulin

Neben Leptin besitzt auch Insulin partiell eine langfristige Regulationsfunktion für die Sättigung und den Energiestoffwechsel. Zusätzlich wirkt es akut, z.B. postprandial, auf Sättigung und Stoffwechsel. Insulin ist ein anaboles Hormon, das in den β -Zellen der Langerhans'schen Inseln der Pankreas gebildet wird. Die Sekretion des Insulins wird primär durch eine Erhöhung der Blutglukosekonzentration stimuliert, kann jedoch u.a. durch eine postprandiale Erhöhung der Inkretine GLP-1 und *Glucose-dependent insulinotropic polypeptide* (GIP) [74], durch vagale Innervation [75] und durch die Aminosäure Leucin [76] und Arginin [41], oder durch Fettsäuren und Ketonkörper gesteigert werden. Eine Hemmung der Sekretion wird u.a. erreicht durch niedrige Blutglukosespiegel, hohe Leptinspiegel [77], hohe Somatostatinspiegel, wobei Somatostatin u.a. in der δ -Zellen der Langerhans'schen Inseln der Pankreas gebildet werden kann, und über Stimulation der α_2 -adrenergen Rezeptoren [41]. Systemisch reguliert Insulin die Blutglukose, indem die hepatische Glukoseproduktion verringert und die Aufnahme von Glukose in die peripheren Organe [78], u.a. über den verstärkten Einbau des Glukosetransporters GLUT4 in die Zellmembran, stimuliert wird [79]. Weiterhin fördert Insulin die periphere Glykolyse, den hepatischen Glykogenaufbau und die Aminosäurefreisetzung, die Proteinsynthese im Muskelgewebe und die Lipogenese im Fettgewebe [46, 80]. Im ZNS verringert Insulin die Nahrungsaufnahme durch Hemmung der orexigenen NPY/AgRP-exprimierenden Neurone im ARC und Stimulation der anorexigenen POMC- Neurone (Abbildung 2.1) [58, 81]. Aktuelle Ergebnisse zeigen für normalgewichtige Probanden eine Verbesserung der Gesamtkörperinsulinsensitivität [82] und eine Gewichtsreduktion nach nasaler Insulingabe [83]. Bei den untersuchten übergewichtigen Probanden war dieser Effekt abgeschwächt [82] bzw. nicht vorhanden [84], was auf das Vorliegen einer zentralen Insulinresistenz bei Adipositas hindeutet. Im Rahmen einer Gewichtsreduktion kommt es zu einer allgemeinen Verbesserung der Insulinresistenz (u.a. [85-87]). Diese ist allerdings sehr variabel. Ob dies hinsichtlich der Gewichtsentwicklung über einen längeren Zeitraum von Bedeutung ist, kann allerdings aktuell noch nicht beantwortet werden.

2.3.3 Die Schilddrüsenhormonachse

Die freien Schilddrüsenhormone (SH), Triiodthyronin (fT3) und Thyroxin (fT4) haben eine sehr bedeutende Aufgabe bei der Regulation des Metabolismus und des Energiestoffwechsels. Hierbei ist fT3 das für die SH-Wirkungen verantwortliche aktive Hormon, welches lokal durch Deiodaseenzyme aus dem Prohormon T4 gebildet wird. SH stimulieren durch zeitgleiche

Aktivierung der anabolen und katabolen Reaktionen den gesamten Metabolismus des Körpers. Die zentrale Regulation der $fT3$ - und $fT4$ -Spiegel erfolgt über das im PVN des Hypothalamus gebildete Thyrotropin *releasing hormone* (TRH) das die Ausschüttung des Thyroid-stimulierenden Hormons (TSH) aus dem Hypophysenvorderlappen erhöht. Dieses steigert nun die Synthese und Freisetzung $T3$ und $T4$ in der Schilddrüse. Die SH vermitteln ihre Wirkung über nukleäre Rezeptoren in den Zielzellen. Zudem ist hier auf die Interaktion unterschiedlicher Hormone hinzuweisen. So wird die Ausschüttung von TRH u.a. durch die Aktivität des SNS und die vorliegenden Leptinspiegel beeinflusst. Dabei stimuliert Leptin zum einen direkt die TRH-bildenden Neuronen im PVN, zum anderen wird über einen indirekten Signalweg im ARC NPY und AgRP, reduziert bei gleichzeitiger Stimulation der POMC-exprimierenden Neuronen. Durch die sukzessiv verstärkte α -MSH-Produktion wird indirekt die TRH-Produktion stimuliert. So führt bei stark adipösen Nagetieren eine zentrale Leptinresistenz im ARC zu einem verminderten Einfluss auf die indirekte Regulation des TRH [88].

Ein Mangel an $T3$ resultiert in einer verminderten Stoffwechselaktivität, charakterisiert durch einen verringerten REE, eine Gewichtszunahme, eine Verringerung der Lipolyse und Glukoneogenese in der Leber und durch erhöhte Cholesterolspiegel [89]. Für die Regulation des Körpergewichts ist der Einfluss der SH, sowohl auf den REE, als auch auf die adaptive Thermogenese, relevant. Die SH beschleunigen den energiekonsumierenden Na/K -Transport, was wesentlich zur Thermogenese und zur Steigerung des Sauerstoffverbrauches des Gewebes beiträgt [89]. Dieses erfolgt zum einen durch die Stimulation der Expression der Na^+/K^+ -ATPase und der zusätzlichen Induktion der Entkopplungsproteine der Mitochondrien im Skelettmuskel [90]. Außerdem erfolgt sowohl eine Stimulation, als auch eine Hemmung der Proteinsynthese, je nach Protein und Organ durch den Einfluss des nukleären Rezeptors des $T3$ auf die Transkription und die Translation. Weiterhin aktiviert $T3$ durch Induktion der jeweiligen Schlüsselenzyme unterschiedlicher Stoffwechselwege, z.B. die Utilisation von Kohlenhydraten durch verstärkte Glukoneogenese und Glykogenolyse in der Leber, bei erhöhter Aufnahme von Glukose in Muskel- und Fettgewebe. Im WAT werden durch $T3$ sowohl die Lipogenese als auch die Lipolyse stimuliert, wobei bei hohen $T3$ -Konzentrationen der lipolytische Effekt überwiegt [41]. Hierbei ist die Integration der Signale des SNS und der SH von besonderem Interesse. SH wirken permissiv auf die SNS-Aktivität, insbesondere auf die beta-adrenorezeptorvermittelten Wirkungen und somit steigt die Katecholaminsensitivität vieler Zellen bei zunehmender $T3$ -Konzentration [41]. Somit wird trotz Aktivierung der entgegengesetzten Stoffwechselwege eine höhere SH-Konzentrationen generell mit einer Verringerung des Fettspeichers assoziiert [91]. Zudem werden über die Induktion der HMG-CoA-Reduktase die Cholesterinsynthese und der Cholesterinumsatz gefördert.

Allerdings tragen diese Stoffwechselmodulationen nur geringfügig zu der Erhöhung des REE bei [51].

Personen unter kalorischer Reduktion weisen in der Regel reduzierte SH-Spiegel im Sinne einer zentralen Hypothyreose auf [92] auf. Auch wenn der Effekt dieser Regulation auf die längerfristige Gewichtsentwicklung nicht im Einzelnen untersucht wurde, so ist es doch physiologisch bedingt, dass diese Reduktion der SH protektiv auf den Energiespeicher wirkt. Durch eine zusätzliche Gabe von Leptin während einer negativen Energiebilanz wird u.a. die Reduktion der Schilddrüsenhormone verhindert [53, 69], was eine weiterführende Gewichtsreduktion unterstützen kann.

2.3.4 Adrenalin, Noradrenalin und die Aktivität des sympathischen Nervensystems

Eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems bereitet den Organismus auf eine Leistungssteigerung vor und nimmt eine wichtige Rolle bei der Regulation der metabolischen und kardiovaskulären Homöostase ein. In Folge stimulierender Reize im zentralen Nervensystem bewirken Efferenzen des Sympathikus die Biosynthese und Freisetzung der Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin in den chromaffinen Zellen der Nebenniere und des Grenzstranges. Adrenalin kann nicht gespeichert werden und somit entspricht die Rate der Sekretion der akuten Stimulation und Biosynthese. Die Ausscheidung von Adrenalin und Noradrenalin erfolgt zum einen über den Urin, zum anderen werden diese Katecholamine zu Metanephrin und Normetanephrin abgebaut. Beides kann ebenfalls im Urin gemessen werden und ist ein valider Marker der sympathischen Aktivität. Dieser Marker unterliegt den akuten Schwankungen nicht in dem Maße wie es für Adrenalin und Noradrenalin u.a. nach Aufregung gezeigt wurde. Die Katecholamine wirken über verschiedene G-Protein-gekoppelte Rezeptoren entsprechend ihrer Verteilung in den verschiedenen Organen unterschiedlich. Die α_1 -adrenergen Rezeptoren vermitteln die Katecholaminwirkung vorwiegend an sympathisch innervierten Geweben, v.a. den Blutgefäßen, und führen hier zu einer Vasokonstriktion und somit einer Blutdrucksteigerung. Die α_2 -adrenergen Rezeptoren sind u.a. auf den Neuronen des vegetativen Nervensystems und des ZNS vertreten. Die β -Adrenozeptoren stimulieren die Herztätigkeit, die Lipolyse im WAT, die Thermogenese im BAT, die Glykogenolyse im Muskel und in der Leber und die Dilatation der Blutgefäße der Skelettmuskulatur. So führen Katecholamine zu einem beschleunigten Herzschlag, erhöhtem Blutdruck und stärkerer Durchblutung der peripheren Organe. Die Energiebereitstellung wird durch die Senkung der Insulinsekretion bei gleichzeitiger Steigerung des Blutzuckers, Glykogenolyse in der Leber und Aktivierung der Lipolyse im Fettgewebe sichergestellt [41]. Katecholamine sind die bisher am sichersten identifizierten Regulatoren der Thermogenese im BAT und verbinden somit den Energieverbrauch mit der SNS-Aktivität. Das BAT wird zum einen unter chronischer Noradrenalinstimulation durch die sympathischen Neuronen

rekrutiert und durch die Stimulation des SNS somit die Thermogenese aktiviert. Es wird zudem diskutiert, ob eine Umwandlung vom WAT zum BAT durch Noradrenalin ermöglicht wird [93]. Weiterhin beeinflusst das sympathische Nervensystem auch das Essverhalten durch Verringerung des Appetits, senkt die Leptin-Ausschüttung des Fettgewebes [94] und steigert die Schilddrüsenhormonsekretion und die Aktivität der 5'-Deiodinase Typ 2 und stimuliert somit die Umwandlung von T4 zu T3 [95].

Es ist bekannt, dass eine SNS-Überaktivität bei adipösen Patienten auftritt [96], wobei der Mechanismus bisher noch nicht bekannt ist. Es werden eine vorliegende Hyperleptinämie [97] oder aber eine auftretende Insulinresistenz [98] als Ursache für den Anstieg der SNS-Aktivität vermutet. Inwiefern dies eine Art Gegenregulation zur Verhinderung einer weiteren Gewichtsregulation darstellt oder Ausdruck einer Resistenz ist, ist noch nicht geklärt. Allerdings weisen adipöse Probanden eine verringerte Sensitivität der β -adrenergen Rezeptoren auf [99], wohingegen die Sensitivität der α_2 -adrenergen Rezeptoren erhöht ist [100]. Andererseits könnte diese Dysbalance jedoch zu einer gestörten Lipolyse führen und somit potentiell das Bestehen einer Adipositas unterstützen.

2.3.5 Inkretine

Inkretine sind intestinale Hormone, die nach Nahrungszufuhr sezerniert werden und glukoseabhängig die Insulinausschüttung der pankreatischen β -Zellen verstärken können. Zwei wichtige Vertreter dieser Hormongruppe sind das GLP-1 und das GIP [101, 102].

GLP-1 wird postprandial von den L-Zellen des distalen Gastrointestinaltraktes (GIT) freigesetzt. Die Ausschüttung wird primär über die Aufnahme kohlenhydrathaltiger Kost stimuliert, jedoch können die GLP-1-sezernierenden L-Zellen des Dünndarms *in vitro* und in Nagern auch durch Leptin stimuliert werden [71]. GLP-1 führt zu einer gesteigerten Insulinfreisetzung, β -Zell-Proliferation und Insulinbiosynthese [103], einer verringerten Glukagonsekretion und einer verlangsamten Magenentleerung [104]. Zudem wird GLP-1 als Neurotransmitter im NTS von einigen Neuronen im kaudalen Hirnstamm ausgeschüttet [105]. GLP-1 wirkt als ein anorektisches Peptid, welches damit das Sättigungsempfinden steigert und zugleich den Appetit und Hunger unterdrückt [106, 107]. Aufgrund der kurzen systemischen Halbwertszeit wird von einem Zusammenspiel der peripheren und systemischen GLP-1-Wirkung auf die Nahrungsaufnahme und die Glukosehomöostase ausgegangen [108]. Wegen der insulinstimulierenden Wirkung von GLP-1 werden Dipeptidyl-Peptidase 4 (DPP4)-Inhibitoren, die den Abbau von GLP-1 verlangsamen, oder GLP-1-Rezeptoragonisten in der Therapie von T2DM eingesetzt. GLP-1-Analoga unterstützen zusätzlich den Gewichtsverlust bei übergewichtigen Probanden [109] und zeigen positive kardiovaskuläre Effekte [110, 111].

GIP wird in den K-Zellen des oberen GIT durch die Absorption von Glukose, aber auch Amino- und Fettsäuren, sezerniert [41, 112]. Wie auch das GLP-1 stimuliert GIP durch direkte Bindung an Rezeptoren die glukoseabhängige Insulinsekretion. Anders als GLP-1 kann GIP zusätzlich die Glukagonsekretion stimulieren [113], was den Einsatz von GIP als T2DM–Therapeutikum einschränkt. Zusätzlich stimulieren hohe GIP-Spiegel auf mehreren Ebenen die Speicherung von Energie im Fettgewebe [114, 115] und sind assoziiert mit Adipositas [116]. Dabei fördert GIP im Fettgewebe die Energiespeicherung durch Steigerung der Lipogenese und Suppression der Lipolyse und die Freisetzung von freien Fettsäuren (NEFA) aus dem Fettgewebe abhängig von der Aktivität des Cortisol-aktivierenden Enzyms 11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ-1 (11 β -HSD1) [117].

2.3.6 Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse

Das Steroidhormon Cortisol ist essentiell für die Aufrechterhaltung von diversen Körperfunktionen. Cortisol wird in der *Zona fasciculata* in der Nebennierenrinde gebildet. Die Freisetzung erfolgt gesteuert durch das adrenocorticotrope Hormon (ACTH) in einer zirkadianen Rhythmik. Dabei wird unter dem Einfluss des CRH aus dem PVN des Hypothalamus das ACTH aus den corticotropen Zellen der Hypophyse freigesetzt. ACTH stimuliert sowohl die Synthese als auch die akute Freisetzung von den Glukokortikoiden in der Nebennierenrinde. Das Glukokortikoid Cortisol wiederum hemmt im negativen Feedback die Sekretion von CRH und ACTH. Die Aktivität von Cortisol wird über das cortisolaktivierende Enzym 11 β -HSD1 bzw. das -inaktivierende Enzym 11 β -HSD Typ 2 (11 β -HSD2) reguliert. Die 11 β -HSD1 wird ubiquitär, vor allem aber in der Leber, dem Fettgewebe und in dem Gehirn exprimiert [118]. Die Rückwandlung des Cortisols zu Cortison durch die 11 β -HSD2 findet vorwiegend in der Niere, der Plazenta und im Kolon und zu einem kleinen Teil auch im WAT statt [119]. Im Serum liegt Cortisol zu 90 Prozent gebunden an die Transportproteine Transcortin und Albumin vor. Das freie und damit wirksame Cortisol kann aufgrund der guten Lipidlöslichkeit und des geringen Molekulargewichts leicht in die Zelle gelangen und reguliert dort durch Bindung an den nukleären Glukokortikoidrezeptors die Genexpression der Zielgene.

Neben einer primär antiinflammatorischen und immunsuppressiven Wirkung hat Cortisol einen stimulierenden Effekt auf die Substratutilisation. Cortisol stimuliert durch Induktion der Schlüsselenzyme die Glukoneogenese in der Leber sowie die Glykogensynthese und hemmt die Glukoseaufnahme und -verwertung z.B. in den Muskelzellen [46]. Lipide in den peripheren Speichern werden unter Cortisolkontrolle abgebaut, während ein hemmender Einfluss auf die lipolytische Aktivität der zentralen Fettkompartimente ausgeübt wird. Darüber hinaus übt Cortisol nachhaltige Effekte auf zentralnervöse Strukturen aus. So scheint Cortisol z.B. im Bereich der Angst- und der Stressreaktion einen Einfluss auf die Appetitstimulation und die metabolischen

Veränderungen zu haben [120]. Die Appetitsteigerung erfolgt dabei über eine direkte Erhöhung der NPY-Spiegel und zugleich über eine Hemmung der CRH-Ausschüttung im PVN [121].

Es wird diskutiert, ob Adipositas mit einer erhöhten Sekretion von Cortisol assoziiert ist. Probanden mit einer viszeralen Fettverteilung zeigen höhere Cortisolspiegel [95], bzw. eine hohe Cortisolexkretion bei normalen Serumcortisol- und ACTH-Konzentrationen [122]. Allerdings kann dies nicht durchgängig nachgewiesen werden [123]. Jedoch zeigt die Datenlage, dass der Cortisolspiegel bei Adipositas unabhängig von der zentralen Steuerung durch die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse sein kann. Eine Hypothese besagt hier, dass die 11 β -HSD1-Aktivität im viszeralen Fettgewebe von adipösen Patienten erhöht ist [124] und damit ein Faktor für eine erhöhte lokale Steroidwirkung sein kann. Wiederum ist ein Hypercortisolismus mit einer verstärkten Akkumulation von viszeralem Fettgewebe assoziiert, was u.a. dadurch begünstigt sein kann, dass im WAT eine hohe Expression von Glukokortikoidrezeptoren vorhanden ist [125]. In diesem Zusammenhang wird aktuell auch diskutiert, ob Cortisol ein Bindeglied zwischen chronischem Stress und den steigenden Prävalenzen von Adipositas und MetSyn sein könnte [126].

Zusammengefasst werden Glukokortikoide in der Pathogenese von Adipositas als orexigen und adipogen beschrieben, wobei die genauen Mechanismen hier noch nicht vollständig geklärt sind.

2.3.7 IGF-1 und die Wachstumshormonachse

Der insulinähnliche Wachstumsfaktor (*insulin-like growth factor*, IGF)-1 wird in der Leber durch Somatotropin (GH)-Stimulation synthetisiert. Die Ausschüttung von GH erfolgt in den somatotropen Zellen des Hypophysenvorderlappens unter Regulation des *growth-hormone-releasing-hormone* (GHRH) und des *growth-hormon-inhibiting-hormone* (Somatostatin), welche im Hypothalamus gebildet und sezerniert werden. Die GH-Ausschüttung ist abhängig von verschiedenen Faktoren. Dazu zählen u.a. Alter, Geschlecht, aber auch Adipositas [127]. Das GH ist ein kleines, insulinähnliches Peptid, welches in kurzen Intervallen vor allem zu Beginn der Schlafphase ausgeschüttet wird. Primär wirkt GH als Steuerhormon von Wachstumsprozessen, z.B. der inneren Organe, der Verknöcherung des Skeletts und des vorpubertären Längenwachstums. Es hat aber auch kurzzeitige metabolische Effekte. Bei einem Absinken der Blutzuckerkonzentration wird auch GH vermehrt sezerniert, um die hepatische Glukoseproduktion anzuregen. Es wirkt zudem in peripheren Organen bei der Glukoseaufnahme als Insulin-Antagonist und reduziert auf diesem Weg die Glukoseaufnahme in die Zellen. Weiterhin steigert es die Fettverbrennung und die Freisetzung von NEFA aus Adipozyten [41] und erhöht sowohl den Aminosäuretransport in Muskel-, Leber- und Fettzellen und steigert die Proteinsynthese [128]. Durch diese lipolytischen und proteinanabolen Fähigkeiten beeinflusst das GH die Körperzusammensetzung. Ferner weist die Datenlage auf eine Vielzahl von Interaktionen

mit anderen Hormonsystemen hin. So beeinflusst das gastrointestinale Hormon Ghrelin die GH-Sekretion und verbindet somit die nutritive Versorgung mit der GH-Ausschüttung.

Das IGF-1 ist für die meisten GH-abhängigen Reaktionen im Körper von Erwachsenen verantwortlich. Es agiert als Wachstumsfaktor und wirkt an membranständigen Rezeptoren, die fast in allen Geweben exprimiert werden. Zusätzlich verstärkt IGF-1 die Aminosäure- und Glukoseaufnahme, sowie die Proteinsynthese in der Skelettmuskulatur [128]. Der Normbereich von IGF-1 ist stark altersabhängig. Folglich findet die Auswertung dieses Parameters in der vorliegenden Arbeit alters- und geschlechtsadjustiert mittels des *standard deviation score* (IGF-1 SDS) statt.

Charakteristisch für Adipositas ist eine reduzierte GH-Ausschüttung [129]. Es wird noch diskutiert, ob diese Reduktion des GH die zirkulierenden IGF-1-Level vermindert [130] oder nicht beeinflusst [131, 132]. Weiterhin scheint das GH auch im Rahmen der Veränderungen einer Gewichtsreduktion von Bedeutung zu sein. So verhindert die Gabe von Somatotropin beispielsweise den Muskelabbau bei adipösen Probanden unter einer Gewichtsreduktion [133]. Auch die Spiegel der zirkulierenden IGF-Bindeproteine unterliegen einer Kontrolle durch den Ernährungsstatus und regulieren damit sekundär die verfügbare Menge an IGF-1 für die Interaktion mit den Insulin- und IGF-1-Rezeptoren.

2.3.8 Fibroblasten-Wachstumsfaktoren

Die Fibroblasten-Wachstumsfaktoren (*fibroblast growth factor*, FGF) sind eine Familie von 22 Proteinen, die diverse biologische Prozesse wie Zellwachstum, -differenzierung, und Wundheilung autokrin oder parakrin regulieren [134]. Die in der vorliegenden Arbeit untersuchten endokrinen FGF19 und FGF21 besitzen zusätzlich metabolische Effekte. Aufgrund der bisherigen Publikationslage stellen sich FGF19 und FGF21 als interessante, endokrine Faktoren bezüglich der Körpergewichtsveränderung dar. So zeigte Publikationen mit transgenen Überexpression bzw. pharmakologische Administration von FGF19 und FGF21 bei übergewichtigen Nagetieren eine Steigerung des Energieverbrauches sowie eine Reduktion der Nahrungsaufnahme und des Körpergewichts bei zusätzlicher Verbesserung der Insulinsensitivität [135-137]. Diese Effekte werden endokrin, aber auch zentral, über den Hypothalamus vermittelt [138], wobei FGF21 und FGF19 durch die Blut-Hirn-Schranke diffundieren können [139, 140]. Um ihre Wirkung zu übermitteln, bilden FGF19 sowie FGF21 einen Komplex mit dem FGF-Rezeptor und dem Co-Rezeptor β Klotho [141]. β Klotho wird sowohl peripher als auch zentral u.a. im PVN, AP und NTS im Hirnstamm exprimiert [142, 143].

FGF21 wird vorwiegend in der Leber exprimiert, wobei in Tierversuchen auch eine Expression in anderen Geweben, z.B. BAT, WAT und der Bauchspeicheldrüse gesehen wurde [144]. Die

Stimulation der Expression von FGF21 in der Leber wird über eine Proteinkarenz [145] oder eine hohe Verfügbarkeit von freien Fettsäuren [146] über den *peroxisomen proliferator-activated receptor* (PPAR) α [147] und das *cAMP-responsive element binding protein* (CREB)-H [148] vermittelt. So beeinflussen nutritive Faktoren, wie z.B. Fettsäuren, PPAR α -abhängig die Level von FGF21 [149]. Hierbei reguliert FGF21 die Energiehomöostase unter Nahrungskarenz, indem es z.B. die hepatische Fettsäureoxidation, Ketogenese und Glukoneogenese stimuliert und die Lipogenese unterdrückt [147, 150-152].

Im WAT wird FGF21 über PPAR α und PPAR γ [153] exprimiert und wirkt vorwiegend autokrin stimulierend auf die Lipolyse [147]. Nach der Nahrungsaufnahme jedoch, durch eine Interaktion mit PPAR γ , verstärkend auf die Energiespeicherung durch Glukoseaufnahme und Fettsäurespeicherung [154]. Im BAT wird FGF21 durch Kälteeinwirkung verstärkt exprimiert und trägt zur Stimulation der Thermogenese bei [155]. In der Bauchspeicheldrüse stimuliert FGF21, ähnlich der Inkretine, die Insulinsynthese und die glukoseinduzierte Insulinsekretion bei verringerter Glukagonsekretion [156].

Im Tiermodell beeinflusst FGF21 die Regulation z.B. des Körpergewichts [157], des Fett- und Glukosestoffwechsel, aber auch des Energiemetabolismus unter wechselnder Energieverfügbarkeit [137]. Dabei scheint FGF21 eine wichtige Rolle für die Umschaltung von Glukose- zu Lipidmetabolismus unter Kalorienrestriktion einzunehmen [147, 150-152].

In Übereinstimmung mit einer zentralen Rolle von FGF21 im Lipidstoffwechsel konnte von unserer Arbeitsgruppe bereits ein Zusammenhang zwischen den FGF21-Plasmakonzentrationen und Markern des Fettstoffwechsels in einer humanen Studie gezeigt werden [158]. Zusätzlich konnte eine positive Korrelationen zwischen Körpergewicht und FGF21-Spiegel [159-161] gezeigt werden, wobei hohe FGF21-Spiegel eine FGF21-Resistenz vermuten lassen, die bei übergewichtigen und normalgewichtigen Probanden zudem mit einer Insulinresistenz assoziiert wird [161-163]. Trotz einer möglichen FGF21-Resistenz zeigt eine Behandlung von adipösen T2DM-Patienten mit einem FGF21-Analogen eine deutliche Verbesserung des Körpergewichts und metabolischer Parameter, wie z.B. der Insulin- und Triglyzerid-Spiegel [164].

FGF19 kommt eine Bedeutung im Wachstum und der Differenzierung von Herz und Nervensystem in den frühen Entwicklungsstadien zu [165]. Daneben scheint auch FGF19 metabolische Effekte zu vermitteln. Die Synthese von FGF19 erfolgt als Antwort auf eine postprandiale Wiederaufnahme von Gallensäuren im distalen Bereich des Dünndarms. Entsprechend hemmt FGF19 in der Leber primär die Gallensäuresynthese. Zusätzlich wird durch FGF19 eine Hemmung der Glukoneogenese bei paralleler Stimulation von Protein- und Glykogensynthese vermittelt [166, 167]. Bei Untersuchungen in transgenen Tierversuchen führte eine Überexpression von FGF19 zu einem gesünderen metabolischen Profil mit verringerten Glukose-, Triglyzerid- und Cholesterolsiegeln

bei einer verbesserten Insulinsensitivität und einem Gewichtsverlust bei adipösen Mäusen [168, 169]. Die wenigen Publikationen humaner Studien berichten bei Adipositas und Insulinresistenz von reduzierten FGF19-Konzentrationen [170, 171], die nach Gewichtsreduktion durch eine Roux-en-Y-Magenbypass-Operation ansteigen [172].

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Hormone FGF21 und FGF19 wichtige Aspekte des Stoffwechsels regulieren. Sie könnten somit als potenzielle pharmazeutische Ziele für die Behandlung von Adipositas, T2DM und Dyslipidämie in Frage kommen [167]. Jedoch ist der Einfluss dieser Hormone auf den Gewichtsverlauf bisher noch nicht untersucht worden. Daher sind die Veränderungen der Parameter durch eine Gewichtsreduktion und der Einfluss dieser Hormone auf die Gewichtsentwicklung in der vorliegenden humanen Gewichtsverlaufsstudie analysiert worden.

2.4 Hormonelle Veränderungen durch kalorische Restriktion

Wie einleitend beschrieben wird das Körpergewicht, die Nahrungsaufnahme und der Energieverbrauch durch ein komplexes neuroendokrines Netzwerk reguliert. In einer Phase der negativen Energiebilanz wird die Reduktion des Körpergewichts von vielen metabolischen und hormonellen Veränderungen begleitet. Diese Veränderungen haben Einfluss auf die Energiehomöostase, den Substratmetabolismus und die Appetitregulation und ergeben somit zusammengenommen eine Anpassung des Organismus an das Energiedefizit. Diese Adaptation an die negative Energiebilanz soll den Organismus vor den Folgen eines längerfristigen Energiedefizits bewahren.

Eine Gewichtsreduktion aufgrund einer verringerten Energieaufnahme führt in der Regel zu einer Reduktion des Gesamtenergieverbrauches, was vor allem der Abnahme der Muskelmasse zugeschrieben wird [8, 173]. Dabei zeigen Untersuchungen von Rosenbaum *et al.*, dass die tatsächlich beobachtete Senkung des Energieverbrauches ca. 10 Prozent bis 15 Prozent stärker ist, als es durch die alleinige Reduktion der Körpermuskelmasse erwartet werden würde [69]. Die Autoren vermuten, dass die Ursache bei einer, während der Gewichtsreduktion auftretenden Auslenkung des neuroendokrinen Systems liegt. Zudem ist mit einer starken Gewichtsabnahme auch eine Reduktion der energieverbrauchenden Mechanismen und ein Anstieg der appetitsteigernden hormonellen Kreisläufe zu beobachten [174-177]. Hierbei könnte das adipogene Hormon Leptin einer der wichtigsten Regulatoren sein. So wird in Veröffentlichungen diskutiert, ob das Absinken der Leptinspiegel unter Gewichtsreduktion ursächlich für die ebenfalls auftretenden metabolischen und neuroendokrinen Veränderungen ist, die direkt bzw. indirekt eine Hyperphagie, eine Reduktion des Energieumsatzes und eine Veränderung des Substratmetabolismus zur Folge haben [64]. Dabei kann einerseits die reduzierte leptinvermittelte

Stimulation der POMC-Neuronen und gleichzeitig die vermehrte Aktivierung der AgRP-Neuronen zu einer Appetitsteigerung führen (Abbildung 2.1) [58, 178]. Andererseits scheint die Reduktion der Leptinspiegel auch an der Reduktion des Energieverbrauches beteiligt zu sein. So wird in einigen Veröffentlichungen die Abnahme der Leptinspiegel bei einer akuten Gewichtsreduktion ein Zusammenhang mit einer Suppression der SNS-Aktivität, sowie einem verminderten Schilddrüsenhormonspiegel zugesprochen [69, 179-181], was einen verminderten Energieumsatzes nach Gewichtsreduktion bedingen könnte. Die, unter einer Leptinsubstitution nach der Gewichtsreduktion beschriebenen Veränderungen sind fast vollständig reversibel und es wird eine weitere Gewichtsreduktion erreicht [182, 183]. Unabhängig von der Regulation der Leptinspiegel durch Veränderung der Fettmasse, tritt im Rahmen des Fastens eine überproportional hohe Reduktion der zirkulierenden Leptinspiegel auf [184]. Wie bereits beschrieben wird davon ausgegangen, dass Leptin stimulierend auf die Katecholaminsynthese im Nebennierenmark wirkt [185]. Insofern kann eine Gewichtsreduktion von übergewichtigen Erwachsenen mit einer deutlichen Reduktion der Aktivität des sympathischen Nervensystems einhergehen [181]. Dies beeinflusst in Folge u.a. den Abbau der Energiespeicher z.B. durch Verringerung der Lipolyse und der Glykogenolyse. Die Reduktion der SNS-Aktivität und die Abnahme der zirkulierenden, aktiven Schilddrüsenhormone hat einen Einfluss auf die Thermogenese und führt zu einer Senkung des Energieverbrauches [173].

Die Gewichtsreduktion beeinflusst zudem das IGF-1-System. Ein starkes Übergewicht wird mit einer unzureichenden GH-Ausschüttung assoziiert, was jedoch bei entsprechendem Gewichtsverlust reversibel ist [186]. Hierbei erreicht selbst ein kurzzeitiges Fasten eine verstärkte GH-Ausschüttung [187]. Bezüglich der IGF-1-Spiegel wird zudem ein Effekt der Ernährung beschrieben. Bei kurzzeitigem Fasten kommt es zu einer Reduktion von Serum-IGF-1 [187]. Enthält die Reduktionsdiät jedoch einen hohen Proteinanteil und beinhaltet ein intensives Herz-Kreislauf-Training wird ein Anstieg der IGF-1-Spiegel beschrieben [188].

Zusätzlich zu der Reduktion der zirkulierenden Leptinspiegel, der thyreotropen Achse sowie des verringerten sympathischen Tonus gibt es Hinweise auf weitere neuroendokrine Veränderungen, die im Rahmen einer Gewichtsabnahme zu beobachten sind. In einigen Veröffentlichungen wird auf eine Stimulation der HHN-Achse hingewiesen [189, 190]. Eine Fastenphase bzw. eine starke Gewichtsreduktion z.B. bei *Anorexia Nervosa* fördert einen Anstieg der Serumcortisolspiegel und der Cortisolexkretion [122]. Allerdings wird auch nicht konsistent von einer HHN-Achsen-Stimulation berichtet [191]. Die unveränderten ACTH-Spiegel deuten jedoch eher auf eine Verminderung der cortisolbindenden Proteine hin [192]. Zudem ist auch eine Veränderung der cortisolaktivierenden Enzyme (11 β -HSD1) denkbar. Cortisol wirkt dabei einerseits über eine NPY-Stimulation appetitsteigernd [121]. Andererseits wird vermutet, dass eine Verstärkung des

Muskel-Katabolismus und eine Bereitstellung von Proteinen, wie z.B. Alanin, als Substrat für die Glukoneogenese erfolgt, der den Organismus auf einen energiedefizitären Zustand vorbereitet [193]. Hohe Cortisol-Spiegel steigern zudem die Insulinresistenz, was zur Folge hat, dass die Glukose für die primär glukoseabhängigen Gewebe zur Verfügung steht.

Es wird beschrieben, dass unter einer kalorischen Restriktion die nüchternen GLP-1-Spiegel von übergewichtigen Personen reduziert werden [194, 195]. Zudem wird ein Abfall der nüchternen-GIP-Spiegel beobachtet, der glukoseinduzierte GIP-Anstieg ist allerdings vermehrt. GIP steigert die Lipogenese, die Insulinsynthese und -sekretion der Pankreas und stimuliert die β -Zell-Proliferation. Mit der Gewichtsreduktion verbessert sich die Insulinsensitivität der peripheren Organe. Auch dies dürfte durch die anabole Wirkung des Insulins mit Stimulation der Proteinsynthese und Lipogenese insgesamt eine Gewichtszunahme eher unterstützen [195]. Betrachtet man die langfristigen hormonellen Veränderungen nach einer Gewichtsreduktion zeigen sich noch nach zwölf Monaten reduzierte Leptin- und Insulinkonzentrationen sowie erhöhte Spiegel an glukoseinduzierte GIP-Ausschüttung und ein gesteigertes Appetitempfinden [195].

Für FGF21 und FGF19 gibt es nicht viele Publikationen bezüglich deren Veränderungen durch eine Gewichtsreduktion. Die Effekte einer Gewichtsreduktion, die den Lipidmetabolismus umfassend beeinflusst und die Lipolyse aktiviert, auf die FGF21-Spiegel, ist nicht eindeutig beschrieben. Somit wird sowohl von einem Abfall [196], als auch von einem Anstieg der FGF21-Spiegel durch eine Gewichtsabnahme über eine *very-low-caloric-diet* (VLCD) [160], oder auch nach einer bariatrischen Chirurgie (Roux-en-y-Magenbypass) [196] berichtet. Somit ist der Zusammenhang zwischen der Regulation von FGF21 und FGF19 und einer Gewichtsreduktion bis zum Zeitpunkt der Arbeit nicht abschließend geklärt. Es liegen keine Daten zum langfristigen Verlauf der FGF19- und FGF21-Spiegel zum Zeitpunkt der Anfertigung dieser Arbeit vor.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass durch eine Gewichtsreduktion eine Vielzahl von physiologischen Veränderungen entstehen, die zu einer entsprechenden Anpassung des Organismus auf ein Energiedefizit führen. Diese kompensatorischen Anpassungen, die eine Phase der negativen Energiebilanz ausgleichen sollen, prädisponieren nach aktuellen Erkenntnissen den Organismus für eine erneute Gewichtszunahme [197-200]. In der vorliegenden Arbeit wurde insbesondere die Fragestellung untersucht, ob die im Rahmen einer Gewichtsreduktion auftretenden hormonellen Veränderungen eine Vorhersage hinsichtlich des Langzeitgewichtsverlaufes erlauben und damit eine funktionelle Relevanz bei der Induktion der Gewichtszunahme haben könnten.

2.5 Zielstellung

Ziel dieser Arbeit war es, die grundlegenden Mechanismen der hormonellen Gegenregulation nach einer Reduktion des Körpergewichts bei übergewichtigen Probanden zu untersuchen. Dabei sollte im Speziellen der Fragestellung nachgegangen werden ob die Varianz des Gewichterhalts durch die individuellen hormonellen und metabolischen Veränderungen während der Gewichtsreduktion zu erklären ist.

Dabei wurden in der durchgeführten klinischen Studie auf Grundlage der hier aufgeführten endogenen Einflussgrößen die individuellen Veränderungen der Hormone vor und nach einer Gewichtsreduktion untersucht und auf ihren prädiktiven Wert bezüglich des Gewichterhalts über einen Zeitraum von 18 Monaten bestimmt.

Zusätzlich wurde durch eine randomisierte, kontrollierte Studie ein zwölfmonatiges multimodales Gewichtserhaltungsprogramm durchgeführt und dessen Einfluss auf den Gewichtsverlauf und die hormonellen Veränderungen im Langzeitverlauf im Vergleich zu einer Kontrollgruppe gemessen und analysiert. Im Speziellen sollte die Frage untersucht werden, wie sich der Langzeitverlauf der verschiedenen hormonellen Achsen gestaltet und ob diese Langzeitreaktion durch eine multimodale Lebensstilintervention modifiziert werden kann.

Dabei wurden neben den klassischen hormonellen Mechanismen mit FGF21 und FGF19 zusätzlich weniger gut untersuchte Hormone bezüglich ihrer Änderung unter einer Gewichtsreduktion und ihres potentiellen Einflusses auf eine mögliche Gewichtszunahme untersucht. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sollen einen Beitrag für ein besseres Verständnis der Regulation des Energiehaushaltes und des Körpergewichts leisten und dazu beitragen eine bessere individuelle Einschätzung hinsichtlich des Erfolges einer Gewichtserhaltungstherapie zu ermöglichen. Dies kann dazu beitragen, die Behandlungsstrategien bei der Therapie der Adipositas sowie der damit assoziierten Erkrankungen zu optimieren.

3 Material und Methoden

3.1 Design der MAINTAIN-Studie

3.1.1 Zeitlicher Ablauf der Studie

Die in dieser Arbeit ausgewerteten Daten der MAINTAIN-Studie wurden in einem Zeitraum von 2009 bis 2012 erhoben. Die vierjährige Nachbeobachtungsphase der Studie erstreckte sich bis Anfang des Jahres 2015 und war zum Zeitpunkt der Analyse im Rahmen dieser Arbeit noch nicht abgeschlossen (*ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00850629*). Entsprechend des Studiendesigns erfolgte nach einer initialen Gewichtsreduktion eine randomisierte, kontrollierte klinische Studie, die den Effekt einer 12-monatigen multimodalen Intervention auf den Gewichtserhalt untersuchte. Hierzu erfolgten Untersuchungen der Teilnehmer zu den Zeitpunkten T-3, T0, T12 und T18. Die Abbildung 3.1 zeigt schematisch den Aufbau und die Phasen der Studie und die Zeitpunkte der Untersuchungen.

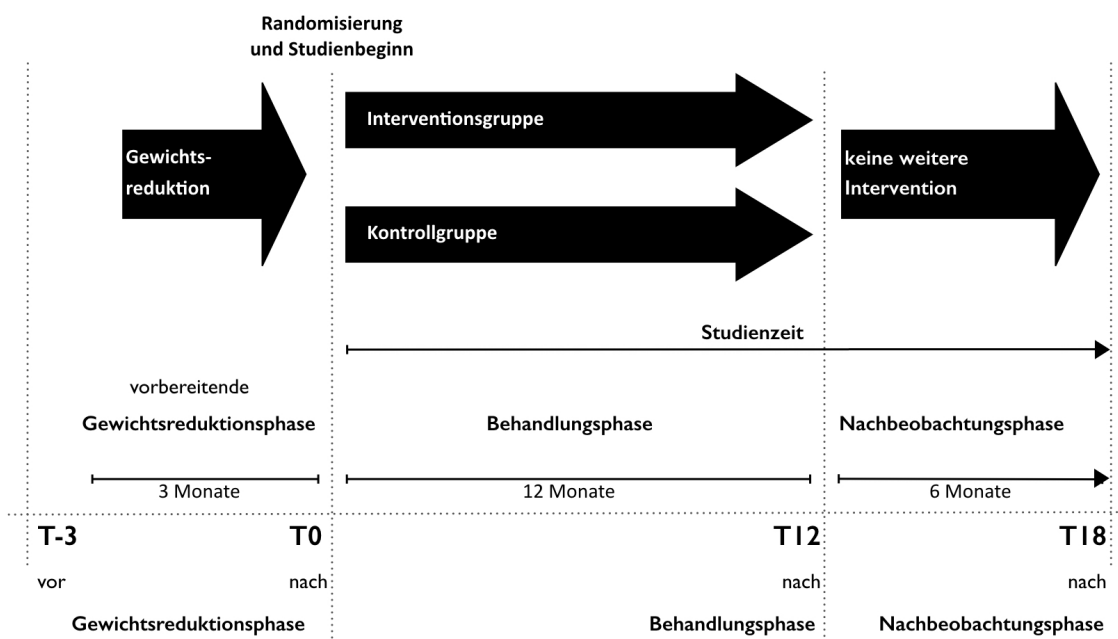


Abbildung 3.1: Studiendesign und Darstellung der Untersuchungszeitpunkte im zeitlichen Verlauf.

T-3 Beginn der Gewichtsreduktionsphase; T0 Ende der Gewichtsreduktionsphase, Randomisierung und Studienbeginn; T12 Ende des Interventionszeitraums; T18 Zeitpunkt der ersten Nachbeobachtungsuntersuchung

3.1.2 Rekrutierung und Auswahl der Probanden

Die Rekrutierung der Teilnehmer erfolgte über einen Zeitraum von September 2009 bis Oktober 2010 mittels Anzeigen in der lokalen Tagespresse und Aushängen in medizinischen Einrichtungen der Charité, Berlin-Steglitz, sowie über den Kontakt zu allgemeinmedizinischen Praxen, mit dem Ziel, eine möglichst heterogene Teilnehmergruppe übergewichtiger Probanden zu erhalten.

Zur ausführlichen Aufklärung erhielt jeder Proband vor Beginn der Studie Informationen über den geplanten Ablauf der Studie, die Vorgaben des Datenschutzes sowie eventuelle Risiken der Untersuchungsmethoden. Um hormonelle Erkrankungen wie eine Hypothyreose oder einen Hypercortisolismus auszuschließen, wurde bei jedem Probanden die TSH-Konzentration bestimmt und über Nacht ein Dexamethason-Suppressionstest durchgeführt. Nach Kontrolle aller Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 3.1) und dem Einverständnis des Probanden erfolgten die Pseudonymisierung und die Untersuchungen der T-3-Charakterisierung vor der Gewichtsabnahme.

Tabelle 3.1: Einschluss- und Ausschlusskriterien der MAINTAIN-Studie.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> • Volljährigkeit • BMI >30 kg*m⁻² • BMI >27 kg*m⁻² und mindestens ein zusätzlicher kardiovaskulärer Risikofaktor, wie z.B. arterieller Hypertonus 	<ul style="list-style-type: none"> • Gewichtsveränderung von mehr als 5 kg in den vorangegangenen zwei Monaten • Schwangere und stillende Frauen • Personen mit schweren chronischen Erkrankungen (z.B. instabilen koronaren Herzerkrankungen, schweren Nieren- oder Lebererkrankungen, Gerinnungsstörungen, psychischen Erkrankungen, systemischen Infektionen und unkontrollierten endokrinen Erkrankungen) • Veränderung im Rauchverhalten in den vorangegangenen drei Monaten

Erst nach Abschluss der T-3 Phänotypisierung und anschließender Kontrolle der Blutwerte sowie Untersuchungsergebnisse durch den Studienarzt wurden die Probanden in den Gewichtsreduktionskurs aufgenommen.

3.1.3 Vorbereitende Gewichtsreduktionsphase vor Beginn der Studie

Insgesamt nahmen 156 Teilnehmer an dem zwölfwöchigen Gewichtsreduktionskurs teil, der von geschulten Ernährungsberaterinnen der Abteilung Endokrinologie, Diabetes und Ernährungsmedizin der Charité am Standort Steglitz durchgeführt wurde. Die Schulung erfolgte in Gruppen mit acht bis zwölf Teilnehmern. Über die ersten acht Kurswochen wurde eine kalorienreduzierte Formula-Diät Optifast2® (Nestlé HealthCare Nutrition GmbH, Frankfurt a.M., D) durch das Studienteam bereitgestellt und an die Teilnehmer ausgegeben. Dabei wurde die Anzahl der zu verzehrenden Optifast®-Portionen pro Person auf fünf Packungen pro Tag, die 800 kcal entsprachen, festgelegt. Dies entspricht den Vorgaben für eine VLCD. Die korrekte Einnahme und eventuelle Abweichungen wurden fortlaufend dokumentiert. Ein zusätzlicher Verzehr von 150-200 g kohlenhydratarmem Gemüse wurde toleriert.

Zur medizinischen Kontrolle während der achtwöchigen Formula-Diät wurden zur medizinischen Kontrolle fünf Blutabnahmen durchgeführt. Hierbei wurden die Natrium-, Kalium-, Kalzium-, Triglyzerid- und Kreatininspiegel bestimmt und den Teilnehmern bei auffälligen Werten eine entsprechende Modifikation der Ernährung (u.a. eine höhere Trinkmenge) empfohlen. Eine zusätzliche Zufuhr von Spurenelementen war nicht notwendig. Zudem wurde auf eine

ausreichende Flüssigkeitszufuhr von mindestens 35 ml pro Kilogramm Körpergewicht hingewiesen (DGE e.V., Bonn). Eine Therapie mit dem Medikament Metformin wurde über die Zeit der Gewichtsreduktion pausiert.

Im Rahmen der Gewichtsreduktionskurse erfolgte eine intensive Beratung hinsichtlich gesunder Ernährungsgewohnheiten und der Vorteile von körperlicher Bewegung. Mit Absetzen der Formula-Diät ab der achten Woche wurde den Probanden die praktische Anwendung einer kalorienreduzierten Ernährungsweise in Form von Kochkursen nähergebracht. Hierbei wurde eine kohlenhydratreduzierte und proteinreiche Ernährungsweise mit einer Zusammensetzung der Makronährstoffe von 25 % bis 35 % Fett, 35 % bis 45 % Kohlenhydrate und 25 % bis 30 % Protein, angelehnt an die Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung [201], durch eine Aufnahme von drei Mahlzeiten am Tag empfohlen. Dabei sollte die Kohlenhydratmenge am Abend geringgehalten werden. Im direkten Anschluss an die wöchentlichen Treffen der Gruppenschulung fand eine betreute Bewegungstherapie im Bewegungsbad statt. Dieser 30-minütige Kurs wurde von ausgebildeten Physiotherapeuten und Sporttrainern der Rehabilitation/Physiotherapie in der Charité Berlin-Steglitz durchgeführt. Eine regelmäßige Teilnahme wurde überprüft und bei Nichtteilnahme die Person telefonisch kontaktiert und zur weiteren Teilnahme motiviert.

An vier Kursterminen wurden die Teilnehmer in Kleingruppen zudem von einer Psychologin betreut. Es wurden in Gruppengesprächen die Erfahrungen, Befürchtungen und Erlebnisse während der Gewichtsreduktion besprochen. Der Ablaufplan des Gewichtsreduktionskurses ist im Anhang ersichtlich (Tabelle 7.1, Anhang).

3.1.4 Randomisierte Intervention der Studie

Die Behandlungsphase umfasste zwölf Monate (Abbildung 3.1). Die durchgeführte Intervention wurde als multimodales Gewichterhaltungsprogramm gemäß der Leitlinie zur Therapie und Prävention von Adipositas aus einer Kombination von Bewegungs-, Ernährungs- und Verhaltenstherapie konzipiert [8]. Alle Teilnehmer mit einer erfolgreichen Reduktion von mindestens acht Prozent des ursprünglichen Körpergewichts nach dem zwölfwöchigen Gewichtsreduktionskurs wurden unter Stratifizierung nach Geschlecht und Ausgangs-BMI (drei Strata je Geschlecht: BMI 27 bis <30, BMI 30 bis <35 und BMI ab 35) in die Behandlungsgruppen (Intervention und Kontrolle) randomisiert. Die Interventionsteilnehmer nahmen fortlaufend an einem Schulungsprogramm zum Gewichtsmanagement teil (Abbildung 3.2). Dieses Kursprogramm wurde in Analogie zu dem Gewichtsreduktionskurs nach Beendigung der Formula-Diät durchgeführt, jedoch mit dem Ziel des Gewichterhalts bzw. eines fortlaufenden Gewichtsverlustes.

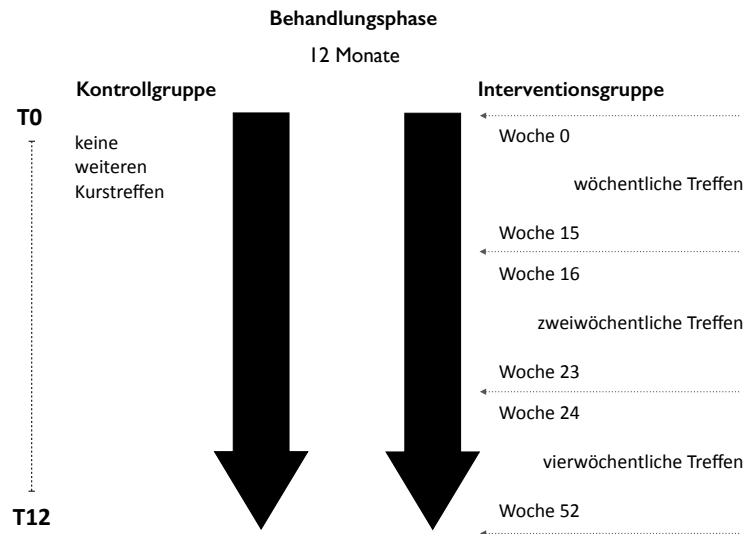


Abbildung 3.2: Frequenz der Treffen mit den Studienteilnehmern in der Behandlungsphase.

Die Gruppensitzungen im Rahmen der Interventionsstudie wurden zur Vertiefung des bisherigen Ernährungswissens genutzt und hierbei die Teilnehmer motiviert, einen hohen Anteil an energiearmen Nahrungsmitteln zu bevorzugen und fettarme Proteinquellen zu wählen. Es erfolgte weiterhin eine praktische Umsetzung des Erlernten in gemeinsamen Kochkursen. Die Empfehlung zur Zusammensetzung der Makronährstoffe wich nicht von der in der letzten Phase der vorhergegangenen Gewichtsreduktionskurse ab. Die Probanden wurden in dieser Phase zudem zu einer gesteigerten körperlichen Aktivität motiviert und deren Integration in den Alltag gefördert. Dazu erhielten die Probanden einen Aktivitätssensor, der die tägliche Anzahl an Schritten dokumentierte und über eine Anzeige den Probanden zu einer Schrittzahl von über 6000 Schritten pro Tag mit einem visuellen Belohnungssystem (Smiley) motivierte (Pedometer, Beurer GmbH, Ulm, D). Zusätzlich erfolgte eine Fortsetzung der betreuten Bewegungstherapie im Bewegungsbad für weitere zwölf Wochen. Im Anschluss wurde den Teilnehmern eine weitere zwölfwöchige Bewegungstherapie in einem Fitnessstudio ermöglicht. Zur weiteren Unterstützung bei der Umsetzung der Lebensstilveränderung und um möglichen individuellen Schwierigkeiten entgegenzuwirken, wurden weitere sechs Gruppentermine mit psychologischer Betreuung durchgeführt.

Im Gegensatz zu dem Interventionsprogramm erhielten die Teilnehmer der Kontrollgruppe im Anschluss an die Gewichtsreduktion nur eine einmalige Beratung hinsichtlich der Fortsetzung ihrer angestrebten Lebensstilveränderung. Es erfolgte, entsprechend des Studienprotokolls, erst nach der zwölfmonatigen Behandlungsphase der nächste Kontakt zur anstehenden T12-Charakterisierung.

3.1.5 Nachbeobachtungsphase der Studie

Im Anschluss an die Behandlungsphase setzte die Nachbeobachtungsphase ein, in der sich das Studienprotokoll der beiden Behandlungsgruppen nicht mehr voneinander unterschied (Abbildung 3.1). Es erfolgte keine weitere Intervention. Nach sechs Monaten wurden die Studienteilnehmer zur der ersten Nachuntersuchung, der T18-Charakterisierung, kontaktiert.

3.2 Phänotypisierung

3.2.1 Phänotypisierungszeitpunkte

Für die umfassende Charakterisierung der Probanden im Verlauf der Studie waren Untersuchungen zu vier verschiedenen Zeitpunkten vorgesehen. Die Untersuchungen fanden vor (T-3) und nach der anfänglichen Gewichtsreduktion (T0) sowie nach der zwölfmonatigen Intervention (T12) und der sechsmonatigen Nachbeobachtungsphase (T18) in unterschiedlichem Umfang statt (Abbildung 3.1). Hierbei war die Phänotypisierung für die ersten drei Untersuchungszeiträume T-3, T0 und T12 identisch und beinhaltete Untersuchungen an jeweils drei Tagen in der endokrinologischen Forschungsambulanz. Die Untersuchungstage eines Studienzeitpunktes waren innerhalb von zehn Tagen zu absolvieren und es wurde, um Interaktionen zwischen den einzelnen Untersuchungen zu reduzieren, ein Abstand von mindestens einem Tag zwischen den Untersuchungen vorgesehen. Die phänotypische Charakterisierung beinhaltete Messungen zur Körperzusammensetzung (Bioimpedanzanalyse und Körperumfänge), eine Grundumsatzmessung mittels indirekter Kalorimetrie sowie die Messung von Blutdruck und Puls. Es wurden zwei Nüchternblutabnahmen, ein oraler Glukosetoleranztest (oGTT) und ein euglykämischer, hyperinsulinämischer Clamp durchgeführt sowie umfangreiche Fragebögen z.B. zum Ernährungs- und Bewegungsverhalten erhoben. Zusätzlich erfolgte eine Sammlung von zwei 24h-Sammelurinen. Die T18-Charakterisierung wurde im Zeitumfang gekürzt und bestand aus einem ambulanten Termin, an dem neben einem oralen Glukosetoleranztest, die anthropometrischen Messungen und die Datenerhebung anhand von Fragebögen erfasst wurden. Die Probanden wurden angewiesen, sich bereits drei Tage vor den Untersuchungsterminen isokalorisch zu ernähren, um akute Einflüsse eines hypokalorischen Zustandes zu vermeiden. Um die Einflüsse von Medikamenten gering zu halten, sollte eine etwaige Einnahme des Medikamentes Metformin bereits sieben Tage vor den Terminen pausiert und blutdrucksenkende Medikation am Untersuchungstag nicht eingenommen werden.

3.2.2 Erhebung der persönlichen Lebensumstände mittels Fragebogen

Die Eigenanamnese und die familiäre Krankengeschichte wurden mittels Anamnesefragebogen erfasst. Dabei wurden familiäre, kardiovaskuläre und metabolische Vorerkrankungen erhoben und

eine regelmäßige Medikamenteneinnahme, das Rauchverhalten und der Alkoholkonsum dokumentiert. Zusätzlich wurde das körperliche Bewegungsverhalten der Teilnehmer mittels IPAQ (*International Physical Activity Questionnaire*, Genf, 1988) erfasst (vgl. Kap. 3.4.9).

3.2.3 Anthropometrie

Die Messung des Körpergewichts (Balkenwaage, Seca, D) und der Körpergröße erfolgte zu standardisierten Bedingungen zu Beginn des jeweiligen Untersuchungstages.

Die Messung des Taillenumfangs und Hüftumfangs wurde von ausgebildetem Studienpersonal durchgeführt. Die Umfangsmessungen erfolgten mit einem Maßband (Sanofi Aventis, D) am stehenden Probanden. Der Taillenumfang wurde waagrecht in der Mitte zwischen oberem Beckenkamm und dem unteren Rippenbogen und der Hüftumfang auf einer Waagerechten über dem *Trochanter major* erfasst.

Die Messung des Blutdrucks und des Pulses erfolgte in entspannter Atmosphäre nach einer zehnmütigen Ruhephase beim sitzenden Probanden auf Herzhöhe mittels eines automatischen Messgerätes (OMRON, Healthcare Inc., USA). Die Messungen erfolgten in Dreifachbestimmung, aus denen der Mittelwert berechnet wurde.

3.2.4 Indirekte Kalorimetrie

Die Messung des Ruheenergieumsatzes fand nach 12-stündiger Nahrungskarenz in thermoneutraler Umgebung und in Ruhe statt. Die Messung wurde für mindestens 25 Minuten bis maximal 45 Minuten durchgeführt. Für die Messung wurde ein Kalorimeter verwendet (Vmax ENCORE, CareFusion Germany 234 GmbH, Höchberg, D). Zusätzlich zum REE wurde bei der indirekten Kalorimetrie der respiratorische Quotient (RQ) als Quotient aus CO₂-Menge in der Ausatemluft zu der O₂-Menge in der Einatemluft bestimmt.

3.2.5 Bioimpedanzanalyse

Zur Erfassung der Körperzusammensetzung wurde die Bioimpedanzmessung (BIA) verwendet. Bei der BIA basiert die Analyse der Körperkomposition auf dem Prinzip der Widerstandsmessung des Körpers gegenüber einem niedrigfrequenten Wechselstrom. Die Messung wurde im Anschluss an die indirekte Kalorimetrie durchgeführt und erfolgte mit der Messeinheit Akern BIA101 (SMT medical GmbH & Co. KG, Würzburg, D). Die Auswertung wurde mit der Auswertungssoftware WellCare Körperanalyse[®]1999 durchgeführt (WellCare GmbH, Mannheim, D). Die in der Auswertung verwendeten Messgrößen waren die Fettmasse (FM), die die gesamte Menge an TAG im Körper erfasst, und die Magermasse (lean body mass, LBM), die die gesamte fettfreie Masse sowie zusätzlich den Fettanteil des mageren Gewebes, z.B. intramuskuläre Fetteinlagerungen, umfasst und als Anzeiger für die stoffwechselaktive Körpermasse (Muskelmasse) interpretiert wurde.

3.2.6 Oraler Glukosetoleranztest

Die Nüchternblutabnahme erfolgte regulär morgens zwischen 8:00 Uhr und 9:00 Uhr nach mindestens 12-stündiger Nahrungskarenz der Probanden. Für die Nüchternblutabnahme und die mehrmaligen Blutabnahmen für den oralen Glukosetoleranztest (oGTT) wurde zu Beginn des Untersuchungstages eine Venenverweilkanüle in eine Unterarmvene gelegt.

Die kapilläre Glukosemessung während des Tests erfolgte aus dem Ohrläppchen mittels Glukoseoxidase-Methode (Dr. Müller Super GL, Freital, D). Diese Messung erfolgte vor sowie nach 30, 60, 90, 120 und 180 Minuten nach oraler Gabe von 75 g Glukose (Dextro O.G-T. 300 ml, Roche, D). Zusätzlich wurden zu diesen Zeitpunkten venöse Blutentnahmen durchgeführt. Um eine korrekte Messung der Blutglukose zu erhalten, führten die Probanden während des Testes keine körperlichen Belastungen durch.

Entsprechend der Ergebnisse des oGTT wurden die Probanden nach den Empfehlungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) in die entsprechenden Kategorien der Glukosetoleranz eingruppiert (Tabelle 3.2). Als weiteres Diagnosekriterium wurde ein $HbA_{1c} \geq 6,5\%$ (≥ 48 mmol/mol) sowie ein bekannter T2DM mit einer Therapie mit dem Antidiabetikum Metformin berücksichtigt.

Tabelle 3.2: Grenzwerte der kapillären Glukosemessung zur Einteilung der Diabeteskategorien.

Erstellt nach der Versorgungsleitlinie der DDG [202]

	Nüchternblutzucker	Blutzucker 120 min oGTT
abnorme Nüchternglukose	≥ 90 mg/dl bis < 110 mg/dl	< 140 mg/dl
abnorme Glukosetoleranz	< 90 mg/dl	≥ 140 bis < 200 mg/dl
T2DM	≥ 110 mg/dl	≥ 200 mg/dl

3.2.7 Euglykämischer-hyperinsulinämischer Clamp

Die muskuläre Insulinsensitivität wurde mittels eines euglykämischen, hyperinsulinämischen Clamps gemessen [203]. Dieser fand morgens nach möglichst geringer körperlicher Aktivität und zwölfstündiger Nahrungskarenz statt. Dem Probanden wurde beidseits in eine Unterarmvene eine Venenverweilkanüle gelegt. Zur Bestimmung der basalen Glukosekonzentration erfolgte eine kapilläre Glukosemessung (Glukoseoxidase-Methode, Dr. Müller Super GL, Freital, D). Entsprechend der individuell kalkulierten Körperoberfläche ($\text{Körpergröße [cm]} \cdot \text{Körpergewicht [kg]}^{1/2} \times 0,1672$) wurde die für die Durchführung des Clamps notwendige Dosis des humanen Insulins (Actrapid®, Novo Nordisk, Bagsvaard, Denmark) berechnet, die als basaler Insulinbolus in den ersten zehn Minuten verabreicht wurde. Im Anschluss erfolgte die Insulingabe mit einer konstanten Infusionsrate von $40 \text{ mIU} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{min}^{-1}$ um die Plasmainsulinkonzentration konstant in einem hyperinsulinämischen Level zu halten.

Parallel dazu erfolgte die Infusion von Glukose (10 %ige Glukoselösung, Braun, D) über die kontralaterale Venenverweilkanüle, wobei die Glukosedosis individuell variiert wurde, um den Blutzucker auf 80 mg/dl (+/-10 %) zu halten. Zusätzlich erfolgten kapillare Glukosemessungen im Abstand von fünf Minuten um die Glukoseinfusionsrate entsprechend zeitnah anpassen zu können.

Das Ziel war es, einen euglykämischen Zustand, der als *steady state* bezeichnet wird, zu erreichen. Das *steady state* wurde als eine konstante Glukoseinfusionsrate bei gleichzeitig stabiler Blutglukose (80 ± 8 mg/dl) über mindestens 30 Minuten gedeutet. Dieses wurde frühestens 120 Minuten nach Beginn der Insulininfusion angenommen. Im *steady state* erfolgte im Abstand von zehn Minuten die Entnahme von drei weiteren Serum- und Plasmablutproben, die u.a. für die Bestimmung des zirkulierenden Insulins herangezogen wurden. Aus der Glukoseinfusionsrate lässt sich die individuelle Insulinsensitivität berechnen (vgl. Kap. 3.4.9.1.).

3.2.8 Lagerung der Plasma- und Serumproben

Die Serumproben wurden vor der Zentrifugation 30 Minuten lang bei Raumtemperatur bis zum Abschluss der vollständigen Koagulation gelagert. Die Plasmaproben wurden unverzüglich nach der Blutentnahme bei 3000 x g bei 4°C zentrifugiert, im Anschluss aliquotiert und bei -80°C bis zur weiteren Analyse gelagert. Für die Messung der Inkretine (GIP, GLP-1) wurden Plasmaproben mit spezielle Plasmamonovetten abgenommen, die mit Proteaseninhibitor Aprotinin/Trasylol® (Aprotinin, Roth, D) versetzt waren.

3.2.9 Urinsammlung

Es erfolgten zwei voneinander unabhängige Urinsammlungen über 24 Stunden. Die Bestimmung des Urin-Cortisols erfolgte in Sammelurinproben über 24 Stunden. Die Analyse der 24h Urin-Metanephrene erfolgte im angesäuerten Urin, der dazu unter Zugabe von 5 ml konzentrierter Salzsäure (25 %) vom Probanden über einen Tag hinweg gesammelt wurde.

3.3 Laboranalyse

Die Bestimmung der metabolischen Parameter und die Hormonanalysen wurden im Labor Berlin (Charité Vivantes GmbH, Endokrinologie & Stoffwechsel Campus Virchow-Klinikum, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin) durchgeführt. Die Bestimmung von Urin-Metanephrenen und Urin-Cortisol erfolgte im Labor 28 (Labor 28 AG MVZ, Mecklenburgische Str. 28, 14197 Berlin). Die Messung von FGF19, FGF21, NEFA und Leptin, GLP-1 und GIP erfolgte im Labor der Medizinischen Klinik für Endokrinologie, Diabetes und Ernährungsmedizin, (Chariteplatz 1, 10117 Berlin). Die verwendeten Nachweisuntersuchungen und die Varianz der Wiederhol- und Zwischenpräzision der verwendeten Analysekits sind in Tabelle 3.3 und Tabelle 3.4 dargestellt.

Tabelle 3.3: Verwendete Nachweismethoden für die Bestimmung der metabolischen und hormonellen Parameter der Studie.

Parameter	Material	Instrument /Kit	Firma
TSH, fT3, fT4	Serum	ECLIA Cobas® 8000	Roche Diagnostic (Mannheim, D)
IGF-1	Serum	ECLIA	Immunodiagnostic Systems GmbH (Frankfurt am Main, D)
Urin-Cortisol	24h Urin	ECLIA Cobas® 6000	Roche Diagnostic (Mannheim, D)
24h Urin-Metanephrin	24h Urin	HPLC	Chromsystems Instruments & Chemicals GmbH (Gräfelfing, D)
24h Urin-Normetanephrin	24h Urin	HPLC	Chromsystems Instruments & Chemicals GmbH (Gräfelfing, D)
GIP, GLP-1	Trasylol Plasma	ELISA	EMD Millipore (Darmstadt, D)
Leptin	Serum	Quantikine ELISA	R&D Systems (Abingdon, UK)
Insulin	Serum	ELISA	Mercodia AB, Uppsala, Sweden
FGF19, FGF21	Plasma	ELISA	BioVendor GmbH (Heidelberg, D)
Gesamtcholesterol, TAG, AST, ALT, GGT, HDL-Cholesterol, LDL-Cholesterol	Heparin Plasma	Cobas® c111 Analyzer	Roche Diagnostic (Mannheim, D)
NEFA	Serum	NEFA-HR(2) Assay	WAKO Chemicals GmbH (Neuss, D)
Glukose	Kapillarblut	Glukoseoxidase Methode	Dr. Müller Super GL (Freital, D)

Tabelle 3.4: Wiederhol- und Zwischenpräzision der verwendeten Analysekits.

Parameter	Wiederholpräzision Intra-assay VK %	Zwischenpräzision Inter-assay VK %
TSH	1,1 - 3,0	3,2 - 7,2
fT3	1,0 - 2,0	2,0 - 3,4
fT4	1,4 - 2,0	2,6 - 3,6
IGF-1	1,4 - 2,9	3,5 - 7,2
24h Urin-Cortisol	1,5 - 1,7	1,8 - 2,8
24h Urin-Metanephrin	3,1 - 5,4	2,3 - 3,8
24h Urin-Normetanephrin	2,0 - 4,0	1,9 - 3,3
GIP	3,0 - 8,8	1,8 - 6,1
GLP-1	1,0 - 2,0	<10 - <12
Leptin	3,0 - 3,3	3,5 - 5,4
Insulin	2,8 - 4,0	2,6 - 3,6
FGF19	5,0 - 7,0	6,5 - 8,5
FGF21	3,0 - 4,1	3,6 - 3,9
Gesamtcholesterol	0,6	1,4 - 1,6
LDL-Cholesterol	0,5 - 0,9	1,9 - 2,1
HDL-Cholesterol	0,5 - 0,7	0,9
TAG	0,6 - 0,9	0,8 - 0,9
NEFA	<1,5	<5
CRP	1,2 - 3,6	1,7 - 11,0
AST	1,8	3,2
ALT	1,6	4,4
GGT	0,3 - 3,3	3,2 - 3,7

3.4 Datenverarbeitung und statistische Methoden

Für die statistische Analyse wurde SPSS 19 (*IBM SPSS Statistics for Windows*, Version 19.0. Armonk, NY, USA) verwendet. Für die Analyse des BMI-Verlaufes und die Veränderung der Hormone über die Studienzeit wurde SAS (*SAS- Statistical Analysis Software 9.2, SAS Institute for advanced analytics*, NC, USA) verwendet. Die graphische Darstellung erfolgte mit GraphPad Prism 6 (GraphPad Prism Version 6.0 für Windows, GraphPad Software, San Diego California, USA).

3.4.1 Deskriptive Statistik

Für die Stichprobenverteilung erfolgte die Angabe kategorialer Variablen in absoluter und relativer Häufigkeit. Die stetigen Variablen wurden in Mittelwert und Standardabweichung beschrieben. Es erfolgte eine deskriptive Betrachtung der Studienpopulation nach Alter, Geschlecht, Menopause, Rauchverhalten und T2DM-Prävalenz.

3.4.2 Auswertung der Gewichtsreduktionsphase

Für die analytische Auswertung wurde die Normalverteilung mittels des Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstests überprüft. Bei Normalverteilung erfolgte die Analyse mittels parametrischer Tests, bei nicht normalverteilten Variablen erfolgte die Analyse mittels nichtparametrischer Tests. Entsprechend der Normalverteilung wurden gruppenvergleichende Analysen für normalverteilte, verbundene Stichproben mit dem T-Test, bei nicht normalverteilten Variablen mit dem Wilcoxon-Test durchgeführt. Bei unverbundenen Stichproben erfolgten die Mittelwertvergleiche von normalverteilten Parametern zwischen den Gruppen mittels T-Tests, bei nicht normalverteilten Daten mittels Man-Whitney-U-Tests. In den Korrelationsanalysen wurden bei normalverteilten Parametern der Korrelationskoeffizient nach Pearson und bei nicht normalverteilten Parametern der Spearman-Rangkorrelationskoeffizient berechnet. Statistische Signifikanz wurde für einen p-Wert von $<0,05$ festgelegt. Hierbei erfolgte eine explorative Auswertung der Daten ohne Adjustierung für multiples Testen.

3.4.3 Analyse des BMI-Verlaufes

Der primäre Endpunkt der Studie war der BMI-Verlauf in den beiden unterschiedlichen Behandlungsgruppen vom Zeitpunkt T0 bis zum Zeitpunkt T18. Zum Vergleich des BMI-Verlaufes erfolgte sowohl eine *per-protocol* (PP)- als auch eine *intention-to-treat* (ITT)-Analyse. In die PP-Analyse wurden alle Probanden eingeschlossen die bis zum Zeitpunkt T18 Studienteilnehmer waren ($n_{T0}=143$, $n_{T12}=122$, $n_{T18}=112$ Probanden, Abbildung 4.1). Für die ITT-Analysen wurden alle Daten der randomisierten 143 Probanden zu den drei Zeitpunkten berücksichtigt und eine

entsprechende Fehlwertersetzung mittels der *Last observation carried forward* (LOCF)-Methode vorgenommen.

Die vergleichende Analyse des BMI-Verlaufes ($\Delta\text{BMI-ITT}_{\text{T0T18}}$) der unterschiedlichen Behandlungsgruppen über die Studienzeit wurde nach Überprüfung der Normalverteilung mittels des Man-Whitney-U-Tests vorgenommen. Für die zeitliche Analyse des Gewichtsverlaufes wurden jeweils *covariance pattern models*, d.h. gemischte Modelle angewendet, da diese Modelle die Korrelation aufeinanderfolgender Werte der einzelnen Probanden berücksichtigen. Die Zielgröße dieser Analyse waren die BMI-Werte der Zeitpunkte T0, T12, T18. Als unabhängige Variablen wurden in den Modellen neben der Randomisierungsgruppe, der Zeit und der Wechselwirkung von Zeit und Randomisierung jeweils der initiale BMI (T-3), das Alter und das Geschlecht berücksichtigt. Getestet wurden geschätzte Randmittel (Estimates) für die Unterschiede der Randomisierungsgruppen im BMI zu den unterschiedlichen Zeitpunkten sowie im BMI-Verlauf zwischen verschiedenen Zeitpunkten. Für die Darstellung des BMI-Verlaufes wurde sowohl der absolute BMI in $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$, als auch die relative BMI-Wiederzunahme als Prozent der Gewichtsreduktion in der Gewichtsreduktionsphase, über die Zeit aufgetragen.

3.4.4 Analyse der Veränderung der anthropometrischen und metabolischen Parameter im Studienverlauf und im Vergleich der Behandlungsgruppen

Ob eine Veränderung der Parameter über die Studienzeit vorlag, wurde entsprechend der Normalverteilung mittels T-Tests für verbundene Stichproben bzw. des Wilcoxon-Tests berechnet. Die Parameter der beiden Behandlungsgruppen zu den Zeitpunkten T0 und T18 wurden bei vorliegender Normalverteilung mittels T-Tests für ungepaarte Variablen oder bei nicht normalverteilten Hormonparametern mit dem Man-Whitney-U-Test verglichen.

3.4.5 Analyse der Hormonveränderung im Studienverlauf

Um den Einfluss der Randomisierung auf die hormonellen Parameter zu untersuchen, wurden analog zur Analyse des BMI *covariance pattern models* benutzt. Es wurden jeweils zwei Modelle je Parameter berechnet, die sich in den unabhängigen Variablen unterscheiden. Die Zielgrößen waren in beiden Modellen jeweils die hormonellen Parameter zu den Zeitpunkten T-3, T0, T12, T18, bzw. für die Urinparameter T-3, T0, T12.

Im ersten Modell wurden die Effekte der Randomisierungsgruppe, der Zeit, der Wechselwirkung von Zeit und Randomisierung, der Effekt des hormonellen Parameters vor der Gewichtsreduktion (T-3), der Effekt des Alters und des Geschlechts analysiert. Im zweiten Modell wurde zusätzlich der BMI zum jeweiligen Messzeitpunkt als unabhängige Variable einbezogen um die Effekte unabhängig von dem unterschiedlichen BMI-Verlauf in beiden Gruppen zu sehen.

Die entsprechenden Tabellen (Tabelle 4.9 und Tabelle 4.10) zeigen die absoluten Konzentrationen der untersuchten hormonellen Parameter getrennt für beide Behandlungsgruppen zu den unterschiedlichen Zeitpunkten, sowie die Signifikanzen (p-Werte) für den Vergleich der jeweiligen Messzeitpunkte zum Ausgangswert vor der Gewichtsreduktion (T-3 vs. T0; T-3 vs. T12; T-3 vs. T18), berechnet im oben beschriebenen Modell. Die Abbildung 4.8 zeigt zudem den Verlauf der Hormone getrennt nach Behandlungsgruppen. Zur Verdeutlichung der Unterschiede der Parameter im Studienverlauf im Vergleich zu der jeweiligen T-3 Konzentration, wurden Signifikanzen in die Verlaufsgraphik eingefügt.

3.4.6 Prädiktion des BMI-Verlaufes über die Studienzeit

Zur Analyse der Prädiktion hinsichtlich einer Gewichtswiederzunahme über die Studienzeit wurden lineare Regressionsmodelle verwendet.

Das erste angewendete Modell berücksichtigte die absolute Zunahme des BMI über die Studienzeit von T0 bis T18 ($\Delta\text{BMI}_{\text{T18T0}}$) als Zielgröße und die unabhängigen Variablen Alter, Geschlecht, BMI nach Gewichtsreduktion und die Randomisierungsgruppe. So wurde die Variable ($\text{BMI}_{\text{regain}}$) kalkuliert, die um die oben genannten unabhängigen Parameter hervorgerufene Variabilität, bereinigt ist.

Die Variable $\text{BMI}_{\text{regain}}$ wurde im Folgenden für die prädiktiven Analysen als Zielgröße verwendet. Als unabhängige Variable wurden jeweils die einzelnen hormonellen Parameter nach der Gewichtsreduktion (T0) bzw. deren prozentuale Veränderung über die Gewichtsreduktion ($\Delta\text{Parameter}_{\text{T0T-3}}[\%]$) eingesetzt. Zudem wurde diese Analyse auf die möglichen Einflussfaktoren Alter, Geschlecht, Randomisierung und BMI nach Gewichtsreduktion adjustiert. Für die Analyse wurden alle Probanden mit abgeschlossener T18-Untersuchung unabhängig von der Behandlungsgruppe (n=112) eingeschlossen.

Zusätzlich wurden multivariate Regressionsanalysen der *stepwise-forward*-Methode durchgeführt, um den Einfluss des hormonellen Netzwerkes auf die Variable $\text{BMI}_{\text{regain}}$ zu untersuchen. Dabei wurden die einzelnen hormonellen Achsen nicht separat getestet, sondern die Gesamtheit der untersuchten hormonellen Achsen in ein gemeinsames Modell einbezogen. Diese Methode schloss schrittweise Faktoren aus, die auf die BMI-Veränderung über den Verlauf der Studienzeit keinen signifikanten Einfluss hatten und berücksichtigte zusätzlich die Interaktion der Faktoren untereinander. Als Zielgröße wurde wiederum die Variable $\text{BMI}_{\text{regain}}$ verwendet. Um die unabhängigen Variablen ebenfalls von den Parametern Alter, Geschlecht, BMI nach Gewichtsreduktion und die Randomisierungsgruppe hervorgerufene Variabilität zu bereinigen, wurden analog zur $\text{BMI}_{\text{regain}}$ -Variablen die Residuen der relativen Veränderung der Hormone über die Gewichtsreduktionsphase ($\Delta\text{Parameter}_{\text{T0T-3}}[\%]$) und der absoluten Konzentrationen der

untersuchten Hormone zu Studienbeginn nach Gewichtsreduktion (T0) berechnet und diese Residuen für die *stepwise*-Analyse verwendet.

3.4.7 Definition von Subgruppen

Für weitere Analysen wurden die Teilnehmer entsprechend ihres Gewichtsverlaufes über die Studienzeit in zwei Gewichtsverlaufgruppen eingeteilt. Die Gewichtsverlaufgruppe *Regain* (RG; n=80) setzte sich aus allen Probanden, die eine relative BMI-Zunahme von drei Prozent und mehr als drei Prozent vom Zeitpunkt T0 bis zum Zeitpunkt T18 aufwiesen, zusammen. Probanden mit einer relativen BMI-Zunahme von T0 zu T18 von weniger als drei Prozent wurden in der Gewichtsverlaufgruppe *Maintain* (MG; n=32) zusammengefasst [204].

3.4.8 Einteilung der Hormonachsen

Um individuelle Unterschiede in der gewichtsreduktionsbedingten Auslenkung einzelner Hormone zu analysieren, wurden sieben hormonelle Achsen definiert, die wie oben beschrieben durch Gewichtsreduktion deutlich beeinflusst werden können (vgl. Kap. 2.4). Dabei wurden Kriterien definiert (Tabelle 3.5), die eine Aussage darüber erlaubten, ob es unter der Gewichtsreduktion zu einer Veränderung der einzelnen hormonellen Achsen kam. Ausgangspunkt hierfür waren die in der Literatur beschriebenen Veränderungen dieser Hormonachsen unter Gewichtsreduktion.

Tabelle 3.5: Einteilungskriterien der Änderung gewählter Hormonachsen über die Gewichtsreduktionsphase.

Kategorie	Veränderung der Achse wurde definiert durch:
Schilddrüsenhormonachse	$\Delta \text{TSH} < 0$ und $\Delta \text{ft4 (mU/L)} \leq 0$
Wachstumshormonachse	$\Delta \text{IGF-1 SDS} > 0$
Sympathische Achse	$\Delta \text{Urin-Metanephrin} < 0$ oder $\Delta \text{Urin-Normetanephrin} < 0$
HHN-Achse	$\Delta \text{Urin-Cortisol} > 0$
Inkretin	$\Delta \text{Nüchtern GIP} < 0$
Insulinresistenz	$\Delta \text{ISI}_{\text{Clamp}} > 0$
Leptin	obere zwei Terzile der prozentualen Veränderung von Leptin pro Fettmasse ($\Delta \text{Leptin/FM [\%]}$)

$\text{ISI}_{\text{Clamp}}$ = Insulinsensitivitätsindex (vgl. Kap. 3.4.9.)

3.4.9 Verwendete Indizes für die Auswertung.

BMI

Der BMI wurde entsprechend der folgenden Formel berechnet:

$$\text{BMI [kg/m}^2] = \frac{\text{Körpermasse [kg]}}{\text{Körpergröße [m]}^2} \quad (1)$$

Die Kategorien des BMI wurden für Kaukasier folgendermaßen eingeteilt: Normalgewicht (BMI 18-24,9 kg*m⁻²), Übergewicht (BMI 25-29,9 kg*m⁻²), Adipositas Grad I (BMI 30-34,9 kg*m⁻²), Grad II (BMI 35-39,9 kg*m⁻²) und Grad III (BMI ≥40 kg*m⁻²) [205].

WHR (Waist-to-Hip-ratio)

Die WHR wurde entsprechend der folgenden Formel berechnet:

$$\text{WHR} = \frac{\text{Taillenumfang [cm]}}{\text{Hüftumfang [cm]}} \quad (2)$$

Kardiovaskuläre Risikoberechnung nach dem Framingham-Risiko-Score

Der Framingham-Risiko-Score ermöglichte eine geschlechtsspezifische, individuelle Risikobeurteilung für das Entstehen einer koronaren Herzkrankheit (KHK) wie Myokardinfarkt, Angina pectoris und Herztod. Hierbei erfolgte eine Kalkulation anhand von Alter, Gesamtcholesterol, Zigarettenkonsum, HDL-Cholesterol, Blutdruck und vorliegendem T2DM [206]. Ein erhöhtes Risiko für eine zukünftige kardiovaskuläre Erkrankung wurde für ein Ergebnis von 10 % - 20 %, ein hohes Risiko ab einem Wert von über 20 % festgelegt. Der Framingham-Risiko-Score basierte auf Erkenntnissen aus der *Framingham Heart Study* und wurde in den USA für Männer und Frauen validiert [206].

Kriterien zur Diagnose eines metabolischen Syndroms

Die Diagnose eines metabolischen Syndroms erfolgte bei Vorliegen von mindestens drei der folgenden fünf Kriterien:

Tabelle 3.6: Kriterien zur Diagnose eines metabolischen Syndroms.

Erstellt gemäß des IDF-Scores [18]

	Männer	Frauen
Abdominale Fettverteilung	≥94 cm	≥80 cm
Systolisch/Diastolischer Blutdruck	≥130/85 mmHg	
Nüchtern-Triacylglyceride	≥150 mg/dl	
HDL-Cholesterol	≤40 mg/dl	≤50 mg/dl
Nüchternblutzucker	≥110 mg/dl	

Inkrementale AUC

Die Fläche unter den jeweiligen Kurven des GIP-, und des GLP-1-Verlaufes während des oGTT wurde als *incremental area under the curve* (iAUC) angegeben. Dabei wurde die Veränderung der Hormonwerte im Vergleich zum Nüchternwert als inkrementale Steigung berechnet. Es wurden alle Werte im oGTT ab 0 Minuten (Nüchternblutabnahme) bis 180 Minuten eingeschlossen. Anhand dieser Werte wurde die Stimulation der Inkretine durch die orale Glukosezufuhr berechnet.

$$iAUC_{GIP} = 15 * (GIP_0 + (2*(GIP_{30} - GIP_0)) + (2*(GIP_{60} - GIP_0)) + (2*(GIP_{90} - GIP_0)) + (GIP_{120} - GIP_0)) + (30*((GIP_{120} - GIP_0) + (GIP_{180} - GIP_0))) \quad (3)$$

$$iAUC_{GLP-1} = 15 * (GLP-1_0 + (2*(GLP-1_{30} - GLP-1_0)) + (2*(GLP-1_{60} - GLP-1_0)) + (2*(GLP-1_{90} - GLP-1_0)) + (GLP-1_{120} - GLP-1_0)) + (30*((GLP-1_{120} - GLP-1_0) + (GLP-1_{180} - GLP-1_0))) \quad (4)$$

Berechnung der körperlichen Aktivität (MET-min pro Woche) aus dem IPAQ

Der IPAQ erfasste Informationen zum persönlichen Bewegungsverhalten entsprechend der Freizeitaktivitäten, der Haus- und Gartenarbeit, der körperlichen Aktivität in den Arbeitszeiten und in Bezug auf Arbeits- und Transportwege. Die körperliche Aktivität wurde als metabolisches Äquivalent (MET) erhoben. Die Berechnung der Variable MET-min pro Woche erfolgte aus der Intensität der Dauer und der Frequenz der Aktivität anhand folgender Formel:

$$\text{metabolisches Äquivalent} \left[\frac{MET-min}{Woche} \right] = \text{Intensität der Aktivität [MET]} * \text{Dauer der Aktivität [min] pro Tag} * \text{Frequenz [Woche]} \quad (5)$$

Dabei entspricht ein MET bei einem gesunden Menschen einem Kalorienverbrauch von 1 kcal je kg Körpergewicht pro Stunde oder einem Sauerstoffverbrauch von 3,5 ml pro kg Körpergewicht pro Stunde. MET-Minuten-Angaben waren äquivalent zu kcal-Angaben für eine 60 kg schwere Person. Somit erfolgte eine Umrechnung auf das jeweilige Körpergewicht des Teilnehmers [207]. Alle Fälle, bei denen die Summe der angegebenen Dauer von leichter, moderater und anstrengender Aktivität pro Tag über 960 Minuten lag, wurden, entsprechend der Auswertungsstrategie des IPAQ, aus Plausibilitätsgründen von der Analyse ausgeschlossen.

3.4.9.1 Indizes der Insulinsensitivität

Die folgenden Insulinresistenz-Indizes wurden zur Einschätzung der Insulinresistenz verwendet:

Homöostase-Modell-Assessment der Insulinresistenz (HOMA-IR)

Der HOMA-IR beschreibt als Modellwert die Homöostase der nüchtern Plasmaglukose (mg/dl) und der nüchtern Seruminsulinkonzentration (mU/l) und stellt einen Index für die Abschätzung der basalen hepatischen Glukoseproduktion und der hepatischen Insulinsensitivität dar [208].

$$HOMA_{IR} = \frac{c(Insulin)_0 * c(Glukose)_0}{18,02 * 22,5} \quad (6)$$

Insulin-Sensitivitäts-Index unter Verwendung der Parameter des Clamps (ISI_{Clamp})

Zur Berechnung der muskulären Insulinsensitivität wurde zum einen der M-Wert aus der Glukoseinfusionsrate des Clamps und dem Körpergewicht bestimmt. Die Glukoseinfusionsrate wurde, wie in Kapitel 3.2.7 beschrieben, während des *steady states* des Clamps gemessen. Der M-Wert wurde bezogen auf das gesamte Körpergewicht (KG) berechnet. Je höher der bestimmte Wert ist, desto stärker ist die Insulinsensitivität ausgeprägt [203, 209].

$$MWert_{KG} = \frac{Glukoseinfusionsrate \text{ (mg/min)}}{Körpergewicht \text{ (kg)}} \quad (7)$$

Der vom hyperinsulinämischen euglykämischen Clamp abgeleitete Insulin-Sensitivitäts-Index (ISI_{Clamp}) berücksichtigt zudem die Seruminsulinkonzentration (mU/L) in dem *steady states* des Clamps und wird in der Einheit $(\text{mg} * \text{kg}^{-1} * \text{min}^{-1}) / (\text{mU} * \text{L}^{-1})$ angegeben [209].

$$ISI_{Clamp} = \frac{MWert_{KG}}{(I)_{SS}} \quad (8)$$

(I)_{SS}=Seruminsulin im *steady state*

4 Ergebnisse

4.1 Vorbereitende Gewichtsreduktion und Studienverlauf

In die vorbereitende Gewichtsreduktionsphase der MAINTAIN-Studie wurden 156 Probanden eingeschlossen. Die Teilnehmer waren zwischen 22 Jahren und 75 Jahren alt. Das mittlere Alter der Gruppe betrug 50 ± 13 Jahre. Die Teilnehmergruppe setzte sich zu 77 % aus Frauen und zu 23 % aus Männern zusammen und umfasste ein breites Alters- und BMI-Spektrum (Abbildung 7.1, Anhang). Nahezu die Hälfte der Frauen befand sich zum Zeitpunkt der Gewichtsreduktion im Klimakterium bzw. der Postmenopause. Unter den Teilnehmern befanden sich zehn Personen mit einem BMI von unter $30 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$, jedoch führte hier ein zusätzlicher kardiovaskulärer Risikofaktor, entsprechend der Einschlusskriterien (vgl. Tabelle 3.1), zu einer Aufnahme in den Gewichtsreduktionskurs.

Tabelle 4.1: Charakteristika der 156 Kursteilnehmer vor der Gewichtsreduktion.

Daten angegeben als Anzahl n (% der Gesamtanzahl) oder $\text{MW} \pm \text{SD}$. % KG=Prozent des Körpergewichts.

Parameter	Anzahl der Probanden	T-3
Alter, (Jahre)	156	$49,9 \pm 12,7$
Frauen, n (%)	156	120 (77)
Postmenopausale Frauen, n (%)	120	60 (50)
Raucher, n (%)	156	39 (25)
T2DM, n (%)	156	22 (14)
<u>Anthropometrie</u>		
BMI ($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$)	156	$37,42 \pm 6,27$
Körpergewicht (kg)	156	$104,7 \pm 20,7$
WHR	156	$0,89 \pm 0,09$
Taillenumfang (cm)	156	$108,4 \pm 13,5$
Gesamtkörperfettmasse (% KG)	137	$36,1 \pm 6,3$
REE ($\text{kcal} \cdot 24\text{h}^{-1}$)	152	1626 ± 356
<u>Blutdruck</u>		
Systole (mmHg)	151	128 ± 14
Diastole (mmHg)	151	80 ± 11
<u>Lipidstoffwechsel</u>		
Gesamtcholesterol (mg/dl)	156	$203,44 \pm 41,34$
HDL-Cholesterol (mg/dl)	156	$51,38 \pm 14,06$
LDL-Cholesterol (mg/dl)	156	$125,44 \pm 34,23$
TAG (mg/dl)	156	$142,39 \pm 106,11$

Im Verlauf des zwölfwöchigen Gewichtsreduktionskurses entschieden sich sieben Probanden gegen eine weitere Teilnahme. Weitere vier Probanden erreichten die Vorgabe der achtprozentigen Gewichtsreduktion nicht. Zwei Probanden konnten aufgrund von studienunabhängigen Gesundheitsproblemen keine regelmäßige Teilnahme am Gewichtsreduktionskurs erreichen. In Summe wurden 8 % der Teilnehmer des

Gewichtreduktionskurses nicht randomisiert und von einer Teilnahme an der Studienphase ausgeschlossen (Abbildung 4.1). Demnach konnten insgesamt 143 Probanden nach erfolgreicher Gewichtsreduktion in die verschiedenen Behandlungsgruppen der Studienphase randomisiert und eingeschlossen werden. Von den 143 Probanden nahmen 90 Probanden an mindestens zehn von zwölf Terminen des Gewichtsreduktionskurses teil. Die verbleibenden 53 Probanden nahmen an neun bis mindestens fünf der angebotenen zwölf Kurstermine teil.

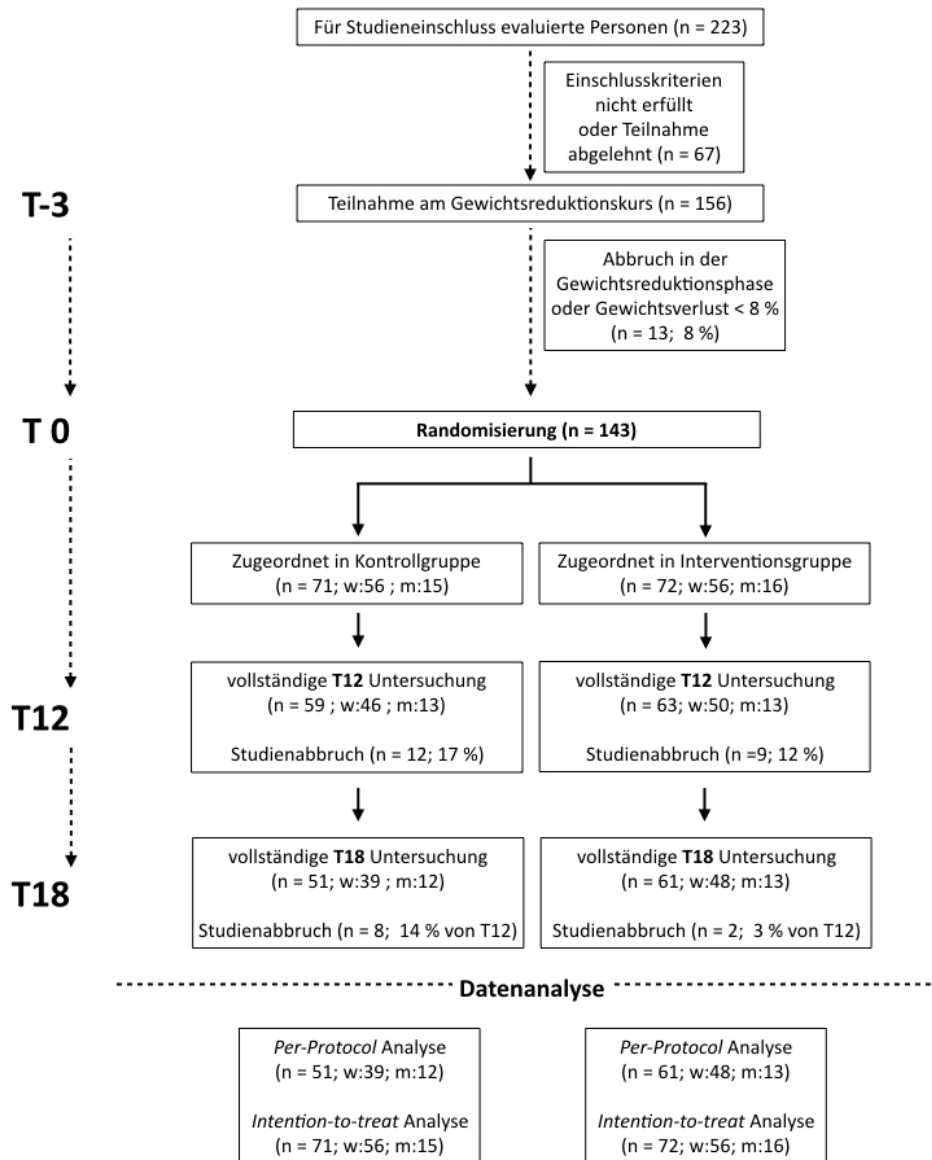


Abbildung 4.1: Flussdiagramm für ein- und ausgeschlossene Probanden im Verlauf der MAINTAIN-Studie.

Angaben in Anzahl (n) und Prozent der Teilnehmeranzahl der jeweiligen Studienphase. (w=weiblich; m=männlich). Prozent der Abbruchrate berechnet auf die jeweilige Teilnehmerzahl. Gründe für Studienabbruch im Fließtext benannt.

Über die Studienzeit kam es zu einem Abbruch von 20 Probanden in der Kontrollgruppe und elf Probanden in der Interventionsgruppe. Als Grund hierfür wurden sowohl Interesseverlust an der weiteren Teilnahme als auch fehlende Zeit für die Untersuchungstage genannt. Drei

Probandinnen mussten aufgrund einer Schwangerschaft von der weiteren Teilnahme ausgeschlossen werden. Drei Probanden benannten eine Depression als Ursache für das Fernbleiben an den Untersuchungstagen. Eine weitere Probandin war unbekannt verzogen und stand für die Untersuchungen nicht mehr zur Verfügung. Ein Proband musste aufgrund von studienunabhängigen Gesundheitsproblemen von der weiteren Teilnahme ausgeschlossen werden.

Eine spezifische Charakterisierung der Studienabbrecher über die gesamte Studienzeit zeigte, dass die Personen im Mittel jünger (45 ± 13 Jahre vs. 52 ± 12 Jahre; $p < 0,01$) sowie zu Beginn und zum Ende der Gewichtsreduktionsphase deutlich schwerer (T-3: $41,3 \pm 7,8 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ vs. $36,3 \pm 5,1 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$; $p < 0,01$ und T0: $36,3 \pm 7,3 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ vs. $31,7 \pm 4,8 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$; $p < 0,01$) waren als die Studienteilnehmer (Tabelle 7.2, Anhang). Jedoch gab es keine Unterschiede in Hinblick auf den prozentualen Gewichtsverlust über die Gewichtsreduktionsphase, die Gewichtszunahme über die zwölfmonatige Studienphase sowie die prozentuale Teilnahme am Reduktionskurs und der *Compliance*, gemessen an dem Optifast®-Konsum der Teilnehmer, bzw. anderweitiger basaler Kriterien der Studienteilnehmer, wie Geschlecht, Menopause und Blutdruck (Tabelle 7.2, Anhang).

4.2 Charakteristika der Studienpopulation und Veränderungen in der Gewichtsreduktionsphase

4.2.1 Einfluss der Gewichtsreduktion auf anthropometrische Parameter

Das Körpergewicht der Probanden konnte durch die Einschränkung der Kalorienaufnahme um durchschnittlich $13,2 \pm 4,7$ kg reduziert werden, was einer Abnahme des BMI von $12,6 \pm 3,7$ % entsprach (Tabelle 4.2).

Tabelle 4.2: Charakteristika der Studienteilnehmer vor und nach der Gewichtsreduktion.

Die Daten angegeben als Anzahl n (% der Gesamtanzahl) oder MW \pm SD zu Kursbeginn (T-3) und zur Folgeuntersuchung (T0). % KG= Prozent des Körpergewichts, KG= Körpergewicht in kg

Parameter	n	T-3	T0	p-Werte T0 vs. T-3
Alter, (Jahre)	143	50,5 \pm 12,6		
Frauen, n (%)	143	112 (78)		
Postmenopausale Frauen, n (%)	112	58 (51)		
Raucher, n (%)	143	35 (25)		
T2DM, n (%)	143	19 (13)		
Anthropometrie				
BMI (kg*m ⁻²)	143	37,4 \pm 6,1	32,7 \pm 5,7	<0,001
Körpergewicht (kg)	143	104,4 \pm 20,4	91,3 \pm 18,1	<0,001
WHR	143	0,89 \pm 0,09	0,87 \pm 0,08	<0,001
Taillenumfang (cm)	143	108,2 \pm 13,2	98,8 \pm 12,7	<0,001
Körperfettmasse (kg)	118	38,1 \pm 11,5	30,0 \pm 11,0	<0,001
Muskelmasse (kg)	118	66,5 \pm 14,0	61,7 \pm 12,6	<0,001
Körperfettmasse (% KG)	118	36,2 \pm 6,3	32,3 \pm 7,3	<0,001
Muskelmasse (% KG)	118	63,8 \pm 13,0	67,7 \pm 7,3	<0,001
REE (kcal*24h ⁻¹)	137	1621 \pm 363	1520 \pm 298	<0,001
REE/KG (kcal*kg ⁻¹ *24h ⁻¹)	137	15,7 \pm 2,2	16,9 \pm 2,1	<0,001
RQ	137	0,82 \pm 0,07	0,78 \pm 0,08	<0,001
Blutdruck				
Systole (mmHg)	137	129,3 \pm 13,8	118,8 \pm 12,8	<0,001
Diastole (mmHg)	137	80,8 \pm 10,8	74,6 \pm 9,3	<0,001
Puls	137	73 \pm 11	68 \pm 10	<0,001

Es fielen deutliche Unterschiede bei der Gewichtsabnahme der einzelnen Probanden auf, trotz vergleichbarer standardisierter Intervention im Rahmen der Gewichtsreduktionskurse (Abbildung 4.2). Die relative BMI-Abnahme bei den männlichen Teilnehmern lag im Vergleich zur BMI-Abnahme bei den weiblichen Teilnehmern höher ($-13,8 \pm 4,3$ % vs. $-12,2 \pm 3,5$ %; $p < 0,05$). Um die *Compliance* der 143 Probanden zu bewerten, wurde der relative Verzehr der Optifast®-Portionen innerhalb der ersten acht Wochen als Akzeptanz des Programms bewertet. Es ließ sich kein Zusammenhang zwischen der Anzahl an verzehrten Optifast®-Portionen zur gesamten Gewichtsabnahme über die dreimonatige Gewichtsreduktionsphase herstellen. Jedoch korrelierte eine häufigere Teilnahme an dem Reduktionskurs mit einer höheren relativen BMI-Reduktion ($r = 0,259$; $p < 0,05$).

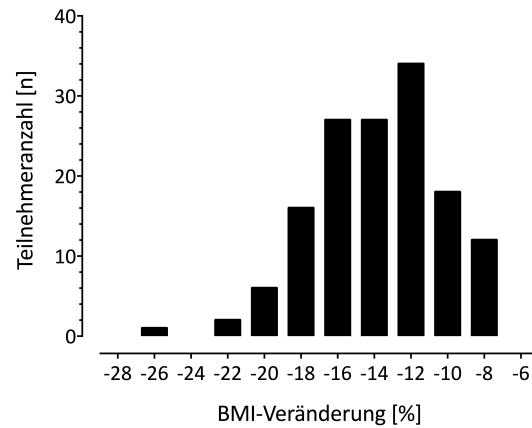


Abbildung 4.2: Darstellung der Häufigkeitsverteilung der prozentualen BMI-Veränderung über die Gewichtsreduktionsphase.

Unter der Gewichtsreduktion kam es zu einer deutlichen Verbesserung aller anthropometrischen Parameter. Zudem fanden sich eine Reduktion des systolischen und diastolischen Blutdrucks sowie eine leicht verminderte Herzfrequenz. Zu Beginn des Gewichtsreduktionskurses befanden sich 41 % der Probanden unter der Therapie mit mindestens einem blutdrucksenkenden Medikament. Nach dem Gewichtsverlust konnten neun Personen die Medikation absetzen und zwölf Personen reduzierten die Dosis. Der blutdrucksenkende Effekt der Gewichtsreduktion blieb in einer Subgruppenanalyse unabhängig von der Einnahme einer Medikation erhalten ($p < 0,001$). Die Gewichtsreduktion führte zu einer stärkeren Abnahme des Körperfettanteils ($-22,0 \pm 11,4$ %) im Vergleich zu der Muskelmasse ($-6,9 \pm 6,2$ %), was in einer Verbesserung der Körperzusammensetzung durch eine Erhöhung des prozentualen Muskelmasseanteils am Körpergewicht (LBM: $63,8 \pm 13,0$ % KG vs. $67,7 \pm 7,3$ % KG; $p < 0,001$) resultierte. Die relative Abnahme der Muskelmasse war unabhängig vom Geschlecht, allerdings wurde ein stärkerer Fettmasseverlust bei den männlichen Teilnehmern deutlich (m: $29,1 \pm 17,4$ % vs. w: $20,0 \pm 8,12$ %; $p < 0,05$). Leider kam es aufgrund von technischen Problemen mit der BIA-Messeinheit bei einigen Probanden zu Ausfällen dieser Untersuchung. Somit konnten insgesamt nur 118 Probanden, die eine Messung zu beiden Messzeitpunkten T-3 und T0 hatten, zur Auswertung herangezogen werden.

Der REE verringerte sich über die Gewichtsreduktion um 100 ± 197 kcal* $24h^{-1}$ ($4,8 \pm 13,2$ %; $p < 0,001$). Diese Reduktion zeigte nur eine schwache Korrelation zu der relativen BMI-Veränderung ($r = 0,216$; $p < 0,05$).

Zusätzlich wurde die körperliche Aktivität der Probanden anhand von 124 IPAQ-Fragebögen ausgewertet. Hierbei wurde während der Gewichtsabnahme eine Abnahme des Energieverbrauches durch die Alltagsaktivität von 1113 ± 562 kcal* $24h^{-1}$ vor der Gewichtsabnahme auf 846 ± 373 kcal* $24h^{-1}$ nach der Gewichtsreduktion ($p < 0,001$) bestimmt.

4.2.2 Einfluss der Gewichtsreduktion auf metabolische Parameter

Die Gewichtsreduktion ging mit einer signifikanten Verbesserung der metabolischen Parameter einher (Tabelle 4.3). 14 Probanden nahmen vor der Gewichtsabnahme HMG-CoA-Reduktase-Hemmer als Therapie der Hypercholesterinämie ein. Durch die Gewichtsreduktion konnte eine Probandin die Medikation absetzen. Die Verringerung der Cholesterolverwerte blieb auch nach Ausschluss der Patienten mit Medikation signifikant.

Tabelle 4.3: Metabolische Parameter der Studienteilnehmer vor und nach der Gewichtsreduktion.

Die Daten sind angegeben als MW \pm SD, zu Kursbeginn (T-3) und Folgeuntersuchung (T0). $SS_{\text{Clamp}} = \text{steady state}$ des Clamps

Parameter	n	T-3	T0	p-Werte T0 vs. T-3
Lipidstoffwechsel				
Gesamtcholesterol (mg/dl)	143	203,57 \pm 41,80	173,80 \pm 34,75	<0,001
HDL-Cholesterol (mg/dl)	143	52,05 \pm 14,00	47,84 \pm 11,79	<0,001
LDL-Cholesterol (mg/dl)	143	124,81 \pm 34,09	106,29 \pm 30,39	<0,001
TAG (mg/dl)	143	141,98 \pm 108,31	93,47 \pm 40,55	<0,001
NEFA, nüchtern (mmol/l)	140	0,67 \pm 0,21	0,69 \pm 0,24	0,316
NEFA, SS_{Clamp} (mmol/l)	139	0,07 \pm 0,06	0,05 \pm 0,06	<0,001
Andere				
CRP (mg/dl)	141	0,53 \pm 0,62	0,43 \pm 0,56	<0,001
AST (U/l)	141	27,96 \pm 8,14	26,25 \pm 9,41	0,001
ALT (U/l)	141	31,77 \pm 17,59	27,76 \pm 27,97	<0,001
GGT (U/l)	141	34,15 \pm 39,24	22,79 \pm 23,52	<0,001
Glukosestoffwechsel				
Nüchternglukose (mg/dl)	143	89,9 \pm 18,2	84,1 \pm 11,6	<0,001
Glukose, 120 min (mg/dl)	143	129,2 \pm 50,0	121,0 \pm 37,2	<0,001
HOMA _{IR}	142	2,88 \pm 2,65	1,58 \pm 1,00	<0,001
ISI _{Clamp} (mg [*] /l/ kg [*] min [*] mU)	140	0,06 \pm 0,03	0,08 \pm 0,04	<0,001

Die Reduktion des HOMA_{IR}-Index sowie der Anstieg des ISI_{Clamp} wiesen auf eine Verbesserung der Insulinsensitivität durch die Gewichtsreduktion hin. Zudem war die relative Suppression freier Fettsäuren im euglykämischen, hyperinsulinämischen Clamp nach der Gewichtsabnahme deutlich stärker (-89,01 \pm 8,59 % vs. -92,4 \pm 8,9 %; $p < 0,001$). Des Weiteren konnte eine Absenkung der Konzentration des C-reaktiven Proteins (CRP), als ein Inflammationsmarker, und der Transaminasen Aspartat-Aminotransferase (AST), der Alanin-Aminotransferase (ALT) und der Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT) nachgewiesen werden (Tabelle 4.3). Vor der Gewichtsreduktion wiesen 36,7 % der Teilnehmer ein mittleres, sowie hohes kardiovaskuläres Risiko auf (Framingham-Risiko-Score > 10 % und > 20 %, vgl. Kap. 3.4.9). Nach der Gewichtsabnahme waren es nur noch 26,6 % der Probanden. Vor der Gewichtsreduktion wurde bei 36 Probanden ein MetSyn festgestellt. Nach der Gewichtsreduktion verringerte sich die Zahl auf 22 Probanden.

4.2.3 Einfluss der Gewichtsreduktion auf klassische hormonelle Parameter

4.2.3.1 Veränderungen unter Gewichtsreduktion

Durch die Gewichtsreduktion kam es zu Veränderungen bei den beschriebenen Hormonachsen (Tabelle 4.4).

Tabelle 4.4: Hormonelle Parameter der Studienteilnehmer vor und nach der Gewichtsreduktion.
Daten angegeben als MW \pm SD zu Kursbeginn (T-3) und zur Folgeuntersuchung (T0).

Parameter	n	T-3	T0	p-Werte T0 vs. T-3
Schilddrüsenhormone				
TSH (mU/l)	143	1,64 \pm 0,99	1,42 \pm 0,90	0,001
fT3 (ng/l)	140	2,80 \pm 0,32	2,66 \pm 0,32	<0,001
fT4 (ng/l)	139	13,69 \pm 2,24	11,84 \pm 1,74	<0,001
Wachstumshormone				
IGF-1 SDS	142	-0,71 \pm 1,53	-0,02 \pm 1,55	<0,001
HHN-Achse				
24h Urin-Cortisol (nmol/d)	139	112,94 \pm 61,0	119,53 \pm 59,65	0,182
Sympathische Aktivität				
24h Urin-Metanephrin (nmol/d)	126	497,14 \pm 203,34	511,46 \pm 218,13	0,436
24h Urin-Normetanephrin (nmol/d)	126	1791,02 \pm 753,06	1479,49 \pm 586,06	<0,001
Inkretine				
Nüchtern GIP (pM)	143	9,04 \pm 5,67	6,54 \pm 3,86	<0,001
iAUC GIP (pM/min)	139	5948,70 \pm 2334,16	6345,76 \pm 2030,86	0,013
Nüchtern GLP-1 (pM)	141	13,71 \pm 10,39	11,44 \pm 9,79	0,003
iAUC GLP-1 (pM/min)	121	1042,28 \pm 1240,81	1872,20 \pm 1797,80	<0,001
Leptin				
Leptin (ng/l)	138	45,77 \pm 25,52	21,21 \pm 15,25	<0,001
Leptin/ Fettmasse (μ g/(l*kg))	115	1,18 \pm 0,48	0,65 \pm 0,31	<0,001
Insulin				
Insulin (mU/l)	142	12,56 \pm 10,25	7,42 \pm 4,03	<0,001

Dabei konnte eine hohe Varianz der individuellen Veränderungen beobachtet werden (Abbildung 4.3). Sowohl das TSH, als auch die peripheren Schilddrüsenhormone fT3 und fT4 zeigten eine deutliche Absenkung der Serumkonzentration nach Gewichtsabnahme. Die geschlechts- und altersnormalisierten IGF-1-Spiegel stiegen durch die Gewichtsabnahme deutlich an. Die 24h Normetanephrin-Ausscheidung im Urin sank um rund 10 %, wobei die 24h Urin-Metanephrin- und 24h Urin-Cortisolkonzentration unverändert blieben. Leider wurde nicht von allen Probanden zu beiden Messzeitpunkten (T-3 und T0) 24h Sammelurin abgegeben, oder es gab Probleme bei der Sammlung bzw. Überführung der Proben. Somit konnte nur bei 126 Probanden eine Bestimmung der Urinparameter zu beiden Zeitpunkten erfolgen.

Durch die Gewichtsveränderungen trat eine deutliche Reduktion der Leptinkonzentration auf ($p < 0,001$). Dabei konnte nicht nur eine Reduktion des absoluten Leptinspiegels, sondern auch der Leptinspiegel pro Körperfettmasse (Leptin/FM; $p < 0,001$) beobachtet werden. Unter der Gewichtsreduktion kam es zu einem Abfall der Nüchternspiegel von GIP und GLP-1. Hingegen war der relative glukoseinduzierte Anstieg von GIP und GLP-1 nach der Gewichtsreduktion

ausgeprägter als zum Zeitpunkt T-3. Als Ausdruck der verbesserten Insulinsensitivität unter Gewichtsabnahme kam es in Analogie zu der Reduktion des HOMA_{IR} und zu dem Anstieg des $\text{ISI}_{\text{Clamp}}$ zu einem Abfall des Nüchterninsulins.

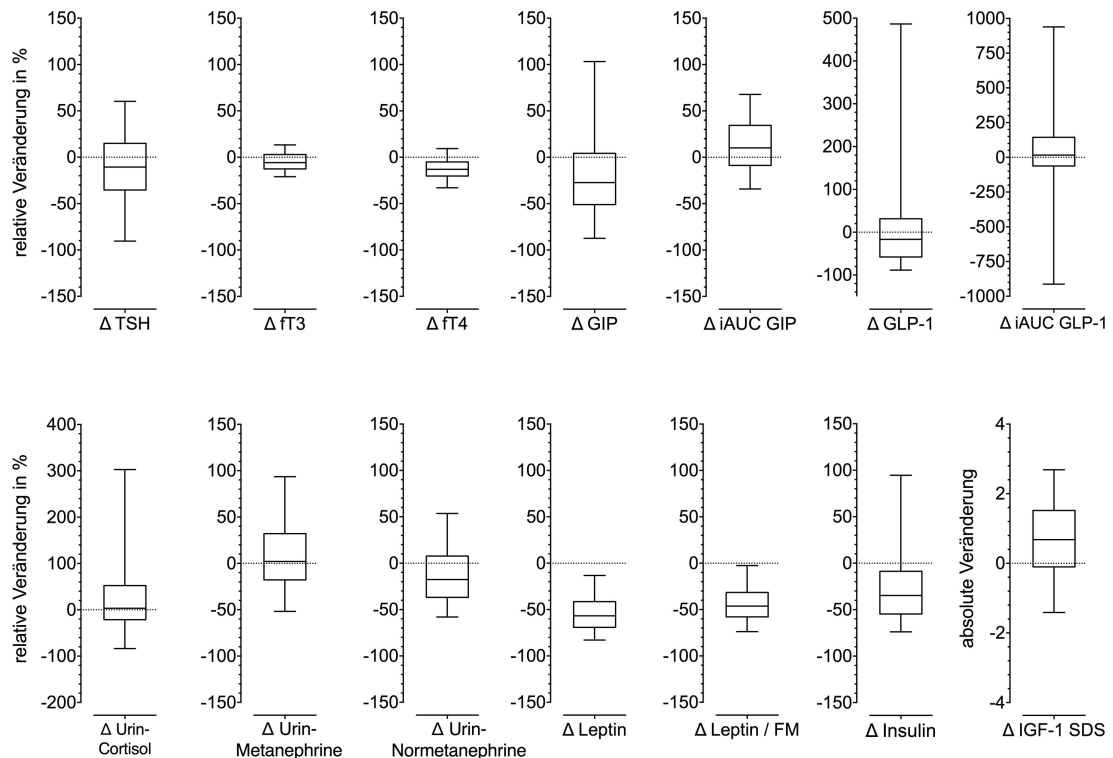


Abbildung 4.3: Boxplot der Veränderung (Δ) ausgewählter hormoneller Parameter durch die Gewichtsreduktion (T0 zu T-3) für 143 Teilnehmer.

Gemäß der Beschreibung im Methodenteil (vgl. Kap. 3.4.8) wurden sieben Hormonachsen als Zeichen einer hormonellen Gegenregulation auf eine Gewichtsabnahme definiert und die jeweiligen Achsen bezüglich der Veränderung durch die Gewichtsreduktion bewertet. Die Ergebnisse zeigten eine Veränderung der HHN-Achse bei 56 % der Probanden (Abbildung 4.4 A). Durch die Gewichtsreduktion reagierten 50 % der Probanden mit einer Modifikation der Schilddrüsenhormonachse. Bei 74 % der Probanden wurde die sympathische Aktivität verändert. Eine Beeinflussung der Wachstumshormon- und Inkretinachse fand sich bei beiden Achsen um jeweils 73 %. Ein Ansprechen der Insulinspiegel wurde bei 87 % und der Leptinwerte bezogen auf die Fettmasse bei 67 % der Probanden beobachtet. Dabei fanden sich Unterschiede in der Anzahl der modifizierten Achsen zwischen den einzelnen Probanden. Jedoch reagierten alle Probanden durch einer Veränderung von mindestens zwei Achsen (Abbildung 4.4 B). Im Einzelnen fand sich eine Beeinflussung von vier Achsen bei 18 %, von fünf Achsen bei 36 % und von sechs Achsen bei 27 % der Probanden.

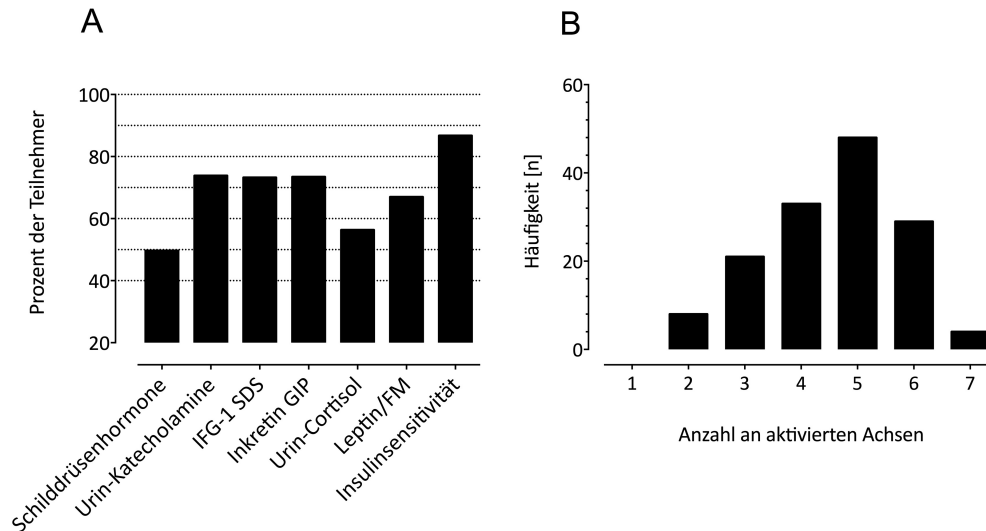


Abbildung 4.4: A Prozentuale Häufigkeit der Aktivierung der definierten Hormonachsen durch Gewichtsreduktion (n=143). B Häufigkeitsverteilung der durch die Gewichtsreduktion aktivierten Hormonachsen (n=143).

4.2.3.2 Korrelationen der BMI-Abnahme mit der relativen Veränderung hormoneller Parameter

Um zu überprüfen, ob das Ausmaß der Gewichtsreduktion mit den hormonellen Veränderungen assoziiert war, wurden Korrelationsanalysen der relativen Gewichtsabnahme ($\Delta\text{BMI}_{\text{TOT-3}}[\%]$) mit der prozentualen Veränderung der Hormone über die Gewichtsreduktionsphase ($\Delta\text{Hormon}_{\text{TOT-3}}[\%]$) durchgeführt (Tabelle 7.3, Anhang). Eine höhere BMI-Abnahme ging im Mittel mit einer stärkeren Reduktion der TSH- und der Leptinspiegel einher (Abbildung 4.5 A+B). Dieser Zusammenhang konnte auch für die fettmasseadjustierte Leptinkonzentration gezeigt werden (Abbildung 4.5 C). Des Weiteren fand sich eine Korrelation zwischen der BMI-Abnahme zum Abfall der Nüchterninsulinspiegel (Abbildung 4.5 D). Mit der relativen BMI-Abnahme war zudem eine leichte relative Zunahme der iAUC des GIP und der iAUC des GLP-1 assoziiert (Abbildung 4.5 E+F). Kein Zusammenhang konnte zwischen der prozentualen BMI-Abnahme und der Veränderung der peripheren Schilddrüsenhormone fT3 und fT4, des 24h Urin-Metanephrens, des 24h Urin-Normetanephrens sowie des 24h Urin-Cortisols und der IGF-1 SDS gefunden werden. Insgesamt war bei der Korrelation der Veränderung des BMI und der einzelnen Hormone eine relativ hohe Varianz zu beobachten. So zeigte sich trotz gleicher prozentualer Reduktion des BMI bei einigen Probanden ein Anstieg und bei anderen ein Abfall des Nüchterninsulins (Abbildung 4.5 D).

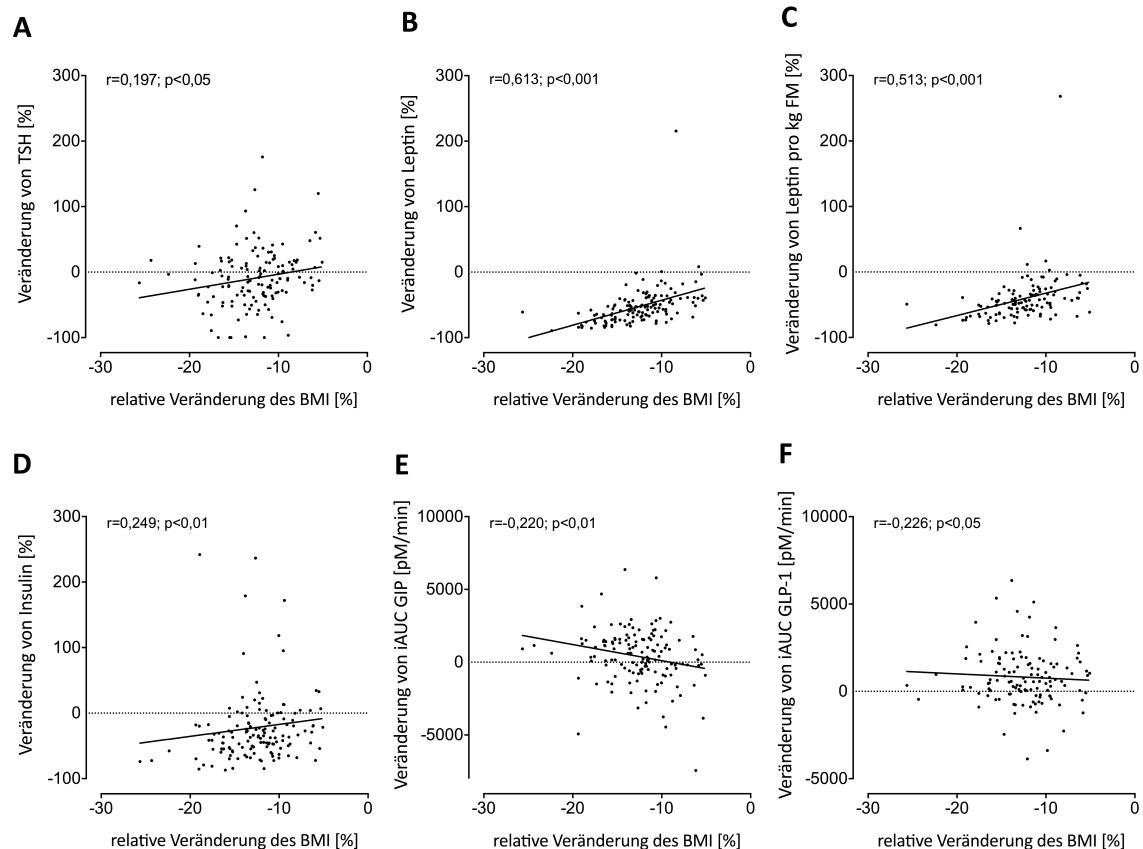


Abbildung 4.5: Korrelation der relativen Veränderungen der Hormonparameter über die Gewichtsreduktionsphase zur relativen BMI-Veränderung für 143 Gewichtsreduktionsteilnehmer.

A: TSH B: Leptin C: Leptin pro Fettmasse D: Insulin E: iAUC GIP (absolut) F: iAUC GLP-1 (absolut).

4.2.4 Analyse der Fibroblasten-Wachstumsfaktoren

Zur Analyse der Fibroblasten-Wachstumsfaktoren wurden die jeweiligen Veränderungen vor und nach der Gewichtsreduktion sowie der Zusammenhang der FGF-Spiegel mit den Faktoren des metabolischen Syndroms untersucht. Nach Gewichtsreduktion wiesen die Probanden eine geringere FGF21-Plasmakonzentration auf (Tabelle 4.5). Es lagen keine Unterschiede der FGF21-Spiegel zwischen den Geschlechtern vor. Auffällig war, dass die Messung des FGF21-Parameters im ELISA zu vielen Fehlwerten führte. Somit konnten nur die Ergebnisse von 103 Probanden zur Auswertung dieser Messung herangezogen werden.

Es konnten keine Unterschiede in der FGF21-Konzentration bei Probanden mit und ohne MetSyn gesehen werden (vgl. Kap. 3.4.9). Zudem wurde die Korrelation der FGF21-Spiegel zu ausgewählten Parametern des metabolischen Syndroms und des Glukosestoffwechsels untersucht. Hierbei fand sich vor der Gewichtsreduktion eine positive Beziehung der FGF21-Werte mit den TAG ($r=0,290$; $p<0,01$), dem systolischen Blutdruck ($r=0,218$; $p<0,05$), dem Nüchternblutzucker ($r=0,249$; $p<0,01$), dem $HOMA_{IR}$ ($r=0,204$; $p<0,05$) und dem ISI_{Clamp} ($r=-0,385$; $p<0,001$). FGF21 zeigte jedoch keine Assoziation zum Taillenumfang sowie den HDL- und LDL-

Cholesterolspiegel. Die Korrelationen zwischen FGF21 und den TAG ($r=0,313$; $p<0,01$) bzw. dem Nüchternblutzucker ($r=0,250$; $p<0,05$) und dem ISI_{Clamp} ($r=-0,239$; $p<0,05$) fanden sich auch nach der Gewichtsreduktion wieder. Im Gegensatz zum Zustand vor der Gewichtsreduktion korrelierten nach der Gewichtsreduktion die FGF21-Spiegel eher mit dem diastolischen Blutdruck ($r=-0,259$; $p<0,01$). Eine Beziehung der Veränderung der Parameter ließ sich nur zwischen FGF21-Reduktion und der Nüchternblutzuckerabnahme zeigen ($r=0,249$; $p<0,05$).

Tabelle 4.5: Plasmakonzentration von FGF19 und FGF21 vor und nach der Gewichtsreduktion.

Die Daten sind angegeben als $MW \pm SD$ zu Kursbeginn (T-3) und zur Folgeuntersuchung (T0) ($n=143$).

Parameter	n	T-3	T0	p-Werte
FGF19 (ng/l)	143	211,10 ± 390,76	223,34 ± 378,68	0,110
FGF21 (ng/l)	103	249,07 ± 215,05	173,46 ± 169,80	<0,001

Die FGF19-Spiegel waren unabhängig vom Alter der Probanden und es fanden sich keine Geschlechtsunterschiede. Zudem waren keine Unterschiede zwischen Probanden mit und ohne MetSyn zu erkennen. Die Gewichtsreduktion hatte keinen Einfluss auf die FGF19 Plasmakonzentrationen. FGF19 zeigte in den basalen Korrelationsanalysen sowie nach Gewichtsreduktion bzw. der Veränderung über die Gewichtsreduktion keine Beziehung zu den ausgewählten Parametern des MetSyn.

4.3 Einfluss der randomisierten multimodalen Intervention auf die Studienpopulation in der Studienzeit

4.3.1 Beschreibung der Stichprobe

Wie beschrieben wurden 143 Probanden mit einer erfolgreichen Gewichtsreduktion in die randomisierte Interventionsstudie eingeschlossen. Die beiden Behandlungsgruppen der MAINTAIN-Studie setzten sich wie folgt zusammen (Tabelle 4.6). In der Kontrollgruppe nahmen 15 (21,2 %) Männer und 56 (78,8 %) Frauen teil (Abbildung 4.1). Die Interventionsgruppe setzte sich aus 56 (77,8 %) Frauen und 16 (22,2%) Männern zusammen. Nach der zwölfmonatigen Behandlungsphase belief sich die Abbruchrate der Kontrollgruppe auf 17 %, die der Interventionsgruppe auf 13 %. Insgesamt beendeten 78 % aller eingeschlossenen Probanden die T18-Untersuchungen der Studie.

Tabelle 4.6: Charakteristika der Studienteilnehmer getrennt nach den Behandlungsgruppen zu Beginn der randomisierten Studienphase (T0).

A: Angabe der Probanden der ITT-Analyse (n=143) B: Angabe der Probanden der PP-Analyse (n=112). Die Daten sind angegeben als Anzahl n (%) der Gesamtanzahl oder MW±SD.

A ITT-Analyse				
Parameter	Kontrollgruppe		Interventionsgruppe	
	n		n	
Alter, (Jahre)	71	52,2± ± 12,8	72	49,4 ± 12,9
Frauen, n (%)	71	56 (79)	72	56 (78)
Postmenopausale Frauen, n (%)	56	33 (59)	56	25 (45)
Raucher, n (%)	71	16 (23)	72	17 (24)
T2DM, n (%)	71	15 (21)	72	5 (7)
B PP-Analyse				
Parameter	Kontrollgruppe		Interventionsgruppe	
	n		n	
Alter, (Jahre)	51	53,7 ± 11,5	61	51,2 ± 12,7
Frauen, n (%)	51	39 (77)	61	48 (79)
Postmenopausale Frauen, n (%)	39	24 (72)	48	23 (48)
Raucher, n (%)	51	11 (22)	61	12 (20)
T2DM, n (%)	51	9 (18)	61	4 (7)

4.3.2 Analyse der primären Endpunkte

4.3.2.1 Gewichtsveränderung nach initialer Reduktion des Körpergewichts in den Behandlungsgruppen

Über die Studienzeit (T0 bis T18) nahm der BMI-ITT der gesamten Studiengruppe um $1,4 \pm 2,6 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ ($4,6 \pm 8,0 \%$; $p < 0,001$) zu. Im Vergleich der verschiedenen Behandlungsgruppen bezüglich ihrer BMI-Zunahme über die gesamte Studienzeit konnte kein Unterschied nachgewiesen werden ($\Delta \text{BMI-ITT}_{T18T0}$ Intervention: $1,24 \pm 3,1 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ ($4,2 \pm 9,3 \%$) vs. $\Delta \text{BMI-ITT}_{T18T0}$ Kontrolle: $1,5 \pm 2,1 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ ($4,8 \pm 6,4 \%$); $p = 0,997$). Dieses galt auch für die BMI-PP-Analyse.

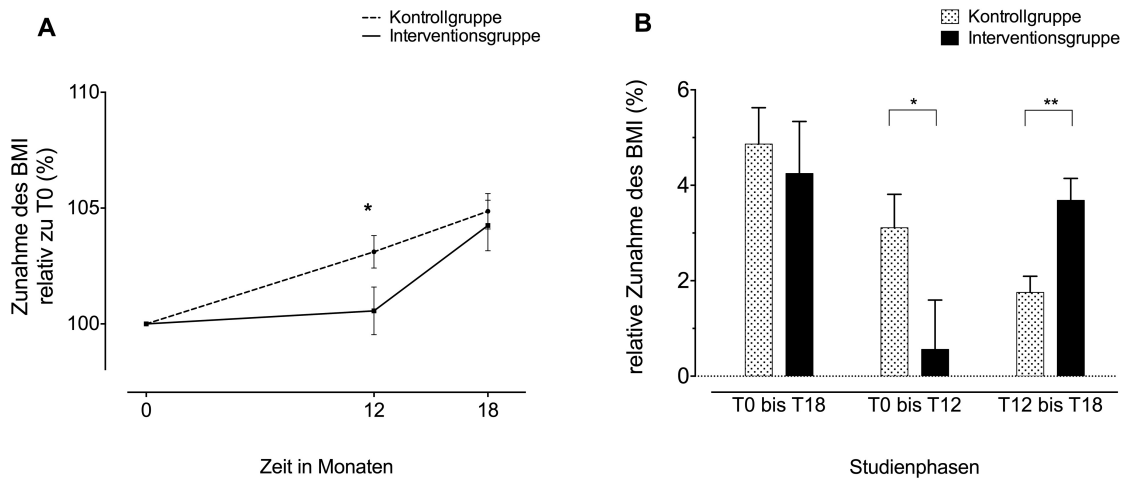


Abbildung 4.6: A BMI-Veränderung bei den Studienteilnehmern (BMI±SEM) im Studienverlauf aufgeteilt nach Kontrollgruppe und Interventionsgruppe dargestellt als BMI-Zunahme relativ zu dem individuellen BMI nach der Gewichtsreduktion. **B** Darstellung der relativen BMI-Zunahme in den unterschiedlichen Studienphasen.

T0-T18=Studienzeit, T0-T12=Behandlungsphase, T12-T18=Nachbeobachtungsphase, * $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ (covariance pattern model-Analyse).

Bei Betrachtung der BMI-Zunahme über die zwei verschiedenen Studienphasen im Vergleich beider Behandlungsgruppen wurde zum Zeitpunkt T12 ein signifikant unterschiedlicher BMI auffällig ($p < 0,05$, Tabelle 7.4, Abbildung 4.6 A). Im Vergleich zum BMI-Anstieg der Kontrollgruppe ($\Delta \text{BMI-ITT}_{\text{T12T0}}$: $1,0 \pm 1,9 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ ($3,1 \pm 5,8 \%$); $p < 0,001$) scheinen die Probanden der Interventionsgruppe den reduzierten BMI zu erhalten ($\Delta \text{BMI-ITT}_{\text{T12T0}}$: $0,1 \pm 3,0 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ ($0,6 \pm 8,7 \%$); $p = 0,315$). In der Nachbeobachtungsphase (T12-T18) wiederum stieg der BMI-ITT in der Interventionsgruppe stärker als in der Kontrollgruppe ($3,7 \pm 3,9 \%$ vs. $1,8 \pm 2,9 \%$; $p < 0,01$; Abbildung 4.6 B; Tabelle 4.7, Anhang).

Dieser divergente BMI-Verlauf der Behandlungsgruppen mit einer stärkeren BMI-Zunahme der Kontrollgruppe während der Behandlungsphase und einer deutlichen BMI-Zunahme in der Interventionsgruppe während der Nachbeobachtungsphase (Abbildung 4.6, A) führte zudem unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht, Randomisierung und BMI vor Gewichtsreduktion (vgl. Kap. 3.4.3) zu einem unterschiedlichen BMI zum Zeitpunkt T12 ($p < 0,01$) und dem oben beschriebenen, vergleichbaren BMI in beiden Behandlungsgruppen zum Zeitpunkt T18 ($p = 0,172$) (Tabelle 7.4). Diese Berechnungen des BMI-Verlaufes in den unterschiedlichen Behandlungsgruppen und der Analyse mit dem gemischten Modell wurden auch für die BMI-PP Werte durchgeführt und wiesen vergleichbare Ergebnisse auf. Die Zahlenwerte der BMI-Veränderung werden in Tabelle 4.7 dargestellt und die Randmittel (Estimates) des BMI nach Adjustierung durch das verwendete Modell sind in der Tabelle 7.4 im Anhang ersichtlich. Zusätzlich zeigte die Abbildung 7.2 im Anhang eine Darstellung der BMI-ITT- und BMI-PP-Verläufe über die Studienzeit.

Tabelle 4.7: BMI der Studienteilnehmer zu allen Untersuchungszeitpunkten sowie absolute und prozentuale Veränderung des BMI über die unterschiedlichen Studienphasen für die ITT-Analyse und die PP-Analyse.

Die Daten sind angegeben als MW \pm SD in kg*m⁻² oder [%]. Die ITT-Analyse bezieht sich auf 71 Kontrollprobanden und 72 Interventionsprobanden. Die PP-Analyse bezieht sich auf 51 Kontrollprobanden und 61 Interventionsprobanden.

	Zeitpunkt	ITT-Analyse		PP-Analyse	
		Kontrolle	Intervention	Kontrolle	Intervention
BMI T0 (kg*m⁻²)	nach der Gewichtsreduktion	33,1 \pm 5,9	32,3 \pm 5,5	31,6 \pm 4,8	31,7 \pm 4,8
BMI T12 (kg*m⁻²)	nach der Behandlungsphase	34,1 \pm 6,0	32,4 \pm 5,6	32,8 \pm 5,3	31,7 \pm 5,0
BMI T18 (kg*m⁻²)	nach der Nachbeobachtungsphase	34,6 \pm 6,1	33,5 \pm 5,7	33,6 \pm 5,5	33,1 \pm 5,2
ΔT12T0 (kg*m⁻²)	Behandlungsphase	1,0 \pm 1,9	0,1 \pm 3,0	1,2 \pm 2,1	0,3 \pm 2,9
ΔT18T12 (kg*m⁻²)	Nachbeobachtungsphase	0,6 \pm 0,9	1,2 \pm 1,3	0,7 \pm 0,9	1,3 \pm 1,3
ΔT18T0 (kg*m⁻²)	Studienphase	1,5 \pm 2,1	1,2 \pm 3,1	2,0 \pm 2,3	1,4 \pm 2,9
ΔT12T0 (%)	Behandlungsphase	3,1 \pm 5,9	0,6 \pm 8,7	3,9 \pm 6,3	1,1 \pm 8,9
ΔT18T12 (%)	Nachbeobachtungsphase	1,8 \pm 2,9	3,7 \pm 3,9	2,3 \pm 3,0	4,2 \pm 3,7
ΔT18T0 (%)	Studienphase	4,9 \pm 6,4	4,2 \pm 9,3	6,2 \pm 7,0	4,8 \pm 9,1

4.3.2.2 Veränderung anthropometrischer und metabolischer Parameter in der gesamten Studiengruppe über den Studienverlauf

Mit der Gewichtszunahme in der gesamten Studiengruppe wurde erwartungsgemäß eine Zunahme der subkutanen Fettmasse, des Taillenumfangs, aber auch ein Anstieg des REE und des systolischen sowie diastolischen Blutdrucks über den 18-monatigen Studienverlauf beobachtet (Tabelle 4.8).

Tabelle 4.8: Charakteristika der Studienteilnehmer nach Gewichtsreduktion (T0) und nach 18 Monaten (T18).

Die Daten sind angegeben als MW \pm SD (n=112). % KG= Prozent des Körpergewichts, KG= Körpergewicht in kg

Parameter	n	T0	T18	p-Werte
Anthropometrie				
BMI (kg*m ⁻²)	112	31,67 \pm 4,76	33,33 \pm 5,32	<0,001
WHR	106	0,87 \pm 0,08	0,87 \pm 0,09	0,656
Taillenumfang (cm)	106	97,09 \pm 11,36	98,86 \pm 11,03	0,021
Körperfettmasse (% KG)	90	31,29 \pm 7,55	31,44 \pm 8,00	0,366
Muskelmasse (% KG)	90	68,71 \pm 7,55	68,56 \pm 8,00	0,366
REE (kcal*24h ⁻¹)	79	1434 \pm 217	1486 \pm 237	0,012
REE/KG (kcal*kg ⁻¹ *24h ⁻¹)	79	16,8 \pm 2,2	16,6 \pm 2,1	0,392
RQ	79	0,78 \pm 0,09	0,79 \pm 0,07	0,186
Blutdruck				
Systole (mmHg)	106	119,52 \pm 12,46	124,91 \pm 31,77	0,012
Diastole (mmHg)	106	74,95 \pm 8,88	79,24 \pm 9,48	<0,001

Hinsichtlich der metabolischen Parameter wurde ein Anstieg des Gesamtcholesterols, des HDL-, des LDL-Cholesterols und der TAG über die 18-monatige Studienzeit festgestellt (Tabelle 4.9). Zudem veränderten sich die Parameter des Glukosestoffwechsels. Die Nüchternglukose, die Blutglukose nach 120 Minuten im oGTT sowie die HOMA_{IR}-Werte stiegen an.

Tabelle 4.9: Metabolische Parameter der Studienteilnehmer nach Gewichtsreduktion (T0) und nach 18 Monaten (T18). Die Daten sind angegeben als MW \pm SD (n=112).

Parameter	n	T0	T18	p-Werte
Lipidstoffwechsel				
Gesamtcholesterol (mg/dl)	108	170,75 \pm 33,37	195,49 \pm 38,17	<0,001
HDL- Cholesterol (mg/dl)	108	47,99 \pm 11,51	56,38 \pm 15,89	<0,001
LDL- Cholesterol (mg/dl)	108	103,45 \pm 29,47	120,32 \pm 32,88	<0,001
TAG (mg/dl)	108	91,81 \pm 37,60	112,09 \pm 54,49	<0,001
NEFA, nüchtern (mmol/l)	109	0,67 \pm 0,23	0,67 \pm 0,24	0,748
Andere Parameter				
CRP (mg/dl)	107	0,37 \pm 0,53	0,29 \pm 0,33	0,016
AST (U/l)	107	26,56 \pm 9,74	24,11 \pm 5,38	0,018
ALT (U/l)	106	27,30 \pm 30,74	23,22 \pm 8,72	0,705
Glukosestoffwechsel				
Nüchternglukose (mg/dl)	111	83,73 \pm 11,43	90,98 \pm 13,35	<0,001
Glukose, 120 min. (mg/dl)	111	120,26 \pm 34,82	134,03 \pm 47,13	<0,001
HOMA _{IR}	109	1,47 \pm 0,83	2,12 \pm 1,49	<0,001

Nach der Gewichtsreduktion wiesen 28,8 % der Teilnehmer ein mittleres sowie hohes kardiovaskuläres Risiko auf (Framingham-Risiko-Score >10 % und >20 %, vgl. Kap. 3.4.9). Nach der Nachbeobachtung zu T18 stieg dieser Risiko-Wert auf 32,7% der Teilnehmer an. Neben der Reduktion des CRP wurden keine weiteren Unterschiede für die untersuchten Parameter deutlich. Die Korrelationsanalyse der relativen Veränderung der Parameter von T0 zu T18 bezogen auf die relative Gewichtsveränderung in diesem Zeitraum zeigte nur für die Zunahme der Nüchternglukose ($r=0,238$; $p<0,05$; Abbildung 4.7 A) und die Zunahme des HOMA_{IR} einen Zusammenhang ($r=0,266$; $p<0,01$; Abbildung 4.7 B). Es ließen sich keine weiteren Korrelationen der BMI-Veränderung zu anderen untersuchten metabolischen Parametern finden.

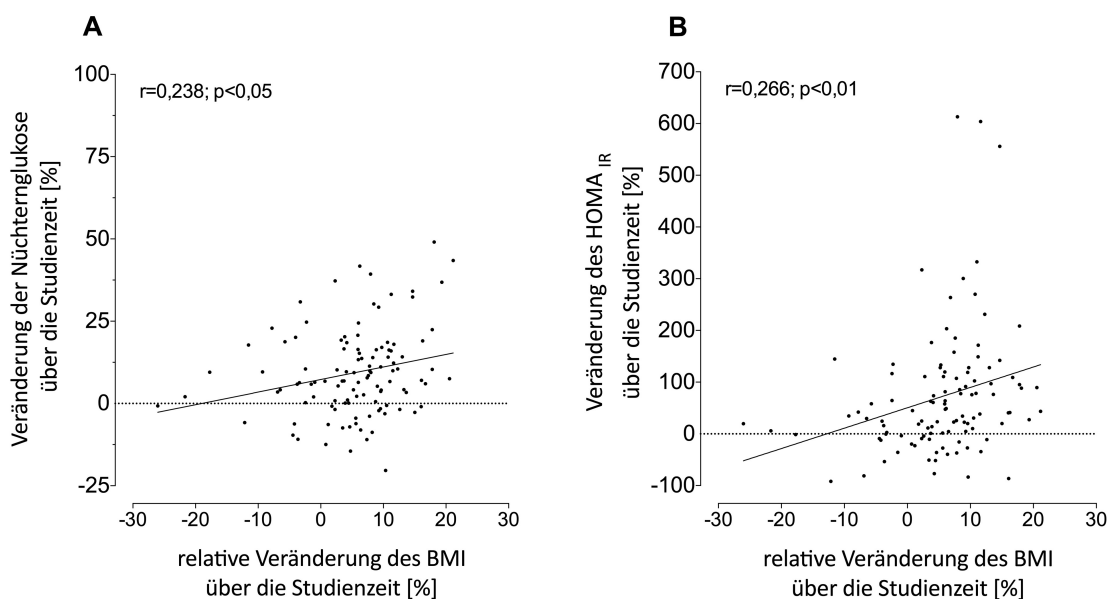


Abbildung 4.7: A: Korrelation der Veränderung der Nüchternglukose mit der relativen BMI-Veränderung der Probanden über die 18-monatige Studienzeit. B: Korrelation der Veränderung des HOMA_{IR} mit der relativen BMI-Veränderung der Probanden über die 18-monatige Studienzeit.

4.3.2.3 Veränderung anthropometrischer und metabolischer Parameter im Vergleich der unterschiedlichen Behandlungsgruppen nach der Studienzeit

Bei der separaten Analyse der Veränderung in den verschiedenen Behandlungsgruppen (Kontrolle (K) und Intervention (I)) zeigten sich Unterschiede im Bereich des Lipid- und Glukosestoffwechsels nach der Studienzeit. So war das Gesamtcholesterol (K vs. I, $187,30 \pm 37,31$ mg/dl vs. $202,04 \pm 37,90$ mg/dl; $p < 0,05$) und das LDL-Cholesterol (K vs. I, $113,21 \pm 33,51$ mg/dl vs. $126,02 \pm 31,49$ mg/dl; $p < 0,05$) in der Kontrollgruppe geringer im Vergleich zu der Interventionsgruppe. Dabei wies jedoch der Nüchternblutzucker (K vs. I, $94,0 \pm 15,8$ mg/dl vs. $88,6 \pm 10,5$ mg/dl; $p < 0,05$) als Parameter des Glukosestoffwechsels günstigere Werte für die Interventionsprobanden im Vergleich zu den Kontrollprobanden auf. Für die weiteren Parameter des Fettstoffwechsels TAG, NEFA, des Glukosestoffwechsels und das kardiovaskuläre Risiko wurden keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen nach der Studienzeit auffällig.

Die Ergebnisse der anthropometrischen Messungen zu der Körperzusammensetzung, dem Taillenumfang, dem Hüftumfang, dem REE, dem RQ, dem systolischen und diastolischen Blutdruckwert sowie dem Puls zeigten keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zum Zeitpunkt der T18-Untersuchung.

4.3.2.4 Veränderung hormoneller Parameter in der gesamten Studiengruppe über die Studienzeit

Bei der Analyse der hormonellen Veränderungen in der gesamten Probandengruppe im Studienverlauf von T-3 bis T18 konnten nach Adjustierung an Alter, Geschlecht und Randomisierung drei verschiedene Verlaufsmuster identifiziert werden. Aufgrund der nicht erhobenen Daten der 24h Sammelurin-Parameter zu der T18-Untersuchung wurde der Wert zum Zeitpunkt T12 zur Einteilung der Muster verwendet.

Muster #1 beschrieb eine deutliche Reduktion des untersuchten Hormons durch die Gewichtsabnahme mit anschließendem Wiederanstieg. Dieser Wiederanstieg hatte unterschiedliche Ausmaße, so dass die hormonellen Werte über die Studienzeit das Ausgangsniveau von T-3 nicht wieder erreichten (Muster #1a). Diesem Muster folgten die Verläufe der Leptin-, der Insulin- und der fT4-Spiegel ($[\text{Hormon}]_{T-3}$ vs. $[\text{Hormon}]_{T18}$ Leptin $p < 0,001$; Insulin $p < 0,01$; fT4 $p < 0,001$; Tabelle 4.9, Abbildung 4.8 A B C).

Muster #1b beschrieb die Hormone, deren Wiederanstiege im Bereich des Ausgangsniveaus lagen. Diesem Muster unterlagen die Veränderungen der TSH-, der GIP-, der GLP-1-, der Leptin/FM- und der 24h Urin-Normetanephrenkonzentration ($[\text{Hormon}]_{T-3}$ vs. $[\text{Hormon}]_{T18}$ $p = \text{n.s.}$; Tabelle 4.9, Abbildung 4.8 D E F G H).

Muster #1c beschrieb nach initialer Abnahme des Hormonspiegels eine folgende Zunahme über die Studienzeit, die in höheren Werten als zur Ausgangsuntersuchung resultierte. Diesem Muster

folgte die Veränderung der fT3-Konzentration ($[fT3]_{T-3}$ vs. $[fT3]_{T18}$; $p < 0,001$; Tabelle 4.9, Abbildung 4.8 I).

Muster #2 klassierte die Hormone mit einer anfänglichen Zunahme der Hormonspiegel über die Gewichtsabnahme mit einem konsekutiven Abfall der Werte auf das Ausgangsniveau. Diesem Muster folgten die inkrementale AUC beider Inkretine GIP und GLP-1 ($[Hormon]_{T-3}$ vs. $[Hormon]_{T18}$ $p = n.s.$; Tabelle 4.9, Abbildung 4.8 J K).

Muster #3 beschrieb einen Verlauf mit einem kontinuierlichen Anstieg über den Studienverlauf. Diesem Muster folgten die Veränderung von dem IGF-1 SDS, der 24h Urin-Cortisol-Ausscheidung und der 24h Urin-Metanephrin-Ausscheidung ($[Hormon]_{T-3}$ vs. $[Hormon]_{T18}$; IGF-1 SDS $p < 0,001$; 24h Urin-Cortisol $p < 0,001$; 24h Urin-Metanephrin $p < 0,01$; Tabelle 4.9, Abbildung 4.8 L M N).

Nach zusätzlicher Adjustierung auf den BMI zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt wiesen nur noch fT4, fT3 und IGF-1 einen Unterschied zum Ausgangswert vor Gewichtsreduktion auf (Tabelle 4.10). Die Veränderungen von Leptin, Insulin und der 24h Urin-Metanephrin-Ausscheidung waren nicht mehr unterschiedlich im Vergleich zu den Ausgangswerten.

Tabelle 4.10: Hormonelle Parameter der Studienteilnehmer zu allen Messzeitpunkten.

Die Daten sind angegeben als MW±SD (n=112). p-Werte wurden berechnet mit der *covariance pattern model*-Analyse unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht und Randomisierung. Signifikanz im Vergleich zur Konzentration nach der Gewichtsreduktion (T0): * p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001. Signifikanz im Vergleich zur Konzentration vor der Gewichtsreduktion (T-3) in der Tabelle.

Deskriptive Statistik	T-3			T0			T12			T18			p-Wert vs. T-3					
Schilddrüsenhormone																		
TSH (mU/l)	112	1,53 ± 0,81	112	1,38 ± 0,82	105	1,55 ± 0,87*	110	1,59 ± 0,76**	110	1,59 ± 0,76**	<0,05	0,714	0,165					
ft3 (ng/l)	111	2,80 ± 0,32	110	2,65 ± 0,27	105	2,89 ± 0,38***	109	3,00 ± 0,41***	109	3,00 ± 0,41***	<0,001	<0,05	<0,001					
ft4 (ng/l)	112	13,73 ± 2,16	109	11,83 ± 1,76	98	12,50 ± 1,85***	108	12,27 ± 1,87*	108	12,27 ± 1,87*	<0,001	<0,001	<0,001					
Wachstumshormonachse																		
IGF-1 SDS	111	-0,60 ± 1,52	111	0,06 ± 1,54	104	0,50 ± 1,30***	108	0,65 ± 1,03***	108	0,65 ± 1,03***	<0,001	<0,001	<0,001					
Hypophysen-Nebennierenachse																		
24h Urin-Cortisol (nmol/d)	108	114,14 ± 61,385	112	116,82 ± 60,56	100	159,60 ± 103,94**					0,576	<0,001						
Inkretine																		
Nüchtern GIP (pM)	112	9,09 ± 5,87	112	6,47 ± 3,95	111	7,14 ± 4,17	111	9,33 ± 6,59***	111	9,33 ± 6,59***	<0,001	<0,001	0,862					
iAUC GIP (pM/min)	110	6153,82 ± 2475,83	111	6538,55 ± 2164,02	110	6095,11 ± 2192,87*	110	6406,66 ± 2883,09	110	6406,66 ± 2883,09	0,085	0,345	0,461					
Nüchtern GLP-1 (pM)	112	13,60 ± 10,05	111	11,52 ± 9,63	111	12,10 ± 9,53	110	12,93 ± 9,78	110	12,93 ± 9,78	<0,05	0,227	0,543					
iAUC GLP-1 (pM/min)	103	897,36 ± 1106,97	106	1868,34 ± 1755,01	107	1398,14 ± 1410,75**	105	1242,83 ± 1246,76***	105	1242,83 ± 1246,76***	<0,001	<0,01	0,064					
Sympatische Aktivität																		
24h Urin-Metanephrine (nmol/d)	104	504,42 ± 214,58	103	523,68 ± 218,39	103	578,61 ± 362,71*					0,861	<0,01						
24h Urin-Normetanephrine (nmol/d)	104	1786,08 ± 727,98	103	1465,79 ± 570,61	103	1691,52 ± 850,43					<0,001	0,176						
Glukosestoffwechsel																		
Insulin (mU/l)	111	11,35 ± 6,39	112	7,02 ± 3,39	103	7,71 ± 4,20	109	9,30 ± 5,59***	109	9,30 ± 5,59***	<0,001	<0,001	<0,01					
Leptin																		
Leptin (µg/l)	108	43,81 ± 24,31	108	18,70 ± 12,98	111	33,70 ± 19,98***	111	37,41 ± 21,59***	111	37,41 ± 21,59***	<0,001	<0,001	<0,001					
Leptin / Fettmasse (µg/(kg))	94	1,19 ± 0,52	103	0,61 ± 0,28	95	1,17 ± 0,48***	93	1,22 ± 0,50***	93	1,22 ± 0,50***	<0,001	0,303	0,961					

Tabelle 4.1.1: Hormonelle Parameter der Studienteilnehmer zu allen Messzeitpunkten unter Berücksichtigung des BMI zum jeweiligen Messzeitpunkt in der Analyse im gemischten Modell.

Die Daten sind angegeben als MW±SD (n=112). P-Werte wurden berechnet mit der *covariance pattern model*-Analyse unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht, Randomisierung und BMI des jeweiligen Untersuchungszeitpunktes. Signifikanz im Vergleich zur Konzentration nach der Gewichtsreduktion (T0): * p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001. Signifikanz im Vergleich zur Konzentration vor der Gewichtsreduktion (T-3) in der Tabelle.

Deskriptive Statistik	T-3			T0			T12			T18			p-Wert vs. T-3		
	n	MW	SD	n	MW	SD	n	MW	SD	n	MW	SD	T0	T12	T18
Schilddrüsenhormone															
TSH (mU/l)	112	1,53 ± 0,81		112	1,38 ± 0,82		105	1,55 ± 0,87*		110	1,59 ± 0,76**		0,474	0,217	<0,05
fT3 (ng/l)	111	2,80 ± 0,32		110	2,65 ± 0,27		105	2,89 ± 0,38***		109	3,00 ± 0,41***		<0,01	<0,05	<0,001
fT4 (ng/l)	112	13,73 ± 2,16		109	11,83 ± 1,76		98	12,50 ± 1,85***		108	12,27 ± 1,87*		<0,001	<0,001	<0,001
Wachstumshormonachse															
IGF-1 SDS	111	-0,60 ± 1,52		111	0,06 ± 1,54		104	0,50 ± 1,30***		108	0,65 ± 1,03***		<0,001	<0,001	<0,001
Hypophysen-Nebennierenachse															
24h Urin-Cortisol (nmol/d)	108	114,14 ± 61,385		112	116,82 ± 60,56		100	159,60 ± 103,94**					0,799	<0,01	
Inkretine															
Nüchtern GIP (pM)	112	9,09 ± 5,87		112	6,47 ± 3,95		111	7,14 ± 4,17		111	9,33 ± 6,59***		<0,001	<0,01	0,737
iAUC GIP (pM/min)	110	6153,82 ± 2475,83		111	6538,55 ± 2164,02		110	6095,11 ± 2192,87*		110	6406,66 ± 2883,09		0,728	0,060	0,957
Nüchtern GLP-1 (pM)	112	13,60 ± 10,05		111	11,52 ± 9,63		111	12,10 ± 9,53		110	12,93 ± 9,78		0,824	0,889	0,678
iAUC GLP-1 (pM/min)	103	897,36 ± 1106,97		106	1868,34 ± 1755,01		107	1398,14 ± 1410,75**		105	1242,83 ± 1246,76***		<0,001	0,063	0,328
Sympatische Aktivität															
24h Urin-Metanephrine (nmol/d)	104	504,42 ± 214,58		103	523,68 ± 218,39		103	578,61 ± 362,71*					0,311	0,078	
24h Urin-Normetanephrine (nmol/d)	104	1786,08 ± 727,98		103	1465,79 ± 570,61		103	1691,52 ± 850,43					<0,05	0,589	
Glukosestoffwechsel															
Insulin (mU/l)	111	11,35 ± 6,39		112	7,02 ± 3,39		103	7,71 ± 4,20		109	9,30 ± 5,59***		<0,001	<0,001	0,162
Leptin															
Leptin (µg/l)	108	43,81 ± 24,31		108	18,70 ± 12,98		111	33,70 ± 19,98***		111	37,41 ± 21,59***		<0,001	0,596	0,857
Leptin/ Fettmasse (µg/(l*kg))	94	1,19 ± 0,52		103	0,61 ± 0,28		95	1,17 ± 0,48***		93	1,22 ± 0,50***		<0,001	<0,05	0,050

4.3.2.5 Veränderung hormoneller Parameter über den Studienverlauf in den einzelnen Behandlungsgruppen

Es konnten keine Unterschiede der Hormonverläufe über die Gewichtsreduktion und der Studienzeit zwischen den Behandlungsgruppen, adjustiert auf Alter und Geschlecht, festgestellt werden (vgl. Kap. 3.4.5). Auch eine zusätzliche Adjustierung auf den BMI zum jeweiligen Messzeitpunkt konnte keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen verdeutlichen. Die Intervention hatte im Vergleich der Behandlungsgruppen keinen Einfluss auf die hormonelle Veränderung über die Studienzeit.

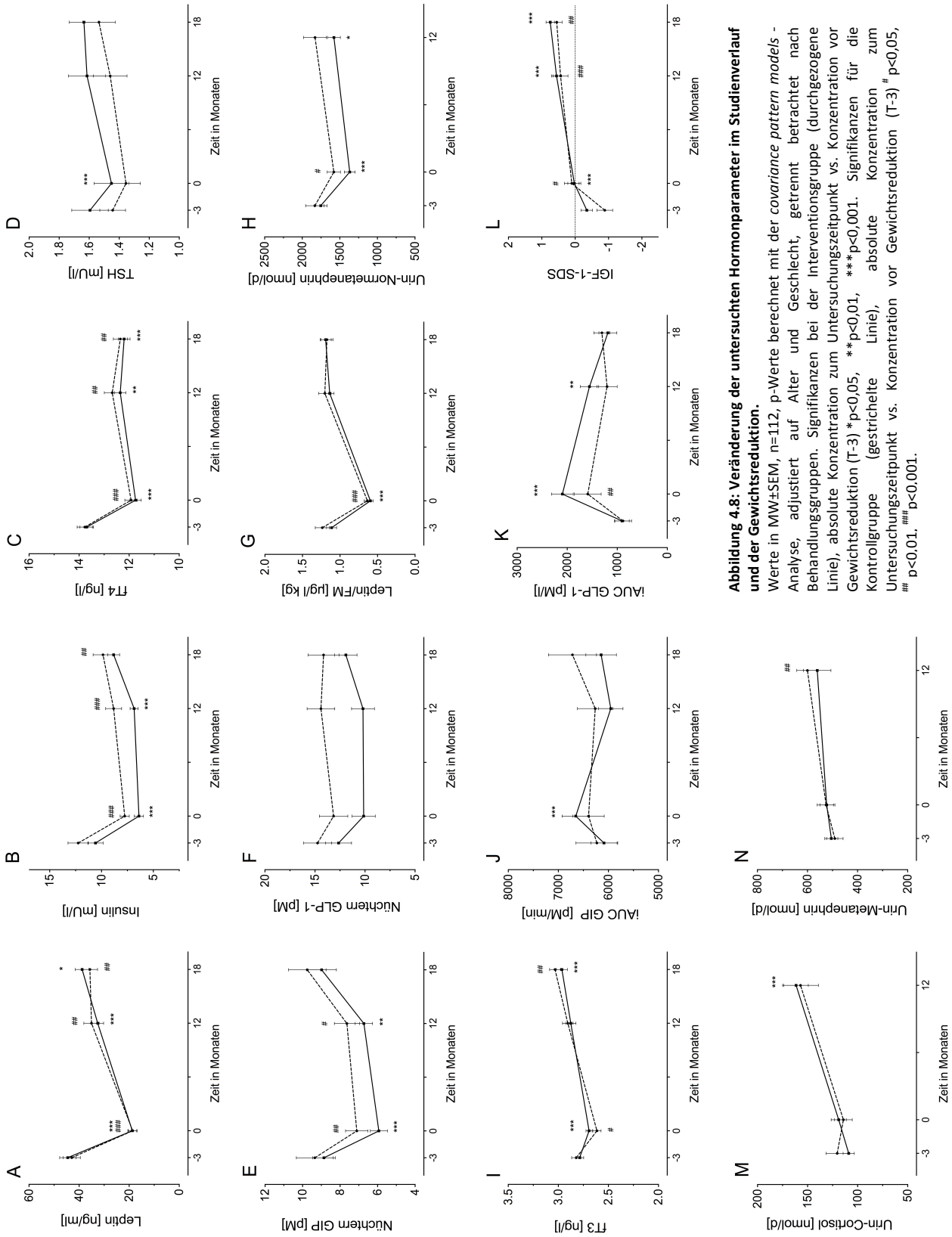


Abbildung 4.8: Veränderung der untersuchten Hormonparameter im Studienverlauf und der Gewichtsreduktion.

Werte in $MW \pm SEM$, $n=112$, p-Werte berechnet mit der *covariance pattern models*-Analyse, adjustiert auf Alter und Geschlecht, getrennt betrachtet nach Behandlungsgruppen. Signifikanzen bei der Interventionsgruppe (durchgezogene Linie), absolute Konzentration zum Untersuchungszeitpunkt vs. Konzentration vor Gewichtsreduktion (T-3) * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$. Signifikanzen für die Kontrollgruppe (gestrichelte Linie), absolute Konzentration zum Untersuchungszeitpunkt vs. Konzentration vor Gewichtsreduktion (T-3) # $p < 0,05$, ## $p < 0,01$, ### $p < 0,001$.

4.3.3 Prädiktion der BMI-Zunahme

4.3.3.1 Prädiktion der BMI-Zunahme durch klassische hormonelle Parameter der Gewichtsregulation

Ein Schwerpunkt der Studie war die Fragestellung, inwieweit die hormonelle Adaptation unter Gewichtsreduktion eine Bedeutung für den Langzeiterfolg der Gewichtsreduktion hatte. Daher wurden die unter der Gewichtsreduktion erreichten hormonellen Veränderungen und die Hormonspiegel nach der Gewichtsreduktion hinsichtlich ihrer prädiktiven Bedeutung für den weiteren Gewichtsverlauf bis zum Zeitpunkt T18 untersucht. Da sich der Anstieg des BMI von T0 zu T18 in den beiden Behandlungsgruppen nicht unterschied, erfolgten diese Analysen für die Gesamtgruppe der Teilnehmer. Gemäß des im Kapitel 3.4.6 beschriebenen linearen Regressionsmodells wurde die abhängige Variable (absolute BMI-Veränderung_{T0T18}) mittels Regression auf die Faktoren Alter, Geschlecht, Randomisierung und BMI nach der Gewichtsreduktion adjustiert. Als unabhängige Variablen wurden die in Tabelle 4.12 dargestellten Variablen, sowie Alter, Geschlecht, BMI nach Gewichtsreduktion und Randomisierung gewählt.

Tabelle 4.12: Assoziation der adjustierten Residuen der BMI-Zunahme über die Studienzeit $\Delta\text{BMI}_{\text{T18T0}}$ mit der Veränderung der Hormone über die Gewichtsreduktionsphase ($\Delta\text{Hormon}_{\text{T0T-3}}$) sowie mit der Konzentration der Hormone nach Gewichtsreduktion (T0) im linearen Regressionsmodell.

Das Modell adjustierte für Alter, Geschlecht, T0-BMI und Randomisierung. Die BMI-Zunahme wurde ebenfalls auf Alter, Geschlecht, T0-BMI und Randomisierung adjustiert und mit den Residuen berechnet. * = $p < 0,05$

Δ Parameter _{T0T-3} [%]	standardisiertes Beta	p-Wert	Parameter T0	standardisiertes Beta	p-Wert
Schilddrüsenhormone			Schilddrüsenhormone		
Δ TSH	0,008	0,933	TSH (mU/l)	-0,035	0,724
Δ fT3	0,063	0,531	fT3 (ng/l)	0,065	0,530
Δ fT4	0,068	0,492	fT4 (ng/l)	-0,025	0,803
Wachstumshormonachse			Wachstumshormonachse		
Δ IGF-1 SDS (absolut)	0,067	0,515	IGF-1 SDS	0,166	0,105
HHN-Achse			HHN-Achse		
Δ 24h Urin-Cortisol	-0,175	0,078	24h Urin-Cortisol (nmol/d)	-0,117	0,266
Sympatische Aktivität			Sympatische Aktivität		
Δ 24h Urin-Metanephrin	-0,217*	0,041	24h Urin-Metanephrin (nmol/d)	-0,142	0,197
Δ 24h Urin-Normetanephrin	-0,155	0,150	24h Urin-Normetanephrin	-0,041	0,721
Inkretine			Inkretine		
Δ nüchtern GIP	0,114	0,255	Nüchtern GIP (pM)	-0,026	0,802
Δ iAUC GIP	-0,117	0,245	iAUC GIP (pM/min)	-0,035	0,738
Δ nüchtern GLP-1	-0,089	0,369	Nüchtern GLP-1 (pM)	-0,183	0,067
Δ iAUC GLP-1	0,051	0,633	iAUC GLP-1 (pM/min)	-0,058	0,623
Insulinsensitivität			Glukosestoffwechsel		
Δ Insulin	0,027	0,784	Insulin (mU/l)	-0,158	0,152
Leptin			Leptin		
Δ Leptin	0,169	0,118	Leptin ($\mu\text{g/l}$)	-0,086	0,656
Δ Leptin/Gesamtfettmasse	0,174	0,130	Leptin/ Fettmasse ($\mu\text{g}/(\text{l} \cdot \text{kg})$)	0,028	0,826

Das Ergebnis der Analyse zeigte eine signifikante Assoziation für die unter Gewichtsreduktion auftretende, relative Veränderung der 24h Urin-Metanephrin-Ausscheidung mit der BMI-

Zunahme von T0 zu T18 (standardisiertes Beta=-0,217; p=0,041). Keiner der anderen hormonellen Parameter war mit der BMI-Veränderung über die Studienzeit assoziiert (Tabelle 4.12). Um die Interaktion der hormonellen Parameter bei der Regulation der BMI-Wiederzunahme zu berücksichtigen, erfolgte zudem eine schrittweise (*stepwise*) Regressionsanalyse mit Einschluss aller an Alter, Geschlecht, BMI nach Gewichtsreduktion und Randomisierungsgruppe adjustierten Residuen der in Tabelle 4.12 aufgelisteten hormonellen Parameter als unabhängige Variable (vgl. Kap. 3.4.6). Dabei ließ sich der prädiktive Wert der durch die Gewichtsreduktion induzierten Veränderung der 24h Urin-Metanephrin-Ausscheidung bestätigen (standardisiertes beta= -0,365; $r^2=0,133$; p<0,01). Kein anderer Wert erreichte in der *stepwise*-Analyse das Signifikanzniveau.

4.3.3.2 Unterschiede in Energieverbrauch, körperlicher Aktivität und Fettmetabolismus der Probanden der verschiedenen Gewichtsverlaufgruppen

Angesichts der Tatsache, dass ein Abfall der sympathischen Aktivität bei den Probanden unter Gewichtsabnahme mit der erneuten Zunahme des BMI im Langzeitverlauf assoziiert war, wurde der Frage nachgegangen, inwieweit weitere Parameter, die über die sympathische Aktivität beeinflusst werden können, zwischen Probanden, die im Langzeitverlauf eine Zunahme (*Regain*-Gruppe (RG)) oder Stabilisierung (*Maintain*-Gruppe (MG)) des BMI aufwiesen, ebenfalls unterschiedlich waren (vgl. Kap. 3.4.7). Die Tabelle 4.13 zeigt die Charakteristika der beiden Gewichtsverlaufgruppen.

Tabelle 4.13: Charakteristika bei den Studienteilnehmer zum Studienbeginn (T0) getrennt nach den Gewichtsverlaufgruppen.

Die Daten sind angegeben als Anzahl n (%) der Gesamtanzahl zu Beginn der Studienzeit und MW±SD; n=112.

Parameter	<i>Maintain</i> -Gruppe		<i>Regain</i> -Gruppe	
	n		n	
Alter (Jahre)	32	51,6 ± 11,7	80	52,6 ± 12,4
Frauen, n (%)	32	22 (69)	80	65 (81)
Postmenopausale Frauen, n (%)	22	12 (38)	65	35 (44)
Raucher, n (%)	32	6 (19)	80	17 (21)
T2DM, n (%)	32	4 (13)	80	9 (11)
Intervention, n (%)	32	19 (59)	80	42 (53)
Anthropometrie				
T0 BMI (kg*m ⁻²)	32	32,27 ± 5,62	80	31,34 ± 4,38
T12 BMI (kg*m ⁻²)	32	30,15 ± 5,82	80	33,00 ± 4,53
T18 BMI (kg*m ⁻²)	32	30,74 ± 5,74	80	34,36 ± 4,81

Über einen Vergleich der Gewichtsverlaufgruppen wurden die Probanden mit und ohne Gewichtserhalt bezüglich der durch die sympathische Aktivität wesentlich modifizierten Parameter zum Zeitpunkt nach der Gewichtsreduktion ([Parameter_{T0}]), mit der relativen Veränderung dieser Parameter über die Gewichtsreduktionsphase (Δ Parameter_{TOT-3}[%]) verglichen. Diese waren im Einzelnen der Energieverbrauch (REE pro Tag und Kilogramm

Körpergewicht), die körperliche Aktivität (IPAQ) sowie die zirkulierenden NEFA und der RQ als Parameter für die Lipolyse und die Lipidoxidation.

Hinsichtlich des Ruheenergieverbrauches (M vs. R, $16,94 \pm 2,30 \text{ kcal} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot 24\text{h}^{-1}$ vs. $16,88 \pm 2,08 \text{ kcal} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot 24\text{h}^{-1}$; $p=\text{n.s.}$) sowie der Selbstangabe zur körperlichen Aktivität (M vs. R: $971 \pm 752 \text{ MET} \cdot \text{min} \cdot 24\text{h}^{-1}$ vs. $912 \pm 746 \text{ MET} \cdot \text{min} \cdot 24\text{h}^{-1}$; $p=\text{n.s.}$) fanden sich keine Unterschiede in den Gewichtsverlaufsgruppen nach der Gewichtsreduktionsphase sowie in der relativen Veränderung über die Gewichtsreduktion.

Im Gegensatz dazu konnten in der *Maintain*-Gruppe nach der Gewichtsreduktion (T0) deutlich höhere freie Fettsäuren (M vs. R: $0,74 \pm 0,17 \text{ mmol/l}$ vs. $0,64 \pm 0,24 \text{ mmol/l}$; $p < 0,05$) (Abbildung 4.9 B) nachgewiesen werden, während vor der Gewichtsreduktion (T-3) kein Unterschied vorlag (M vs. R: $0,71 \pm 0,21 \text{ mmol/l}$ vs. $0,65 \pm 0,21 \text{ mmol/l}$; $p=\text{n.s.}$). Zudem war ein höherer Abfall des RQ unter Gewichtsreduktion bei den Probanden in der *Maintain*-Gruppe zu beobachten ($-3,42 \pm 11,61 \%$ vs. $-8,07 \pm 7,48 \%$; $p < 0,05$, Abbildung 4.9).

Dies führte zu einem geringeren RQ nach Gewichtsreduktion in der *Maintain*-Gruppe im Vergleich zur *Regain*-Gruppe ($0,75 \pm 0,06$ vs. $0,79 \pm 0,09$; $p < 0,05$).

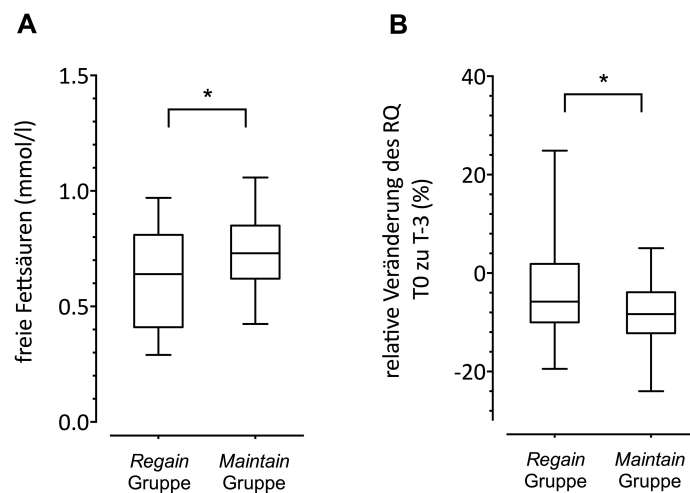


Abbildung 4.9: A Boxplots der Konzentration freier Fettsäuren nach der Gewichtsreduktion getrennt dargestellt für die Gewichtsverlaufsgruppen. B Boxplots der relativen Veränderung des RQ über die Gewichtsreduktionsphase getrennt dargestellt für die Gewichtsverlaufsgruppen.

A: $*p < 0,05$, B: $*p < 0,05$

4.3.3.3 Bedeutung der Fibroblasten-Wachstumsfaktoren FGF19 und FGF21

Mittels linearer Regression konnte nach Adjustierung auf Alter, Geschlecht, Randomisierung und BMI nach der Gewichtsreduktion keine Assoziation der FGF19 oder der FGF21 (zum Zeitpunkt T0 und zur relativen Veränderung unter Gewichtsreduktion) mit $\Delta \text{BMI}_{\text{T18T0}}$ gefunden werden.

5 Diskussion

5.1 Einfluss der Gewichtsreduktion auf anthropometrische und metabolische Parameter

Die initiale zwölfwöchige Gewichtsreduktion erfolgte mit einer standardisierten Kalorienzufuhr von ca. 800 kcal pro Tag in den ersten acht Wochen, sowie einer anschließenden vierwöchigen kalorienreduzierten Mischkost, die ca. 1500 kcal pro Tag vorsah. Diese Kalorienrestriktion führte bei den Studienteilnehmern erwartungsgemäß zu einer deutlichen Reduktion um knapp dreizehn Prozent des Ausgangs-BMI. Das Ausmaß des Gewichtsverlustes war vergleichbar zu den Ergebnissen in bisher veröffentlichten Studien mit ähnlichem Gewichtsreduktionsprotokoll [23, 34, 195, 210]. Der Gewichtsverlust bei den weiblichen Probanden war über die gesamten zwölf Wochen des Gewichtsreduktionskurs etwas geringer als die Gewichtsabnahme bei den männlichen Probanden, was so bereits in der Literatur beschrieben wurde [211-213], allerdings nicht konstant auftritt [195, 214, 215]. Der Unterschied bei der Gewichtsabnahme zwischen den Geschlechtern ließ auf eine stärkere Reduktion der Fettmasse bei den Männern schließen. Es konnte interessanterweise eine hohe Variabilität der individuellen Gewichtsreduktion beobachtet werden, obwohl das Behandlungsprotokoll weitgehend standardisiert war und ein vergleichbares Ernährungsregime vorgesehen wurde, soweit dies unter ambulanten Bedingungen möglich war. Die Spanne der BMI-Veränderung lag zwischen acht Prozent und 25 Prozent. Diese hohe Variabilität wurde ähnlich in der Literatur beschrieben [24]. In Analogie zu den Daten von Sacks *et al.* [23] wiesen die Probanden mit einer häufigeren Kursteilnahme am Reduktionskurs eine höhere Gewichtsabnahme auf. Entsprechend wurde in der Literatur der regelmäßigen Teilnahme an vorgeschriebenen Gruppentreffen häufig ein besseres Einhalten der Studienvorgaben zugesprochen, was durch das Befolgen des vorgegebenen Bewegungsprotokolls und der restriktiven Kalorienaufnahme zu einem größeren Erfolg der Gewichtsreduktion bzw. des Gewichtserhalts bei den Probanden führte [32, 33]. Dabei wurde aber, bis auf die Publikationen von Sumithran *et al.* und Heymsfield *et al.* in den genannten Interventionsstudien auf eine derart strenge Standardisierung der diätetischen Intervention mittels Verwendung einer Formula-Diät, wie sie in der vorliegenden Studie Anwendung fand, verzichtet. Dadurch kann auf die beobachtete Variabilität in der Gewichtsreduktionsphase in den vorliegenden Daten hingewiesen werden. Dies implizierte, dass neben der reduzierten Energiezufuhr weitere Mechanismen entscheidend für das Ausmaß der Gewichtsreduktion sein könnten.

Die Reduktion des BMI bei den Studienteilnehmern war mit einer Reihe von anthropometrischen Verbesserungen assoziiert. Es wurde sowohl eine Reduktion des Taillenumfangs als auch der WHR

beobachtet, was insbesondere auf eine Reduktion des viszeralen Fettgewebes hinweist. Die Reduktion des viszeralen Fettgewebes unter Gewichtsreduktion ist eine besonders günstige Veränderung, da es durch die Verringerung dieses Fettgewebes zu einer Veränderung der von diesem Gewebe sezernierten Hormone und metabolisch aktiven Faktoren kommt [216]. Die Ergebnisse der Bioimpedanzanalyse zeigten zusätzlich zu der erwarteten Reduktion der Fettmasse eine geringe Reduktion der fettfreien Körpermasse, die auf eine Reduktion der Muskelmasse hinwies. Der Muskelmasseverlust bei einer stark restriktiven Diät wurde u.a. auch beschrieben von Rosenbaum *et al.* [217]. Es wird durch den höheren Fettmasseverlust eine günstigere Körperzusammensetzung erreicht, indem der relative Anteil der Muskelmasse ansteigt. Da die fettfreie Masse der bestimmende Faktor des Ruheenergieumsatzes ist und dieser den überwiegenden Anteil am Gesamtenergiebedarf ausmacht haben bereits geringe Veränderungen einen Einfluss auf den Gesamtenergiebedarf und entsprechend auf die Energiebilanz. Die vorliegenden Ergebnisse zeigten erwartungsgemäß mit der Abnahme der fettfreien Masse eine Verringerung des REE. Als ein weiterer günstiger Effekt der Gewichtsreduktion wurde ein Abfall des systolischen und diastolischen Ruheblutdrucks beschrieben (u.a. [218, 219]), was auch in den vorliegenden Ergebnissen deutlich wurde. Dabei bestand die Möglichkeit, dass die gezeigten Werte etwas unterschätzt wurden, da mit dem Gewichtsverlust bei 15 Prozent der Teilnehmer eine Reduktion der antihypertensiven Therapie vorgenommen werden musste.

Zusätzlich erreichten die Studienteilnehmer eine deutliche Verbesserung der Gesamtcholesterol- und LDL-Cholesterolwerte bei sinkendem HDL-Cholesterolspiegel. Es wurde zwar ein langfristiger Anstieg der HDL-Cholesterolwerte nach Gewichtsreduktion beschrieben [219], jedoch kommt es in der Regel so wie in der aktuell vorliegenden Studie als kurzzeitiger Effekt zu einer Reduktion des HDL-Cholesterols [220].

Zusätzlich induzierte eine Gewichtsreduktion die Verbesserung der Insulinsensitivität, die von einer Reduktion der Hyperinsulinämie und somit auch von einer stärkeren insulinabhängigen Hemmung der Lipolyse begleitet wurde. Die Nüchtern-NEFA-Spiegel zeigten zwar keine Veränderung, wobei sich aber unter Hyperinsulinämie im hyperinsulinämischen, euglykämischen Clamp eine stärkere Suppression der NEFA-Spiegel nach Gewichtsabnahme im Vergleich zur Situation vor der Gewichtsreduktion fand. Dieses sprach demnach für eine Verbesserung der Insulinsensitivität im Fettgewebe. Vergleichbar zu anderen Gewichtsreduktionsinterventionen [24, 221] sind die Parameter der muskulären (ISI_{Clamp}) und der hepatischen ($HOMA_{\text{IR}}$) Insulinempfindlichkeit unter Gewichtsreduktion deutlich gebessert.

Erwartungsgemäß fand sich unter der Gewichtsreduktion in der vorliegenden Studie ein Anstieg der Fettsäureoxidation, gekennzeichnet durch einen Abfall des respiratorischen Quotienten. Es wurde in der Literatur beschrieben, dass eine Phase der negativen Energiebilanz zu einer

Verschiebung der Stoffwechsellage hin zu einer höheren nüchtern Lipidoxidation führen kann [222]. So fand sich nach einer deutlich kalorienreduzierten Ernährung (ca. 450 kcal/d) über 28 Tage ebenfalls eine Reduktion des RQ [223]. Allerdings erfolgte die Messung direkt im Anschluss an die hypokalorische Phase ohne vorherige Annäherung an eine normalisierte Kalorienaufnahme. Dies wurde in der vorliegenden Studie anders gehandhabt und die Probanden angehalten, vor den Untersuchungstagen auf eine isokalorische Ernährungsweise zu achten. Eine aktuelle Studie von Müller *et al.* zeigte ebenfalls eine Reduktion des RQ durch eine Gewichtsreduktion [224]. Dabei wurde dies in der Literatur divers diskutiert [217].

In Übereinstimmung mit dem günstigeren, metabolischen Phänotyp nach einer Gewichtsreduktion, konnte auch ein Absinken der Transaminasen gefunden werden. Angesichts der Tatsache, dass bei Ausschluss anderer Ursachen hohe Transaminasen auch mit dem zunehmenden Grad der Leberverfettung einhergehen, kann dieser Parameter als Surrogatparameter für eine nicht alkoholbedingte Steatohepatitis (NAFL) betrachtet werden und wurde somit als Hinweis auf eine Verringerung des Fettgehaltes der Leber gedeutet. Diese Veränderungen der metabolischen und kardiovaskulären Risikofaktoren führten zu einer deutlichen Reduktion des kardiovaskulären Risikos [221, 225]. Dementsprechend fand sich in unserer Kohorte eine Reduktion des Framingham-Risiko-Scores sowie eine Reduktion der Anzahl an Probanden, bei denen ein MetSyn diagnostizierbar war. Vergleichbare Veränderungen des Framingham-Risiko-Scores konnten ebenfalls in der *Look AHEAD*-Studie, sowohl direkt nach der Gewichtsreduktion [218], als auch nach einem Jahr der Nachbeobachtungszeit [226] gesehen werden. Jedoch wurde die *Look AHEAD*-Studie mit übergewichtigen Diabetikern durchgeführt. Somit wurde angenommen, dass dieser Effekt sowohl für Patienten mit T2DM, als auch für Probanden ohne T2DM zutrifft. Die Verbesserung der MetSyn-Risikofaktoren wurden auch von Straznicky *et al.* untersucht und diese waren konform den vorliegenden Ergebnissen [181].

Zusammenfassend festgestellt belegen die hier vorgestellten Daten sowohl eine erfolgreiche Reduktion des Körpergewichts, als auch eine allgemeine Verbesserung der anthropometrischen und metabolischen Parameter, übereinstimmend mit einer Vielzahl von früheren Publikationen.

5.2 BMI-Verlauf über die Studienzeit - Ergebnisse der multimodalen Intervention

Die vorliegenden Daten zeigten, dass die Teilnehmer der multimodalen Intervention im Vergleich zu den Kontrollprobanden über die Behandlungsphase (T0-T12) das reduzierte Körpergewicht deutlich besser erhalten konnten. Dieser Effekt blieb jedoch nur über die Behandlungsphase erhalten. In der darauffolgenden Nachbeobachtungsphase (T12-T18) trat bei den Interventionsprobanden eine rapide Körpergewichtszunahme auf, die zu einer Angleichung der BMI-Werte

beider Behandlungsgruppen zum Zeitpunkt T18 führte. Entgegen der initialen Hypothese konnte somit kein nachhaltiger Effekt des multimodalen Gewichtserhaltungsprogramms auf den Gewichtserhalt in einem zeitlichen Rahmen von 18 Monaten beobachtet werden.

Die angewendete Intervention der vorliegenden Studie führte zu einem erfolgreichen Gewichtserhalt. Die Teilnehmer der Interventionsgruppe der vorliegenden Studie nahmen über die Behandlungsphase im Mittel nur fünf Prozent des reduzierten Gewichts wieder zu. Interessanterweise blieb dieser Effekt nur solange erhalten wie die Intervention durchgeführt wurde. Der Erfolg einer multimodalen Lebensstilintervention bestehend aus diätetischer Intervention, vermehrter körperlicher Betätigung und psychologischer Betreuung für einen verbesserten Gewichtsverlauf konnte bereits in anderen publizierten Studien eine Gewichtszunahme vermindern [33, 34, 215, 227, 228], wobei nicht alle Interventionen so erfolgreich waren [37]. Daten einer kürzlich publizierten Kohorte, die allerdings Probanden mit einem höheren Ausgangsgewicht ($\text{BMI} > 40 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$) einschloss, konnte im Vergleich der Behandlungsgruppen keinen Unterschied in der Gewichtswiederzunahme nachweisen [210]. Dabei bestand die Intervention dieser Studien aus nur einem monatlichen Gruppentreffen innerhalb von zwölf Monaten und fand damit deutlich seltener statt, als in der hier diskutierten MAINTAIN-Studie. Im Vergleich zu Pekkarinen *et al.* blieb allerdings selbst nach Reduktion der Behandlungsfrequenz ab Woche 24 bis 52 (vgl. Abbildung 3.2) der Gewichtserhalt der Interventionsprobanden vorhanden. Dieser Erfolg weist auf die Qualität der Intervention hin.

Die Gewichtszunahme über die Behandlungsphase in der Kontrollgruppe war mit knapp 25 Prozent des zuvor reduzierten Gewichts als moderat bzw. sogar als gering einzustufen. Dieser fortlaufende Effekt der intensiven Betreuung und der Ernährungsschulung der Gewichtsreduktionsphase war unerwartet. Die Literatur zeigte hier weitaus höhere Gewichtszunahmen für Probanden ohne eine weiterführende Intervention [227]. Die in dieser Arbeit vorliegenden Ergebnisse sind in einem Gewichtszunahmebereich wie es bei anderen Studien für eine niedrigfrequente Betreuung von Kontrollprobanden publiziert wurde [211, 229].

Wie bereits beschrieben blieb der Körpergewichtserhalt der Interventionsprobanden nur über die Behandlungsphase erhalten. Auch wenn damit das hier antizipierte Ziel der Intervention erreicht werden konnte, wurde leider aufgrund der rapiden Gewichtszunahme nach Ausbleiben der Intervention kein nachhaltiger Einfluss der Intervention auf einen verbesserten Gewichtserhalt nach 18 Monaten beobachtet. Dieses Ergebnis blieb auch nach Adjustierung auf verschiedene mögliche *Confounder* erhalten. Hierbei wurde für das Alter, das Geschlecht und das Gewicht vor der Gewichtsreduktion adjustiert. In der Literatur wurde eine derart rapide Gewichtszunahme in einer nur kurzen Nachbeobachtungsspanne, die zu einer Angleichung der verschiedenen Behandlungsgruppen führte, so bisher noch nicht beschrieben. Die Ursache dafür konnte hier

nicht ermittelt werden. Es wurde davon ausgegangen, dass nach Abschluss der zwölfmonatigen Behandlungsphase besonders bei den Probanden der Interventionsgruppe die Selbstdisziplin ausblieb. Diese konnte während der Interventionsphase aufgrund der Aussenkontrolle durch die anderen Studienteilnehmer und die Motivation durch die Betreuer in dieser Zeit aufrechterhalten werden. Das Studienprotokoll sah vor, die Frequenz der Interventionstreffen zum Ende des Behandlungszeitraumes zu verringern um diesem Effekt vorzubeugen (vgl. Abbildung 3.2). Möglicherweise hätte ein längerfristiger Erfolg des Gewichtserhalts durch fortlaufenden persönlichen Kontakt bzw. Telefonkontakt erzielt werden könnte. Eine Studie mit einem Probandenkollektiv bestehend aus übergewichtigen T2DM-Patienten, die *Look AHEAD*-Studie, zeigte einen erfolgreichen Gewichterhalt über die Studienzeit hinaus und führte diesen auf einen intensiven monatlichen Kontakt zu den Probanden in der Nachbeobachtungszeit zurück [218].

Allerdings ist trotz der rapiden Gewichtszunahme der Interventionsprobanden die MAINTAIN-Studie im Literaturvergleich ein Beispiel für erfolgreichen Gewichtserhalt. Ähnlich positive Ergebnisse zeigen die Studien von Wing *et al.* bzw. Sumithran *et al.* [195, 218]. Wing und Mitarbeiter berichteten von einer Wiederzunahme von nur 25 Prozent des ursprünglichen Gewichtsverlustes innerhalb der ersten zwei Jahre der Nachbeobachtung [218]. In den darauf folgenden Jahren blieb die Gewichtszunahme der Probanden mit 20 Prozent über das dritte Jahr und acht Prozent im vierten Jahr der Nachbeobachtung relativ gering. Im Vergleich zu diesen Werten hatten in den vorliegenden Ergebnissen der MAINTAIN-Studie die Probanden der Interventionsgruppe um ca. 30 Prozent und die Probanden der Kontrollgruppe um ca. 39 Prozent der ursprünglichen Gewichtsreduktion nach 18 Monaten wieder zugenommen. Das jedoch nicht alle Gewichtsabnahmeprogramme in Rahmen von publizierten Studien einen erfolgreichen Gewichtserhalt verzeichnen, ist an den folgenden Beispielen zu sehen. In einer groß angelegten Studie (>1000 Probanden) mit einem intensiven Gewichtsabnahmeprogramm, welches sowohl Kalorienrestriktion, als auch Aktivitätssteigerung und zudem eine engmaschige Betreuung beinhaltete, erreichten die Probanden mit bis zu 45 kg eine hohe anfängliche Gewichtsabnahme. Jedoch wurde hier trotz eines angebotenen Erhaltungsprogramms innerhalb der folgenden fünf Jahre 34 bis 41 Prozent des abgenommenen Gewichts wieder zugenommen [215]. Andere Publikationen zeigten Daten zu Studien in denen innerhalb des ersten Jahres der Nachbeobachtung eine vollständige Gewichtswiederzunahme, oder ein Erreichen von bis zu zwei Drittel des reduzierten Gewichts verzeichnet wurde [38, 230-233].

Die Abbruchrate der MAINTAIN-Studie in der Studienzeit war mit insgesamt 22 Prozent als gering zu bewerten und war trotzdem vergleichbar mit Abbruchraten bei Studien mit ähnlichem Studienprotokoll [36, 210]. Eine höherer Anteil an Studienabbrüchen mit bis zu 50 Prozent wurde

für Gewichtsreduktionsstudien mit einer Nachbeobachtungszeit von einem bis fünf Jahren berichtet [214, 234-236].

Der deutlich geringere Anteil an männlichen Studienteilnehmern im Vergleich zum Anteil an Frauen wurde als Limitierung der vorliegenden MAINTAIN-Studie erkannt. Dieses Ungleichgewicht der Probandengeschlechter war jedoch nicht ungewöhnlich für Gewichtsreduktionsstudien [36, 236]. Dies könnte Einfluss auf die gewonnenen Daten haben. Um einen Selektionsbias zu vermeiden, war eine Randomisierung nach Geschlecht sinnvoll. Dadurch waren die Anteile an Männern und Frauen sowie die BMI-Verteilung weitgehend gleich auf die beiden Behandlungsgruppen verteilt. Hinsichtlich der anthropometrischen und metabolischen Parameter zeigten beide Behandlungsgruppen keine Unterschiede, so dass dies keinen Einfluss auf den Effekt der Intervention haben konnte. Auch die Altersverteilung war in beiden Behandlungsgruppen homogen. Allerdings war, aufgrund der mit knapp 28 Prozent doppelt so hohen Abbruchrate in der Studienzeit, bei der Kontrollgruppe im Vergleich zu der Interventionsgruppe ein *Attrition-Bias* möglich. Der Verlust der Probanden über die Studienzeit führte dazu, dass in der Kontrollgruppe der Anteil an postmenopausalen Frauen und Probanden mit einem diagnostizierten T2DM höher war. Eine PP-Datenanalyse erfolgte somit mit einer leicht inhomogenen Gruppenstruktur. Um potentielle Effekte der unterschiedlichen Abbruchraten zu berücksichtigen, wurde die Analyse des BMI-Verlaufes zusätzlich als ITT-Analyse durchgeführt. Eine ITT-Analyse schließt alle Probanden in die Gruppenauswertung ein, in die sie ursprünglich randomisiert wurden, unabhängig davon, ob sie von dem Interventionsprotokoll abgewichen sind oder die Teilnahme abgebrochen haben [237]. Wir hatten uns dabei für die LOCF-Methode entschieden, da es wahrscheinlich war, dass Teilnehmer mit einer stärkeren Gewichtszunahme nicht zu den Verlaufsvisiten gekommen waren. Da diese Gewichtszunahme etwas häufiger in der Kontrollgruppe zu erwarten war, wurde bei Verwendung der LOCF-Methode der Effekt in der Kontrollgruppe eher unterschätzt. Daher war davon auszugehen, dass die LOCF-Methode eher zu einer konservativen Schätzung des Effektes führte. Im Rahmen der ITT-Analyse mit Berücksichtigung des zuletzt gemessenen Körpergewichts konnte der Effekt des Selektionsbias vermindert werden. Beide Analysemethoden (PP und ITT) wiesen in der vorliegenden Arbeit vergleichbare Ergebnisse auf, was die Validität der Ergebnisse unterstützte.

5.3 Einfluss der Gewichtsreduktion auf die hormonellen Parameter

Eine Gewichtsreduktion geht mit einer starken Veränderung von einer Vielzahl an Hormonen einher. So konnten wir zeigen, dass eine Reduktion des Körpergewichts und insbesondere der Körperfettmasse zu einer Reduktion des Hormons Leptin führte. Dieser Zusammenhang war bekannt und mehrfach publiziert (u.a. [56, 195]). Erwartungsgemäß stand die Leptinabnahme im

Zusammenhang mit der BMI-Veränderung. Die vorgenommene Korrektur der zirkulierenden Leptinkonzentration auf die Gesamtkörperfettmasse der Probanden wies zudem auf eine zusätzliche Reduktion durch die Gewichtsabnahme hin. Neben der Abnahme der leptinproduzierenden Fettmasse wurde somit auf eine zusätzliche Verminderung der Produktion, bzw. Sekretion des Hormons unabhängig von der alleinigen Verminderung der Fettmasse gezeigt. Dies wurde ebenfalls u.a. von Bouwman *et al.* und Rosenbaum *et al.* beschrieben [182, 195, 238]. Ergebnisse von Rosenbaum und Mitarbeiter ließen vermuten, dass Leptin einer der Haupteinflussfaktoren hinsichtlich der hormonellen Anpassung auf eine Gewichtsreduktion sein könnte. Zudem ging eine Reduktion der Leptinspiegel mit einer zentral induzierten Reduktion der Schilddrüsenhormonspiegel einher [182], was zusätzlich eine Verminderung des Energieumsatzes zur Folge haben konnte. Diese Reduktion der Hypophysen-Schilddrüsenhormonachse, durch einen Abfall der zirkulierenden TSH-Level und entsprechend reduzierte Konzentrationen an freien Schilddrüsenhormone fT3 und fT4 durch die Gewichtsreduktion, konnten wir in der aktuell vorliegenden Studie ebenfalls zeigen. Dies ist konform zu den Ergebnissen einer Vielzahl an Gewichtsreduktionsstudien [69, 224, 239]. Die Reduktion der TSH-Spiegel stand zudem im Zusammenhang mit dem Ausmaß der Gewichtsabnahme. Allerdings lag besonders bei dieser hormonellen Achse eine hohe Varianz der Veränderung vor, was weiter unten noch diskutiert wird.

Die Körpergewichtsreduktion ging des Weiteren mit einer Reduktion des Sympathikotonus einher. Dabei fand sich explizit in der vorliegenden Arbeit eine Reduktion der 24h Urin-Normetanephrin-Ausscheidung. Diese Reduktion könnte durch eine Reduktion der Leptinspiegel unter Gewichtsreduktion bei übergewichtigen Probanden hervorgerufen worden sein. Der Abfall der Leptinspiegel wurde in der Literatur mit einer verminderten Aktivität des SNS [181] und der Reduktion der Schilddrüsenhormone [182] assoziiert. Vice versa ist aus Versuchen in Nagetierspezies zudem bekannt, dass eine hohe zirkulierende Leptinkonzentration eine SNS-aktivierende Wirkung hatte [61]. Des Weiteren konnten Rosenbaum *et al.* zeigen, dass eine Leptin-Supplementation während der Gewichtsreduktion zu einem Wiederanstieg des abfallenden SNS-Tonus führte [69]. Dieser reduzierten sympathischen Aktivität nach Gewichtsabnahme wurde eine Verbindung mit einer Verringerung der Lipolyse und auch des Energieverbrauches [240, 241] zugeschrieben und hätte so möglicherweise einen Einfluss auf den Substratstoffwechsel, der den Organismus für eine Gewichtszunahme prädisponieren würde.

Zusätzlich wurde als mögliche Ursache der Veränderung des SNS-Tonus eine verbesserte Insulinsensitivität diskutiert. So fanden Straznicky und Mitarbeiter, dass die basale SNS-Aktivität mit steigender Insulinsensitivität abnahm [181]. Diesem folgend konnte in der aktuell vorliegenden Kohorte eine Reduktion der Nüchterninsulinspiegel festgestellt werden, welche mit

einer Verbesserung des Glukosestoffwechsels als Zeichen der erhöhten Insulinsensitivität einherging. Das Auftreten einer Verbesserung der Insulinsensitivität und der Reduktion der Nüchterninsulinspiegel wurden umfangreich vorbeschrieben (u.a. [87, 195]). Dabei war dieser Effekt scheinbar schon durch eine geringere Gewichtsabnahme und sogar bereits über einen kurzen Zeitraum zu beobachten [242].

In den vorliegenden Daten wies sowohl das GLP-1, als auch das GIP durch die Gewichtsreduktion eine Abnahme der Nüchternplasmalevel auf. Sumithran *et al.* konnte in einem vergleichbaren Studienmodell nur für GLP-1 eine Reduktion der Spiegel nachweisen [195], wobei die GIP-Spiegel über die Phase der Gewichtsreduktion unverändert blieben. In der Studie von Adam *et al.* konnte ebenfalls eine Reduktion der nüchtern GLP-1-Spiegel nach einer Gewichtsreduktion dargestellt werden, jedoch wurde dieser Abfall mit einer Messung im kalorienrestriktiven Zustand der Probanden begründet [194]. Weitere Studien berichteten von konstanten GLP-1-Werten trotz einer Gewichtsreduktion [243]. Dabei muss bei den vorliegenden Ergebnissen zu den reduzierten GLP-1-Spiegel auf die hohe Standardabweichung bei den Messergebnissen hingewiesen werden. Ein Abfall der GLP-1-Konzentration könnte einen appetitstimulierenden und sättigungshemmenden Effekt haben [106] und somit zu einem anregenden Einfluss auf die Nahrungsaufnahme nach einer Gewichtsreduktion führen.

Für die vorliegende Studie wurde die Inkretinantwort auf eine Glukoseaufnahme als inkrementale AUC berechnet und zur Auswertung verwendet, um für die Reduktion der Hormone GIP und GLP-1 im nüchternen Zustand durch die Gewichtsreduktion zu korrigieren. Die iAUC des GLP-1 war nach der Gewichtsreduktion signifikant erhöht, was auf eine stärkere Reaktion bzw. Bewegung der Spiegel auf eine Glukosestimulation nach einer Gewichtsreduktion hinwies. Verdich *et al.* konnten in ihrer Studie eine solche Reaktion zwar bei den normalgewichtigen Kontrollen nachweisen, jedoch nicht für die übergewichtigen Probanden zeigen [244]. Dabei wurde die Studie mit einer deutlich geringeren Teilnehmerzahl sowie einer mahlzeiteninduzierten Ausschüttung von GLP-1 analysiert. Da es keine einheitliche Berechnung der AUC der postprandialen Inkretinantwort in den Publikationen gibt, schränkt dies zusätzlich den Vergleich mit den Daten in der Literatur ein [195, 243, 244]. Sumithran *et al.* und Svendsen *et al.* sahen ebenfalls keine Veränderung der postprandialen GLP-1-Level durch eine Gewichtsreduktion [195, 243]. Die Studien von Svendsen *et al.* verwendeten eine andere Messmethode für GIP und GLP-1, und publizierten ebenfalls mit einer deutlich geringeren Probandenzahl (17 Probanden) [243].

Die basalen GIP-Spiegel sowie die GLP-1-Spiegel zeigten eine Reduktion durch eine Gewichtsabnahme. In Studien mit Probanden nach einer Roux-en-Y-Magenbypass-Operation wurde ebenfalls eine Abnahme der zirkulierenden GIP-Spiegel unter Gewichtsreduktion auffällig [245]. Bisherige Publikationen beschrieben für GIP eine stimulierende Wirkung auf verschiedenen

Ebenen der Fettakkumulation in Adipozyten u.a. durch Stimulation der Lipoproteinlipase, der Lipogenese und der Fett- und Glukoseaufnahme in die Adipozyten [246]. Auch konnten Tierversuche mit *Knock-out*-Mäusen, deren GIP-Rezeptor genetisch ausgeschaltet wurden, zeigen, dass diese Tiere unter kalorienreicher Ernährung kein Übergewicht entwickelten [114]. Ein Abfall der basalen GIP-Spiegel könnte daher einen Mechanismus darstellen, der die Steigerung der Lipolyse und die Reduktion der Fettmasse unter Gewichtsreduktion vermittelt. In den vorliegenden Daten zeigte die postprandiale GIP-Antwort im Gegensatz zu den nüchtern GIP-Spiegeln unter Gewichtsreduktion ein Anstieg der AUC der GIP-Sekretion nach oraler Glukosezufuhr durch die Gewichtsreduktion. Diese Ergebnisse bestätigten die publizierten Daten von Sumithran *et al.* [195]. Es wurde bereits gezeigt, dass hohe postprandiale GIP-Spiegel den Energieverbrauch senkten, die glukoseabhängige Insulinsekretion und die Lipogenese im WAT stimulierten und somit einem weiteren Gewichtsverlust entgegen wirkten [115, 246]. Auf diesem Wege kann GIP einen partiellen Effekt auf die Gewichtswiederzunahme nach der Gewichtsreduktion haben. Allerdings zeigte sich dieser Effekt nicht durchgängig in der Literatur. Svedsen und Mitarbeiter haben höhere basale GIP-Spiegel gemessen und konnten in der glukoseinduzierten GIP-Ausschüttung keine Veränderung durch eine Gewichtsreduktion sehen [243]. Dabei wies diese Studie, wie bereits oben beschrieben, Abweichungen im Studienprotokoll zu der hier vorliegenden Studie auf. In der vorliegenden Arbeit wurde die alters- und geschlechtsadjustierte IFG-1-Konzentration als Parameter verwendet, um eine Veränderung auf der Wachstumshormonachse zu beurteilen. Erwartungsgemäß erfolgte ein deutlicher Anstieg der adjustierten IGF-1-Konzentration unter Gewichtsreduktion. Dies stimmte mit vielen bereits publizierten Daten von Gewichtsreduktionsstudien überein [188, 247, 248]. Demgegenüber wurde auch von einer Reduktion der IFG-1-Spiegel berichtet [187, 249]. Bezüglich der IGF-1-Spiegel bei Übergewichtigen wurde in der Literatur vorwiegend von erniedrigten [132, 250], jedoch auch von erhöhten [251] IGF-1-Spiegeln im Zusammenhang mit einem ansteigenden BMI berichtet. In den vorliegenden Daten konnte jedoch keine Korrelation der IGF-1-Spiegel mit dem BMI vor der Gewichtsreduktion gezeigt werden. Möglicherweise könnte ein potentieller Zusammenhang die Signifikanz verfehlen, da in der vorliegenden Studie nicht wie in den eben benannten Studien die Probanden nach Alter und Geschlecht verglichen (*gematched*) wurden, sondern die Analyse mit den alters- und geschlechtsadjustierten IGF-1 SDS Daten durchgeführt wurde.

Es wurde in der Literatur beschrieben, dass eine starke Gewichtsreduktion einen Anstieg des morgendlichen Cortisols durch eine Gewichtsreduktion förderte [252], wobei der Anstieg des Cortisols unabhängig vom Ausmaß der Gewichtsabnahme war. Allerdings wird das morgendliche Spontancortisol nicht als optimaler Parameter gesehen, um die gesamte corticotrope Funktion bestimmen zu können, da es durch eine Vielzahl von weiteren Faktoren unabhängig der

corticotropen Funktion beeinflusst wird. So wurde eine Verminderung der cortisolbindenden Proteine unter Gewichtsreduktion beschrieben [192] was zu einer Veränderung des Cortisolspiegels führte, ohne dass die Produktion und Sekretion beeinflusst wäre. Zudem wird Cortisol in der Nebennierenrinde nicht gespeichert und über den Tagesverlauf mit einer tageszeitlichen Rhythmik ausgeschüttet. Daher stellt die Konzentration des Morgenserumcortisols nur eine Momentaufnahme dar, die auch sehr vom Abnahmezeitpunkt beeinflusst wird. Zur Einschätzung der corticotropen Funktion in der vorliegenden Arbeit wurde die Messung der 24h Urin-Cortisol-Ausscheidung verwendet. Da die Cortisolkonzentration abhängig von der aktuellen Aktivität bzw. der Stressreaktion ist, sollten die Probanden über die Untersuchungstage keine schweren körperlichen Arbeiten verrichten und keine sportlichen Aktivitäten durchführen. Es wurde in den vorliegenden Daten keine Veränderung unter Gewichtsreduktion gesehen. Übereinstimmend wurde in der Literatur in einer Studie von Ho und Mitarbeitern mit 25 übergewichtigen Probanden mit einer moderaten Kalorienrestriktion und einem Gewichtsverlust von rund acht Prozent des Körpergewichts von konstanten Urin- und Serumcortisol-Konzentrationen berichtet [193]. Die Datenlage war aber uneinheitlich. So zeigten Rask *et al.* in einer Studie mit 31 übergewichtigen Frauen nach einer Magenbypass-Operation und entsprechender Gewichtsreduktion eine Abnahme der Cortisol-Ausscheidung [253]. Anders als in der eben genannten Studie wurde in den vorliegenden Ergebnissen die Veränderung durch eine Gewichtsreduktion zwar geschlechtsadjustiert aber mit Daten beider Geschlechter ausgewertet, wobei es in der Literatur Hinweise gibt, dass geschlechtsspezifische Unterschiede vorliegen könnten [254].

Zusätzlich zu diesen hormonellen Regulationsmechanismen wurden in der vorliegenden Arbeit zwei weitere hormonelle Parameter untersucht, denen in den letzten Jahren vermehrt ein Einfluss auf den Stoffwechsel und Energiehaushalt zugeschrieben wurden. Die vorliegenden Ergebnisse konnten zeigen, dass die basalen FGF21-Werte erwartungsgemäß mit dem Nüchternblutzucker, dem systolischen Blutdruck und den nüchtern-TAG korrelierten, was bereits in einer früheren Publikation unserer Arbeitsgruppe beschrieben wurde [255]. Durch die Gewichtsreduktion wurde eine Reduktion der FGF21-Spiegel festgestellt. Dazu gab es in der Literatur uneinheitliche Resultate. Entgegen einer früheren Studie unserer Arbeitsgruppe [158] wurde hier unter Gewichtsreduktion eine Reduktion der FGF21-Spiegel gezeigt. Im Unterschied zu der früheren Veröffentlichung erfolge in der vorliegenden Studie die Auswertung der Daten mit einer höheren Anzahl an Probanden und einem anderen Gewichtsabnahmeprotokoll, was anstelle einer stark kalorienreduzierten Ernährungsweise über acht Wochen mit anschließender Reduktionskost eine sechsmonatige Gewichtsreduktion mit moderater Kalorienrestriktion vorsah. Die Ergebnisse einer vergleichenden Studie der verschiedenen Maßnahmen zur Gewichtsreduktion (konservative

Gewichtsreduktionsprogramme, Magenband und Roux-en-y-Magenbypass-Operation) bestätigte die vorliegenden Ergebnisse zu einer Reduktion der FGF21-Spiegel [256]. Eine neuere Studie mit einer kleinen Zahl an Probandinnen zeigte einen Anstieg der FGF21-Spiegel nach der Gewichtsreduktion durch eine 28-tägige VLCD [257]. Hierbei kommen verschiedene ursächlich Mechanismen in Frage. Eine VLCD wirkt auf einen Stoffwechselstatus meist ketogen. Eine Studie von Mraz *et al.* zeigte den erwarteten Anstieg der FGF21-Konzentration aufgrund des ketogenen Status [160]. Die Expression von FGF21 wurde durch eine verringerte Proteinaufnahme über mehrere Tage [145] oder eine hohe Verfügbarkeit von NEFA z.B. während einer Kalorienrestriktion stimuliert [146]. So wurde von Laeger *et al.* beschrieben, dass nicht die Energierestriktion, sondern nur die geringere Proteinaufnahme die Induktion von FGF21 verstärken [145]. Also könnte eine Verringerung der FGF21-Spiegel auch auf einen höheren Proteinanteil der Nahrung zurückzuführen sein, was jedoch in der vorliegenden Arbeit nicht weiter untersucht wurde. Angesichts der unveränderten NEFA wurde der Abfall von FGF21 nicht über eine Reduktion der NEFA vermittelt. Zudem wurden hohe FGF21-Spiegel bei vorliegendem MetSyn und hohen Nüchterninsulinspiegeln beschrieben [159]. Auch in unserer Kohorte waren die FGF21-Spiegel mit Parametern des metabolischen Syndroms assoziiert. Die deutliche metabolische Verbesserung unter Gewichtsreduktion könnte daher neben der Kalorienrestriktion ein treibender Faktor für diese Beobachtung sein.

Angesichts der in der Literatur vermuteten metabolischen Effekte von FGF21, z.B. einer Stimulation der Lipolyse [147], verstärkter Energiespeicherung durch Glukoseaufnahme [154] und Stimulation der Thermogenese im BAT [155], würde ein Abfall der FGF21-Spiegel unter Gewichtsreduktion ebenfalls eine Wiedergewinnung des Gewichts im Verlauf begünstigen. Daneben wurde bei Übergewicht, sowohl in Tierversuchen, als auch in humanen Studien mit übergewichtigen Probanden eine FGF-Resistenz beschrieben [159, 161], die ebenfalls ursächlich an den hohen FGF21-Werten beteiligt sein konnte. Es wurde davon ausgegangen, dass der Anstieg von FGF21 bei entsprechender Resistenz ein Mechanismus des Körpers ist, dem metabolischen Stress entgegenzuwirken, den das starke Übergewicht im Organismus auslöst. Durch eine Gewichtsreduktion könnte daher eine bessere FGF21-Sensitivität erreicht werden, was möglicherweise die erniedrigten Spiegel erklären könnte.

Im Gegensatz zu den FGF21-Spiegeln fand sich keine Änderung der FGF19-Konzentrationen durch eine Gewichtsreduktion. Dies ist konform mit einer Studie von Mraz *et al.* an zwölf übergewichtigen Probanden, obwohl hier, anders als in dem vorliegenden Studienprotokoll, die Phase der VLCD nur drei Wochen betrug [258]. Laut Literatur lagen bei Adipositas, Insulinresistenz und T2DM reduzierte FGF19-Spiegel vor [170-172]. Diese negative Korrelation zum Körpergewicht konnte auch in experimentellen Studien an übergewichtigen Mäusen gesehen werden. Eine

Behandlung von adipösen Mäusen mit FGF19 induzierte eine Reduktion des Körpergewichts, der Blutglukose und der TAG und einen Anstieg der Insulinsensitivität, der Fettsäureoxidation und der BAT-Masse [169]. Auch bei Menschen konnte eine negative Korrelation der Serum-FGF19-Konzentration mit kardiovaskulären Risikofaktoren gezeigt werden [259]. Zudem wurde eine um 65 Prozent reduzierte Serumkonzentration bei Probanden mit einem MetSyn im Vergleich zu einer gesunden Vergleichsgruppe beschrieben [260]. In einer Studie wurde sogar nach einer Gewichtsabnahme durch eine Roux-en-Y-Magenbypass Operation ein Anstieg der zirkulierenden FGF19-Konzentration beschrieben [172]. Dabei ist der Vergleich zu den vorliegenden Daten kritisch zu sehen, da ein massiver Eingriff wie eine Roux-en-Y-Magenbypass-Operation eine Vielzahl an hormonellen Veränderungen auslöst, die sich nicht ausschließlich durch die konsekutive Gewichtsabnahme erklären lassen. In der vorliegenden Arbeit konnte weder eine Veränderung der FGF19-Spiegel durch eine Gewichtsreduktion, noch eine Beziehung zwischen den FGF19-Spiegeln und den Parametern des MetSyn nachgewiesen werden. Neben den genannten Unterschieden zu den bisher veröffentlichten Daten wurde angenommen, dass dafür das Ausmaß der Reduktion bzw. die Zeit der Gewichtsreduktionsphase für eine Veränderung nicht ausreichend war. Zudem wurde in der vorliegenden Arbeit eine andere Herangehensweise an die Analyse gewählt. In der Literatur wurde die FGF19-Konzentration bei MetSyn-Patienten mit Kontrollen verglichen [260]. In der vorliegenden Arbeit wurde dagegen die Korrelation der FGF19-Spiegel zu den ausgesuchten Kriterien des MetSyn untersucht. Zusätzlich kam es in der FGF19-Messung zu hohen Standardabweichungen, die mögliche kleine Effekte überlagerte.

Trotz der vielzähligen hormonellen Veränderungen durch die Gewichtsreduktion standen lediglich die Veränderung von TSH-, Insulin- und Leptin-Spiegeln sowie die Veränderungen der glukoseinduzierten iAUC von GIP und GLP-1 im Zusammenhang mit einer BMI-Abnahme durch eine Gewichtsreduktion und wiesen zudem noch eine auffällige Varianz auf. Am Beispiel der Schilddrüsenhormonantwort auf die Gewichtsreduktion wurde deutlich, dass trotz eines gleichen Behandlungsprotokolls für alle Teilnehmer der Gewichtsreduktionsphase und bei einem Gewichtsverlust von mindestens acht Prozent des Ausgangskörpergewichts, die Gewichtsabnahme der Probanden individuell, sowohl mit einer Zunahme, oder mit einer Reduktion der TSH-Konzentrationen reagieren. Diese entgegen gerichteten physiologischen Änderungen der TSH-Spiegel beruhen möglicherweise auf einer unterschiedlichen Sensitivität der Probanden auf spezifische Hormonspiegel im Blut, die z.B. durch individuelle Unterschiede, sowohl in der Rezeptorexpression, -sensitivität oder der Signaltransduktion, bzw. durch negative Feedbackmechanismen begründet werden könnten [261]. Somit schien die unterschiedliche Veränderung der Hormonlevel von Probanden zu einer weitgehend gleichen physiologischen Reaktion, in diesem Fall zu einer Gewichtsreduktion, zu führen. Die Probanden reagierten

ebenfalls sehr unterschiedlich auf den zuvor definierten hormonellen Achsen. Einige Probanden konnten durch die Gewichtsabnahme nur eine Veränderung auf zwei Achsen, andere auf bis zu sieben Achsen vorweisen, wobei über 50 Prozent der Probanden eine Veränderung auf fünf definierten Achsen zeigten. Fast 80 Prozent der Probanden zeigte eine Verbesserung der Insulinsensitivität, definiert als eine Verbesserung des ISI_{Clamp} . Dagegen wurde z.B. nur bei 50 Prozent eine Reduktion der Schilddrüsenhormone gesehen. Für diese Unterschiede in der Reaktion auf einen ähnlichen Stimulus ist bisher noch keine ausreichende Begründung gefunden worden. Ob diese Variabilität der Hormonantwort durch eine Gewichtsreduktion einen Einfluss auf den Gewichtserhalt hat wird weiter unten in der Diskussion erneut aufgegriffen.

Zusammenfassend gesehen, wurde in den vorliegenden Daten deutlich, dass erwartungsgemäß eine Herunterregulation der vorwiegend katabolen Hormonsysteme, z.B. der Schilddrüsenhormonachse und das SNS, und eine Stimulation der anabolen Hormonsysteme, z.B. IGF-1, stattfand. Dies findet sich in Übereinstimmung mit den meisten publizierten Daten und könnte einen andauernden hormonellen Stimulus und somit einen treibenden Faktor für eine weitere Gewichtszunahme darstellen. Folglich ist es vorstellbar, dass diese hormonellen Veränderungen unter Gewichtsreduktion eine Gegenregulation als Reaktion auf den Gewichtsverlust darstellen, der einen Einfluss auf den Erhalt des reduzierten Körpergewichts im Langzeitverlauf haben könnte. Ob dies in der Tat so ist, konnte jedoch, auch in der Literatur, bisher nicht abschließend geklärt werden. Somit sind wir dieser Fragestellung in folgenden Kapiteln weiter nachgegangen.

5.4 Hormonveränderungen über die Studienzeit

Es wird davon ausgegangen, dass Veränderungen nach einer Gewichtsreduktion längerfristig erhalten bleiben und somit fortlaufend durch eine Veränderung des Substratstoffwechsels, des Appetitverhaltens und des Energieverbrauches einen Einfluss auf den Organismus ausüben können. In diesem Fall wäre der Organismus möglicherweise für eine Gewichtszunahme prädisponiert [54, 195]. Um dieser Fragestellung nachzugehen, wurden die hormonellen Veränderungen der Studienteilnehmer nach der Gewichtsreduktion über den Verlauf von 18 Monaten untersucht. Hierzu wurden die vorliegenden Veränderungen der untersuchten Parameter unterschiedlichen Verlaufsmustern zugeordnet. Diese Analyse erfolgte zusammengefasst für die gesamte Kohorte, unabhängig von der Aufteilung in Behandlungsgruppen, da trotz des nachweislich positiven Effektes der Intervention auf den Gewichtserhalt kein Einfluss der Intervention auf die natürliche Hormonantwort der einzelnen Probanden zu sehen war.

Dabei wurden drei Verlaufsmuster identifiziert (vgl. Kap. 4.3.2.4.). Die zumeist biphasischen Verlaufsmuster definierten eine Reduktion (Muster #1) oder eine Zunahme der Hormone (Muster #2) unter Gewichtsabnahme mit einer entsprechenden Rückführung zu den Ausgangswerten der Hormone oder einem fortlaufenden Anstieg im Studienverlauf (Muster #3). Nach Adjustierung auf Geschlecht, Alter und Randomisierung wiesen mehrere Hormone einen Unterschied zu den Ausgangswerten auf. Wie erwartet und der Hypothese eines gewichtsabnahmeadaptierten Phänotyps folgend, zeigten sich die sättigungs- und die energiestimulierenden Hormone durch die Gewichtsabnahme reduziert (vgl. Kap. 5.3). Einige dieser Veränderungen blieben sogar über den Studienverlauf hinweg erhalten. Leptin, Insulin und fT4 zeigten im Studienverlauf niedrigere (#1a) und fT3 (#1c) sowie die 24h Urin-Cortisol- und 24h Urin-Metanephrin-Exkretion sowie IGF-1 SDS (#3) höhere Werte als vor Gewichtsreduktion. Das Leptin/FM, das TSH und die Nüchternspiegel der Inkretine GIP und GLP-1 sowie die 24h Urin-Normetanephrin-Sekretion wiesen nach einer initialen Reduktion zum Zeitpunkt T18, bzw. T12 für den Sammelurin-Parameter, keinen Unterschied zum Ausgangswert auf (#1b). Ebenso konnte für die glukoseinduzierte GIP- und GLP-1-Ausschüttung (#2) keine anhaltende Veränderung über die Studienzeit gesehen werden. Die im 24h Urin gemessene Cortisol- und Metanephrinkonzentrationen veränderten sich nicht maßgeblich über die Gewichtsreduktionsphase, nahmen dagegen im Verlauf der Behandlungsphase deutlich zu. Somit scheint es, dass nicht die Gewichtsabnahme eine Veränderung hervorrief, sondern die Gewichtszunahme zu einer erhöhten Urin-Konzentration dieser Hormone führte.

In der Literatur wurde die Veränderung für Leptin und Insulin in der vergleichbaren Studie von Sumithran *et al.* ebenfalls gesehen [195]. Rosenbaum und Mitarbeiter beschrieben zusätzlich einen ähnlichen Verlauf der Leptinveränderung wie er in den vorliegenden Daten gesehen wurde. Während der Phase der aktiven Gewichtsreduktion und gleichzeitiger Reduktion der Fettspeicher erfolgte ein stärkerer Abfall der Leptinspiegel, als in der Phase des Erhalts des reduzierten Körpergewichts [262]. Zudem wurde von reduzierten Nüchtern-GLP-1-Level unter kalorischer Restriktion bei übergewichtigen Personen berichtet, die mit einer Rückkehr zu den Ausgangswerten nach einer Gewichtserhaltungsphase von drei [194] bzw. zwölf Monaten einhergingen [195]. Die Veränderung der Schilddrüsenhormone über die Zeit des Erhalts eines reduzierten Körpergewichts wurde unterschiedlich beschrieben. Die, durch die Gewichtsreduktion auftretenden Veränderungen, näherten sich mit Erhalt des reduzierten Körpergewichts den Ausgangswerten an [263], bzw. persistierten [69, 264]. Jedoch wurde hier diskutiert, dass mit der Zunahme und dem Erreichen des ursprünglichen Gewichts, das auch mit einem Anstieg der Leptinspiegel einherging, die Schilddrüsenhormonachse wieder stärker stimuliert wurde [182]. Dieses legt nahe, dass die Veränderung der Hormone stark gewichtabhängig sein könnte und der

Erhalt der veränderten Spiegel durch ein, zum Messzeitpunkt ebenfalls noch verringertes Körpergewicht bedingt sein könnte. Eine Adjustierung auf den jeweiligen BMI des Untersuchungstages veränderte, wie erwartet, die eben beschriebenen Effekte. Es ließen sich nach Adjustierung auf den entsprechenden BMI nur noch für die Schilddrüsenhormone und IGF-1 eine anhaltende Veränderung über die Studienzeit zeigen. Für die weiteren untersuchten Hormone wurde keine Persistenz der gewichtsreduzierten Veränderung im anschließenden, langfristigen Verlauf festgestellt. Somit scheinen die anfänglich gesehenen hormonellen Veränderungen eher die Reaktion auf den Gewichtsverlust und weniger ein treibender Faktor für die Gewichtszunahme darzustellen. In der aufgeführten Literatur wurde leider keine Adjustierung auf den BMI vorgenommen, so dass kein direkter Vergleich der BMI-adjustierten Ergebnisse möglich war.

Erwartet wurde eine Stimulation der Wachstumshormonachse nach einer adipositasbedingten Depression dieser Werte [187]. Jedoch lässt sich ein konstanter Anstieg der Hormone über die Studienzeit nur schwerlich erklären. Als eine mögliche Erklärung könnte eine erhöhte Nahrungsproteinaufnahme, bzw. eine spontan erhöhte, körperliche Aktivität vor den Untersuchungen, die zu einer Erhöhung der IGF-1 Werte führen könnte, dienen [188, 265].

Die 24h Urin-Cortisol-Ausscheidung zeigte, nach zwölf Monaten Behandlungsphase stark erhöhte Werte im Vergleich zur anfänglichen Charakterisierung vor Gewichtsreduktion. Nagetierstudien zeigten dagegen, dass eine Rückkehr zu dem ursprünglichen Essverhalten (*refeeding*) zu einer Reduktion der Cortisollevel führt [266]. In diesen Studien wurde zudem auch ein Anstieg des Cortisols unter restriktiver Fütterung verzeichnet, der auf eine Stressreaktion des Organismus zurückgeführt wurde, die sich mit dem *refeeding* verringerte. In humanen Studien wurde ebenfalls von einem Anstieg des appetitstimulierenden Hormons durch eine Fastenphase bzw. eine starke Gewichtsreduktion berichtet [122], was sich in den vorliegenden Ergebnissen nicht zeigen ließ. Im Studienprotokoll war die 24h Urinsammlung nur bis zum Ende der Behandlungsphase vorgesehen. Somit konnten keine abschließenden 24h Urin-Konzentrationen des Cortisols, des Metanephrins und Normetanephrins zum Zeitpunkt T18 erhoben werden. Bei zukünftigen Studien könnte eine fortlaufende Beobachtung dieser Urinparameter weitere möglicherweise relevante Ergebnisse zeigen.

Zusammenfassend ließ sich nach Adjustierung auf den entsprechenden BMI für die TSH-Spiegel, die Schilddrüsenhormone, sowie für IGF-1-Spiegel eine anhaltende Veränderung über die Studienzeit zeigen. Für die weiteren untersuchten Hormone wurde keine Persistenz der gewichtsreduzierten Veränderung im anschließenden langfristigen Verlauf festgestellt. Anders als in der genannten Literatur beschrieben, wurde in den vorliegenden Daten für TSH und ft3 ein Anstieg über die Studienzeit mit höheren Werten als das Ausgangsniveau nach BMI-adjustierung

festgestellt. Da der Anstieg der fT3-Werte mit einer Reduktion der fT4-Konzentration zusammen auftrat, wird von einer verstärkten Konversion von fT4 zu fT3 bei einer Gewichtszunahme nach Gewichtsreduktion ausgegangen. Zu diesem Thema lagen keine Publikationen vor.

5.5 Hormoneller Verlauf über die Studienzeit im Vergleich beider Behandlungsgruppen

Beim Vergleich der hormonellen Veränderung bei den Probanden der verschiedenen Behandlungsgruppen über die gesamte Studienzeit wurden keine Unterschiede auffällig. Sogar nach Adjustierung auf Alter, Geschlecht und BMI waren die Hormonspiegel zu jedem Zeitpunkt vergleichbar. Dieser fehlende Effekt der Intervention könnte eine Ursache dafür sein, dass nach Abschluss der Intervention kein fortlaufender Effekt auf den Gewichtserhalt zu sehen war.

5.6 Prädiktion der BMI-Zunahme

Zahlreiche Humanstudien und Tiermodelle zeigten, dass eine Phase mit negativer Energiebilanz nicht nur zu einem Gewichtsverlust, sondern insbesondere zu Veränderungen der Energieverwertungsprozesse, der Sättigungsregulation, sowie der neuroendokrinen Netzwerke führte [197-200, 236, 267, 268]. Diese Veränderungen stellen laut Literatur eine Anpassung des Organismus an die geringe Energieaufnahme dar, mit dem Ziel, eine weitere Körpergewichtsabnahme abzuschwächen oder zu verhindern. Im Rahmen dieser Arbeit stellte sich dazu die Frage, ob die durch eine Gewichtsreduktion hervorgerufenen endokrinen Veränderungen einen Effekt auf die Gewichtswiederzunahme der Probanden über die Studienzeit haben und somit einen prognostischen Wert für die Körpergewichtsveränderung darstellen können.

Viele bisher publizierte Vorhersagemodelle für den Gewichtsverlauf nach einer Gewichtsreduktion zielten auf psychologische und ernährungsphysiologische, als auch auf biologische Indikatoren oder auf die Verhaltensmuster der Probanden ab [236, 267, 269-271]. Eine geringere Anzahl der Publikationen beschäftigte sich mit den endokrinen Einflüssen auf die Gewichtsstabilisierung. In Übereinstimmung mit umfangreich publizierten Daten [39, 69, 195, 247, 272] konnten wir unter der Gewichtsreduktion einen Abfall des Leptin- und des Insulinspiegels, eine Reduktion der SNS-Aktivität und der Schilddrüsenhormonachse, sowie einen Anstieg der IGF-1-Konzentration und erhöhte GIP-Spiegel nachweisen, jedoch fand sich eine hohe Varianz bezüglich der neuroendokrinen Reaktion auf die Gewichtsreduktion trotz der weitgehend standardisierten, multimodalen Therapie. Dies könnte die Variabilität der Gewichtswiederzunahme erklären. Die Frage nach einem einheitlichen und konstanten Prädiktionsmodell für einen Körpergewichtserhalt nach einer Gewichtsreduktion blieb jedoch

bisher noch unbeantwortet. Im Folgenden wurde der Effekt des komplexen neuroendokrinen Netzwerkes auf die Gewichtsentwicklung in dem vorliegenden Studienmodell über die Studienzeit analysiert mit dem Ziel möglichst erklärende Zusammenhänge zu identifizieren.

Im Rahmen dieser Analyse wurde der Einfluss des Hormonstatus nach der Gewichtsreduktion ($[\text{Hormon}_{T_0}]$) und die durch eine Gewichtsreduktion induzierte Veränderung der Hormone ($\Delta\text{Hormon}_{T_{0T-3}}[\%]$) berücksichtigt und in Bezug auf die BMI-Zunahme über den Studienzeitraum von 18 Monaten analysiert. Während die Gewichtsreduktion mit einer starken Veränderung von fast allen untersuchten endokrinen Parametern einherging, hatte die Mehrzahl dieser veränderten Hormonspiegel interessanterweise keinen nachweislichen Einfluss auf den Gewichtserhalt, obwohl die Literatur wie bereits oben beschrieben mögliche Zusammenhänge nahelegte. Somit ließ sich die Varianz der Gewichtszunahme über die Studienzeit durch kein in der Arbeit untersuchten Hormonspiegel nach der Gewichtsreduktion ($[\text{Hormon}_{T_0}]$) erklären. Bei der Analyse der induzierten Veränderungen der Hormone über den Gewichtsverlust ($\Delta\text{Hormon}_{T_{0T-3}}[\%]$) wurde nur die Veränderung der 24h Urin-Metanephrin-Ausscheidung auffällig. Die Ergebnisse der *stepwise*-Regression und der Analyse der linearen Regression wiesen beide darauf hin, dass Probanden ein reduziertes Körpergewicht über 18 Monate besser erhalten konnten, wenn sie über die Gewichtsreduktionsphase eine geringere Reduktion der 24h Urin-Metanephrin-Ausscheidung, d.h. eine geringere Reduktion des SNS-Tonus hatten. Der Zusammenhang blieb unabhängig von dem Alter, dem Geschlecht der Probanden, der randomisierten Behandlungsgruppe und dem BMI nach der Gewichtsreduktion bestehen. Angesichts der vielfältigen Einflüsse, die das SNS auf den Energieverbrauch, den Stoffwechsel und die körperliche Aktivität hat, ist ein Einfluss der SNS-Aktivität auf den Gewichtserhalt denkbar [240, 241, 273] (vgl. Kap. 2.3.4). Mögliche Mechanismen könnten z.B. eine Steigerung des Energieverbrauchs, eine vermehrte körperliche Aktivität oder auch eine vermehrte Lipolyse sein. In diesem Sinne konnte in den vorliegenden Daten gezeigt werden, dass Probanden mit besserem Gewichtserhalt höhere freie Fettsäuren im Nüchternplasma nach der Gewichtsreduktion aufwiesen. Dies kann ein Hinweis auf eine vermehrte Lipolyse sein kann. Da zusätzlich eine stärkere Reduktion des RQ über die Gewichtsreduktionphase bei den Probanden mit Gewichtserhalt dargestellt wurde, weist dies eher auf eine Umstellung des Organismus auf eine vermehrte Fettoxidation hin als auf eine eingeschränkte NEFA-Oxidation als Ursache für die gesteigerten Spiegel an freien Fettsäuren. Somit lässt dies den Rückschluss zu, dass ein individuelles Vermögen, unter Energierestriktion auf eine vermehrte Lipolyse und damit auch auf eine vermehrte Fettoxidation umstellen zu können, sich als ein Vorteil hinsichtlich des Erhalts eines reduzierten Körpergewichts herausstellt. Hinweise auf eine vermehrte körperliche Aktivität

fanden sich in den vorliegenden Daten nicht. Daher wurde der verringerte Abfall der SNS-Aktivität nicht über diese Mechanismen vermittelt.

In Übereinstimmung mit der soeben genannten Hypothese wurde bereits in der Literatur in longitudinalen Studien eine Assoziation eines hohen nüchtern-RQ und damit einhergehend einer geringeren Fettoxidation mit einer Gewichtszunahme beschrieben [274, 275]. Eine Verringerung der Fettsäureoxidation zeigte sich in einer Erhöhung des RQ und war häufig mit einer Gewichtswiederzunahme assoziiert [276]. Eine aktuelle Publikation wies einem hohen RQ, wie er durch eine stark kohlenhydrathaltige oder hoch glykämische Ernährungsweise erreicht wird, einen Einfluss auf die Substratoxidation nach, die zu einer Gewichtswiederzunahme führen kann [277]. Ähnliche Ergebnisse sah man bereits in Nagetiermodellen [278], wobei durch eine Verschiebung der Substratutilisation eine erhöhte Fettoxidation mit einer Verbesserung der Energieeffizienz einherging. In der Literatur wurde durch eine Gewichtsreduktion eine Verringerung der Katecholaminausschüttung beschrieben [181, 279]. Dies wurde auch durch die Ergebnisse der vorliegenden MAINTAIN-Studie bestätigt. In den vorliegenden Ergebnissen war die hormonelle Veränderung durch die Gewichtsreduktion allerdings variabel, so dass sich herausstellte, dass die Probanden, die nur mit einer geringen Reduktion der SNS-Aktivität auf eine Gewichtsreduktion reagierten, langfristig bezüglich einer Gewichtsstabilisierung erfolgreicher waren.

Das Vermögen, auf eine vermehrte Fettoxidation zu wechseln, kann Zeichen einer erhöhten metabolischen Flexibilität sein. Diese metabolische Flexibilität wurde u.a. auch mit einer geringeren Insulinsensitivität, z.B. des weißen Fettgewebes, in Verbindung gebracht. Hierbei kam den freien Fettsäuren eine Schlüsselstellung bei der Insulinresistenz zu. Die NEFA hemmten die Insulinkaskade [101] und induzierten dadurch eine Insulinresistenz [280]. Eine verringerte Insulinsensitivität wirkte sich wiederum günstiger auf eine schnellere Lipolyse aus und könnte sich dadurch als adaptive Anpassung auf eine Phase der negativen Energiebilanz, positiv auf den Gewichtserhalt auswirken. In Analogie wird diskutiert, dass eine Verbesserung der Insulinsensitivität und eine Reduktion der Katecholaminwirkung während einer Gewichtsreduktion einen Schutzmechanismus vor zu starkem Abbau der Körperspeicher darstellt [279]. Eine weitere Hypothese kann sich auf eine Publikation von Wang *et al.* stützen, die zeigten, dass zirkulierende Katecholamine einen Einfluss auf die Proliferation, Reifung und Apoptose des BAT haben [281]. Die Forschergruppe wies in Patienten mit einem adrenalinproduzierenden Tumor der Nebennierenrinde (Phäochromozytom) einen direkten Zusammenhang zwischen erhöhten Metanephrinplasmalevel und BAT-Aktivität nach. Das BAT hatte wiederum einen steigernden Einfluss auf die Thermogenese. Das Vorliegen von metabolisch aktivem BAT wurde auch in Erwachsenen nachgewiesen. Die Menge nimmt mit steigendem Alter und steigendem BMI ab [282]. Die Aktivierung der Thermogenese ist abhängig von der β -adrenergen,

rezeptorvermittelten Lipolyse im Fettgewebe. Sie generiert über den Transport der freien Fettsäuren durch das UCP-1 Wärme und fördert den Energieverbrauch [47]. Durch die vermehrte Reduktion des SNS könnte mehr BAT rekrutiert werden oder ein „browning“ des WAT erfolgen, was dann durch eine Steigerung der Thermogenese die langfristige Gewichtsstabilisierung unterstützen könnte. Da in der vorliegenden Arbeit die Aktivität des BAT nicht untersucht wurde, kann hierüber keine Aussage getroffen werden.

Zusätzlich zu den in der Literatur bereits beschriebenen hormonellen Einflussfaktoren wurden vielversprechende neue *Targets* auf ihren Einfluss auf den Gewichtserhalt untersucht. Hier zeigten frühere Veröffentlichungen unserer Arbeitsgruppe, dass hohe zirkulierende FGF21-Konzentrationen eine Vorhersage über eine fortschreitende Insulinresistenz, die Entstehung eines T2DM und des MetSyn ermöglichen [255]. Dabei wurde anhand der zirkulierenden FGF21-Spiegel angenommen, dass eine FGF21-Resistenz der Entstehung eines MetSyn oder eines T2DM vorausgeht. In der vorliegenden Arbeit konnte, trotz der publizierten Hinweise auf eine metabolische Wirkung, kein prädiktiver Einfluss von FGF19 und FGF21 auf einen Gewichtserhalt gezeigt werden. Somit scheint den FGF21-Spiegeln und gegebenenfalls auch einer FGF21-Resistenz, eine Bedeutung für die Entwicklung von metabolischen Störungen zugeschrieben werden, aber sie waren für die Zunahme des Körpergewichts nach einer Gewichtsreduktion nicht ausschlaggebend.

Generell wird angemerkt, dass sich ein Vergleich der verschiedenen Modelle zur Prädiktion des Körpergewichts als schwierig erweist, da die Daten mit unterschiedlichen Studienmodellen und unterschiedlichen Studienkohorten erhoben wurden. Bisher publizierte Prädiktionsmodelle für den Gewichtserhalt zeigen vorwiegend unterschiedliche anthropometrische und metabolische Indikatoren (z.B. [236, 267, 268]). Dabei sind zudem die publizierten Prädiktoren in der Literatur nicht kongruent. Eine höhere Gewichtsabnahme in der Reduktionsphase ist so z.B. mit einer höheren [283] aber auch mit einer niedrigeren Gewichtswiederzunahme assoziiert [56, 267, 284]. In der vorliegenden Arbeit hatte ein hoher Gewichtsverlust in der Reduktionsphase nachweislich keinen Einfluss auf die Gewichtszunahme über die achtzehnmonatige Studienzeit, was auch ähnlich beschrieben wird von Purcell *et al.* [285]. Zusätzlich zu anthropometrischen Indikatoren wurden in der Literatur auch hormonelle Parameter bezüglich ihres Vorhersagewertes auf einen Gewichtserhalt analysiert. Eine stärkere Abnahme des Nüchterninsulins, unabhängig des BMI [267], sowie der Insulinsekretion (Insulin-AUC) [286] während der Gewichtsreduktion zeigte eine Assoziation zu einem besseren Gewichtserhalt über sechs Monate Nachbeobachtungzeit. Bei dieser Veröffentlichung wurde das Nüchterninsulin ebenso wie in anderen Arbeiten [269] nicht als Prädiktor für den Gewichtserhalt interpretiert. Es gibt allerdings Hinweise, dass reduzierte Nüchterninsulinspiegel eher auf eine Gewichtszunahme hindeuten [287]. Entsprechend der

vorliegenden Daten zeigte Insulin aber keinen Einfluss auf den Gewichtserhalt in diesem Studienmodell.

Für diese Auswertung der Studie müssen Limitationen berücksichtigt werden. Sowohl verhaltensbezogene, als auch ernährungsbedingte Faktoren der Gewichtsreduktion können, einen Einfluss auf den langfristigen Gewichtserhalt haben [37]. Da in der vorliegenden Studie die hormonellen und metabolischen Veränderungen und deren Einfluss auf den Gewichtserhalt im Fokus standen wurde die Kalorienaufnahme über die Gewichtsreduktion durch eine Formula-Diät weitgehend standardisiert. Der Ablauf des Interventionskurses erfolgte immer nach dem gleichen Schema. Dennoch zeigte sich eine hohe Variabilität in den Ergebnissen der Gewichtsreduktion, sowie dem anschließenden Gewichtsverlauf. Hier kann ein Einfluss verhaltensbedingter Faktoren auf die Gewichtsveränderung nicht ausgeschlossen werden. Es wurde versucht diese Faktoren mit unterschiedlichen Fragebögen im Rahmen der MAINTAIN-Studie zu erheben, jedoch konnten nicht alle Variablen in der vorliegenden Arbeit berücksichtigt werden. Allerdings wurde ferner in einer Subgruppenanalyse der MAINTAIN-Studie von einer assoziierten Arbeitsgruppe gezeigt, dass das belohnungsassoziierte Verhalten der gewichtsreduzierten Probanden ein den Gewichtserhalt beeinflussender Faktor ist [288].

Eine weitere Limitation der vorliegenden Arbeit ist, dass für die Auswertung der Veränderung der hormonellen Netzwerke nur die veränderten Spiegel der zirkulierenden Hormone herangezogen werden konnten. Eine Veränderung durch eine Gewichtsreduktion kann aber auch auf weiteren Ebenen einer Signalkette entstehen, und sich nicht nur durch die zirkulierenden Hormone darstellen. Es konnten in dieser Auswertung die zentralen Effekte, bzw. Effekte durch Hormonresistenzveränderung, Änderungen in der Rezeptorbindung und der intrazellulären Signalweiterleitung nicht erfasst werden. Die Erforschung dieser Mechanismen und insbesondere auch der zentralen Effekte, kann zur weiteren Aufklärung der Bedeutung der hormonellen Regulationskreisläufe dienen. Hierzu sind weitere Studien notwendig. Metaboliten und Hormone, die Veränderungen in den Stoffwechselprozessen aufzeigen, können Faktoren darstellen, die den Körper auf eine Gewichtszunahme prädisponieren. Es ist jedoch zudem möglich, dass mit längerem Gewichtserhalt der Einfluss dieser Metaboliten auf eine Wiedergewinnung schwächer wird. Somit wären weitere Nachforschungen über den nötigen Zeitraum von Interesse, in dem das Körpergewicht stabil gehalten werden sollte, damit sich ein neues Energie- und Stoffwechselgleichgewicht einstellen kann und um eine Gewichtszunahme zu umgehen.

Ein bedeutendes Thema für die Auswertung der vorliegenden Daten war zudem das multiple Testen. Die MAINTAIN-Studie war nicht für eine Analyse multipler Parameter angelegt. Durch die hohe Anzahl an berichteten p-Werten war die Wahrscheinlichkeit einer α -Fehler-Akkumulation gegeben. Selbst über eine Bonferroni-Korrektur konnte nicht ausreichend für mögliche falsch-

positive Ergebnisse korrigiert werden. Somit wurden die Ergebnisse in der vorliegenden Arbeit als explorative Analyse diskutiert und es wird hiermit explizit darauf hingewiesen, dass gezeigte Tendenzen und Zusammenhänge in weiteren Untersuchungen verifiziert werden müssen.

Zusammenfassend konnte anhand der gemessenen peripheren Hormonspiegel keine Hinweise auf ein komplexes neuroendokrines Netzwerk als direkte Ursache einer Gewichtswiederzunahme identifiziert werden. Allerdings wiesen die Daten darauf hin, dass das SNS über einen moderaten Einfluss auf den Gewichtserhalt verfügen könnte. Der angenommene Mechanismus war hierbei eine vermehrte Lipolyse und Lipidverwertung im Rahmen einer besseren metabolischen Flexibilität, die bei den Probanden zu einem erfolgreicherem Gewichtserhalt beitragen könnte. Es war naheliegend, dass weitere Mechanismen an der Stabilisierung des Körpergewichts beteiligt sind. Es sollten in Zukunft weitere hormonelle Parameter untersucht werden. Zudem sollten auch andere, nicht hormonelle Mechanismen, in Betracht gezogen werden. Dazu kann der Teil der aufwändigen Untersuchungen, sowie die zusätzlichen Daten der Fragebögen, der Spiroergometrie, der Hormonkinetiken, die über den Zeitraum der Studie erhoben und bisher noch nicht vollständig ausgewertet wurden, herangezogen werden. Zudem ermöglicht die mRNA-Sequenzierung aus Muskel- und Fettgewebsbiopsien bzgl. gewebspezifischer Unterschiede eine genaue Auswertung von Veränderungen und Mechanismen, die von Bedeutung für eine Gewichtsreduktion und eine Gewichtswiederzunahme sein könnten. Aus diesen Daten wurde kürzlich von unserer Arbeitsgruppe die Regulation des lokalen ANP-Systems als ein Mechanismus, der neben dem Ausmaß der reduzierten Energiezufuhr entscheidend für das Ausmaß der Gewichtsreduktion sein kann, publiziert [289].

Eine Stärke der vorliegenden Studie ist die erfolgreiche Durchführung eines strukturierten Studienmodells mit einer qualitativen Umsetzung, die eine gute Grundlage für weiterführende Analysen bietet. Von Vorteil ist zudem die geringe Abbruchrate von 22 Prozent über den gesamten Studienverlauf und acht Prozent über die Gewichtsreduktionsphase, was günstiger ist als bei vielen publizierten Interventionsstudien (z.B. [36]). Des Weiteren ist die hohe Anzahl an Probanden, die eine vollständige phänotypische Charakterisierung vor und nach der Gewichtsreduktion, sowie nach der Behandlungsphase und nach der Nachbeobachtungsphase durchlaufen haben eine weitere Stärke der Studie. Es besteht somit auch die Möglichkeit, in kommenden Jahren, neu identifizierte, potentielle gewichtserhaltfördernde Parameter in diesem Studienmodell näher analysieren zu können.

6 Literaturverzeichnis

1. WHO-EU, et al., *Aktionsplan zur Umsetzung der Europäischen Strategie zur Prävention und Bekämpfung nichtübertragbarer Krankheiten (2012–2016)*. WHO-EU, Copenhagen, 2011.
2. Yanovski, S.Z. and J.A. Yanovski, *Obesity prevalence in the United States—up, down, or sideways?* N Engl J Med, 2011. **364**(11): p. 987-9.
3. Ng, M., et al., *Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013*. Lancet, 2014. **384**(9945): p. 766-781.
4. Mensink, G.B., et al., *Übergewicht und Adipositas in Deutschland*. Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz, 2013. **56**(5-6): p. 786-794.
5. Nawroth, P.P. and R. Ziegler, *Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel*. 2001: Springer DE.
6. Adams, K.F., et al., *Body mass and weight change in adults in relation to mortality risk*. Am J Epidemiol, 2014. **179**(2): p. 135-44.
7. Collaboration, G.B.M., *Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents*. The Lancet, 2016. **388**(10046): p. 776-786.
8. Hauner, H., et al., *Prävention und Therapie der Adipositas—Evidenzbasierte Leitlinie Adipositas der Deutschen Adipositas Gesellschaft*. Deutschen Diabetes Gesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Ernährung. www.adipositas-gesellschaft.de/daten/Adipositas-Leitlinie-2007.pdf, 2007.
9. Stunkard, A.J., et al., *The body-mass index of twins who have been reared apart*. N Engl J Med, 1990. **322**(21): p. 1483-7.
10. Bouchard, C. and L. Perusse, *Heredity and body fat*. Annu Rev Nutr, 1988. **8**: p. 259-77.
11. Rosenbaum, M., R.L. Leibel, and J. Hirsch, *Obesity*. N Engl J Med, 1997. **337**(6): p. 396-407.
12. Manson, J.E., et al., *Body weight and mortality among women*. N Engl J Med, 1995. **333**(11): p. 677-85.
13. Despres, J.P., *The insulin resistance-dyslipidemic syndrome of visceral obesity: effect on patients' risk*. Obes Res, 1998. **6 Suppl 1**: p. 8S-17S.
14. DAG, *Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur „Prävention und Therapie der Adipositas“*. 2014.
15. Blüher, M., *Adipose tissue dysfunction in obesity*. Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes, 2009. **117**(06): p. 241-250.
16. Kenchaiah, S., et al., *Obesity and the risk of heart failure*. N Engl J Med, 2002. **347**(5): p. 305-13.
17. Lavie, C.J., R.V. Milani, and H.O. Ventura, *Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss*. J Am Coll Cardiol, 2009. **53**(21): p. 1925-32.
18. Federation, I.D., 2005.
19. Wirth, A. and H. Hauner, *Adipositas: Ätiologie, Folgekrankheiten, Diagnostik, Therapie*. 2013: Springer-Verlag.
20. Puhl, R.M. and C.A. Heuer, *The stigma of obesity: a review and update*. Obesity (Silver Spring), 2009. **17**(5): p. 941-64.
21. Sjöholm, K., et al., *Weight Change-Adjusted Effects of Gastric Bypass Surgery on Glucose Metabolism: 2- and 10-Year Results From the Swedish Obese Subjects (SOS) Study*. Diabetes Care, 2016. **39**(4): p. 625-31.
22. Sjöström, L., *Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial - a prospective controlled intervention study of bariatric surgery*. J Intern Med, 2013. **273**(3): p. 219-34.
23. Sacks, F.M., et al., *Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates*. N Engl J Med, 2009. **360**(9): p. 859-73.
24. Look, A.R.G., et al., *Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes: one-year results of the look AHEAD trial*. Diabetes Care, 2007. **30**(6): p. 1374-1383.
25. Sharma, A.M., *Long-term weight loss and changes in blood pressure*. Curr Hypertens Rep, 2002. **4**(1): p. 11-2.
26. Dattilo, A. and P. Kris-Etherton, *Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis*. The American journal of clinical nutrition, 1992. **56**(2): p. 320-328.
27. Rosenbaum, M. and R.L. Leibel, *Brain reorganization following weight loss*. Nestle Nutr Inst Workshop Ser, 2012. **73**: p. 1-20.
28. Jensen, M.D., et al., *2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society*. Circulation, 2013.
29. Group, L.A.R., *Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes*. N engl J med, 2013. **2013**(369): p. 145-154.
30. Wing, R.R., et al., *Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes*. N Engl J Med, 2013. **369**(2): p. 145-54.
31. Look, A.R.G., et al., *Association of the magnitude of weight loss and changes in physical fitness with long-term cardiovascular disease outcomes in overweight or obese people with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial*. Lancet Diabetes Endocrinol, 2016. **4**(11): p. 913-921.
32. Wadden, T.A., et al., *Four-year weight losses in the Look AHEAD study: factors associated with long-term success*. Obesity (Silver Spring), 2011. **19**(10): p. 1987-98.
33. Middleton, K.M., S.M. Patidar, and M.G. Perri, *The impact of extended care on the long-term maintenance of weight loss: a systematic review and meta-analysis*. Obes Rev, 2012. **13**(6): p. 509-17.

34. Heymsfield, S.B., et al., *Weight management using a meal replacement strategy: meta and pooling analysis from six studies*. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2003. **27**(5): p. 537-49.
35. Sumithran, P., et al., *Ketosis and appetite-mediating nutrients and hormones after weight loss*. *Eur J Clin Nutr*, 2013. **67**(7): p. 759-64.
36. Franz, M.J., et al., *Weight-loss outcomes: a systematic review and meta-analysis of weight-loss clinical trials with a minimum 1-year follow-up*. *J Am Diet Assoc*, 2007. **107**(10): p. 1755-67.
37. Svetkey, L.P., et al., *Comparison of strategies for sustaining weight loss: the weight loss maintenance randomized controlled trial*. *JAMA*, 2008. **299**(10): p. 1139-48.
38. Wing, R.R. and S. Phelan, *Long-term weight loss maintenance*. *Am J Clin Nutr*, 2005. **82**(1 Suppl): p. 222S-225S.
39. Sumithran, P. and J. Proietto, *The defence of body weight: a physiological basis for weight regain after weight loss*. *Clin Sci (Lond)*, 2013. **124**(4): p. 231-41.
40. Morton, G.J., T.H. Meek, and M.W. Schwartz, *Neurobiology of food intake in health and disease*. *Nat Rev Neurosci*, 2014. **15**(6): p. 367-78.
41. Heinrich, P.C., M. Müller, and L. Graeve, *Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie*. 2014: Springer-Verlag.
42. Hussain, S.S. and S.R. Bloom, *The regulation of food intake by the gut-brain axis: implications for obesity*. *Int J Obes (Lond)*, 2013. **37**(5): p. 625-33.
43. Kojima, M. and K. Kangawa, *Ghrelin: structure and function*. *Physiol Rev*, 2005. **85**(2): p. 495-522.
44. Wren, A.M., et al., *Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001. **86**(12): p. 5992.
45. Chuang, J.C., et al., *Ghrelin mediates stress-induced food-reward behavior in mice*. *J Clin Invest*, 2011. **121**(7): p. 2684-92.
46. Kleine, B. and W.G. Rossmanith, *Hormone und Hormonsystem-Lehrbuch der Endokrinologie*. 2013: Springer-Verlag.
47. Lowell, B.B. and B.M. Spiegelman, *Towards a molecular understanding of adaptive thermogenesis*. *Nature*, 2000. **404**(6778): p. 652-60.
48. Wilson, M.M. and J.E. Morley, *Invited review: Aging and energy balance*. *J Appl Physiol* (1985), 2003. **95**(4): p. 1728-36.
49. Müller, M.J., *Ernährungsmedizinische Praxis*. 1998: Springer Berlin.
50. Picó, C. and W. Ahrens, *Physiologische Mechanismen in der Entwicklung von Adipositas*. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*, 2010. **53**(7): p. 681-689.
51. Mullur, R., Y.Y. Liu, and G.A. Brent, *Thyroid hormone regulation of metabolism*. *Physiol Rev*, 2014. **94**(2): p. 355-82.
52. Westterterp, K.R., *Diet induced thermogenesis*. *Nutr Metab (Lond)*, 2004. **1**(1): p. 5.
53. Kissileff, H.R., et al., *Leptin reverses declines in satiation in weight-reduced obese humans*. *Am J Clin Nutr*, 2012. **95**(2): p. 309-17.
54. Rosenbaum, M., et al., *Long-term persistence of adaptive thermogenesis in subjects who have maintained a reduced body weight*. *Am J Clin Nutr*, 2008. **88**(4): p. 906-12.
55. Considine, R.V., et al., *Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans*. *N Engl J Med*, 1996. **334**(5): p. 292-5.
56. Mariman, E.C., *Human biology of weight maintenance after weight loss*. *J Nutrigenet Nutrigenomics*, 2012. **5**(1): p. 13-25.
57. Della-Fera, M.A., H. Qian, and C.A. Baile, *Adipocyte apoptosis in the regulation of body fat mass by leptin*. *Diabetes Obesity & Metabolism*, 2001. **3**(5): p. 299-310.
58. Cowley, M.A., et al., *Leptin activates anorexigenic POMC neurons through a neural network in the arcuate nucleus*. *Nature*, 2001. **411**(6836): p. 480-4.
59. Elias, C.F., et al., *Leptin differentially regulates NPY and POMC neurons projecting to the lateral hypothalamic area*. *Neuron*, 1999. **23**(4): p. 775-86.
60. Korbonits, M., et al., *Leptin levels do not change acutely with food administration in normal or obese subjects, but are negatively correlated with pituitary-adrenal activity*. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1997. **46**(6): p. 751-7.
61. Haynes, W.G., et al., *Receptor-mediated regional sympathetic nerve activation by leptin*. *J Clin Invest*, 1997. **100**(2): p. 270-8.
62. Gallardo, N., et al., *Tissue-specific effects of central leptin on the expression of genes involved in lipid metabolism in liver and white adipose tissue*. *Endocrinology*, 2007. **148**(12): p. 5604-10.
63. Scarpace, P.J., et al., *Leptin increases uncoupling protein expression and energy expenditure*. *Am J Physiol*, 1997. **273**(1 Pt 1): p. E226-30.
64. Park, H.K. and R.S. Ahima, *Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism*. *Metabolism*, 2015. **64**(1): p. 24-34.
65. Paz-Filho, G., et al., *Leptin: molecular mechanisms, systemic pro-inflammatory effects, and clinical implications*. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2012. **56**(9): p. 597-607.
66. Roubos, E.W., et al., *Leptin and the hypothalamo-pituitary-adrenal stress axis*. *Gen Comp Endocrinol*, 2012. **177**(1): p. 28-36.
67. Pralong, F.P., et al., *Leptin inhibits directly glucocorticoid secretion by normal human and rat adrenal gland*. *Endocrinology*, 1998. **139**(10): p. 4264-8.

68. Spinedi, E. and R.C. Gaillard, *A regulatory loop between the hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis and circulating leptin: a physiological role of ACTH*. *Endocrinology*, 1998. **139**(9): p. 4016-20.
69. Rosenbaum, M., et al., *Low-dose leptin reverses skeletal muscle, autonomic, and neuroendocrine adaptations to maintenance of reduced weight*. *J Clin Invest*, 2005. **115**(12): p. 3579-86.
70. Anini, Y. and P.L. Brubaker, *Role of leptin in the regulation of glucagon-like peptide-1 secretion*. *Diabetes*, 2003. **52**(2): p. 252-259.
71. Baggio, L.L. and D.J. Drucker, *Biology of incretins: GLP-1 and GIP*. *Gastroenterology*, 2007. **132**(6): p. 2131-57.
72. German, J.P., et al., *Leptin activates a novel CNS mechanism for insulin-independent normalization of severe diabetic hyperglycemia*. *Endocrinology*, 2011. **152**(2): p. 394-404.
73. Friedman, J.M., *The function of leptin in nutrition, weight, and physiology*. *Nutr Rev*, 2002. **60**(10 Pt 2): p. S1-14; discussion S68-84, 85-7.
74. Woerle, H.J., et al., *The role of endogenous incretin secretion as amplifier of glucose-stimulated insulin secretion in healthy subjects and patients with type 2 diabetes*. *Diabetes*, 2012. **61**(9): p. 2349-58.
75. Babic, T., et al., *Pancreatic insulin and exocrine secretion are under the modulatory control of distinct subpopulations of vagal motoneurons in the rat*. *J Physiol*, 2012. **590**(Pt 15): p. 3611-22.
76. Macotela, Y., et al., *Dietary leucine--an environmental modifier of insulin resistance acting on multiple levels of metabolism*. *PLoS One*, 2011. **6**(6): p. e21187.
77. Chandra, R. and R.A. Liddle, *Modulation of pancreatic exocrine and endocrine secretion*. *Curr Opin Gastroenterol*, 2013. **29**(5): p. 517-22.
78. White, M.F., *Insulin signaling in health and disease*. *Science*, 2003. **302**(5651): p. 1710-1.
79. Taniguchi, C.M., B. Emanuelli, and C.R. Kahn, *Critical nodes in signalling pathways: insights into insulin action*. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2006. **7**(2): p. 85-96.
80. Kahn, C.R., *Banting Lecture. Insulin action, diabetogenes, and the cause of type II diabetes*. *Diabetes*, 1994. **43**(8): p. 1066-84.
81. Schwartz, M.W., et al., *Central nervous system control of food intake*. *Nature*, 2000. **404**(6778): p. 661-71.
82. Heni, M., et al., *Central Insulin Administration Improves Whole-Body Insulin Sensitivity via Hypothalamus and Parasympathetic Outputs in Men*. *Diabetes*, 2014. **63**(12): p. 4083-8.
83. Hallschmid, M., et al., *Intranasal insulin reduces body fat in men but not in women*. *Diabetes*, 2004. **53**(11): p. 3024-3029.
84. Hallschmid, M., et al., *Obese men respond to cognitive but not to catabolic brain insulin signaling*. *International journal of obesity*, 2008. **32**(2): p. 275-282.
85. Knowler, W., et al., *Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin*. *The New England journal of medicine*, 2002. **346**(6): p. 393-403.
86. Tuomilehto, J., et al., *Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance*. *N Engl J Med*, 2001. **344**(18): p. 1343-50.
87. Maclean, P.S., et al., *Biology's response to dieting: the impetus for weight regain*. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2011. **301**(3): p. R581-600.
88. Seidell, J.C., et al., *Fat distribution and gender differences in serum lipids in men and women from four European communities*. *Atherosclerosis*, 1991. **87**(2-3): p. 203-10.
89. Cooper, K.E., *The role of the hypothalamus in the genesis of fever*. *Proc R Soc Med*, 1965. **58**(9): p. 740.
90. Mitchell, C.S., et al., *Resistance to thyroid hormone is associated with raised energy expenditure, muscle mitochondrial uncoupling, and hyperphagia*. *J Clin Invest*, 2010. **120**(4): p. 1345-54.
91. Oppenheimer, J.H., et al., *Functional relationship of thyroid hormone-induced lipogenesis, lipolysis, and thermogenesis in the rat*. *J Clin Invest*, 1991. **87**(1): p. 125-32.
92. Rosenbaum, M., et al., *Effects of changes in body weight on carbohydrate metabolism, catecholamine excretion, and thyroid function*. *Am J Clin Nutr*, 2000. **71**(6): p. 1421-32.
93. Nedergaard, J. and B. Cannon, *The browning of white adipose tissue: some burning issues*. *Cell Metab*, 2014. **20**(3): p. 396-407.
94. Scriba, D., et al., *Catecholamines suppress leptin release from in vitro differentiated subcutaneous human adipocytes in primary culture via beta1- and beta2-adrenergic receptors*. *Eur J Endocrinol*, 2000. **143**(3): p. 439-45.
95. Pasquali, R., et al., *The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in obese women with different patterns of body fat distribution*. *J Clin Endocrinol Metab*, 1993. **77**(2): p. 341-6.
96. Grassi, G., et al., *Neuroadrenergic and reflex abnormalities in patients with metabolic syndrome*. *Diabetologia*, 2005. **48**(7): p. 1359-1365.
97. Blum, W.F., et al., *Plasma leptin levels in healthy children and adolescents: Dependence on body mass index, body fat mass, gender, pubertal stage, and testosterone 1*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1997. **82**(9): p. 2904-2910.
98. Narkiewicz, K., et al., *Sympathetic activity in obese subjects with and without obstructive sleep apnea*. *Circulation*, 1998. **98**(8): p. 772-776.
99. Horowitz, J.F. and S. Klein, *Whole body and abdominal lipolytic sensitivity to epinephrine is suppressed in upper body obese women*. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2000. **278**(6): p. E1144-52.
100. Stich, V., et al., *Activation of alpha(2)-adrenergic receptors impairs exercise-induced lipolysis in SCAT of obese subjects*. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2000. **279**(2): p. R499-504.
101. Frayn, K.N., *Metabolic regulation: a human perspective*. 2009: John Wiley & Sons.

102. Edholm, T., et al., *Differential incretin effects of GIP and GLP-1 on gastric emptying, appetite, and insulin-glucose homeostasis*. *Neurogastroenterol Motil*, 2010. **22**(11): p. 1191-200, e315.
103. Perfetti, R. and P. Merkel, *Glucagon-like peptide-1: a major regulator of pancreatic beta-cell function*. *Eur J Endocrinol*, 2000. **143**(6): p. 717-25.
104. Kreymann, B., et al., *Glucagon-like peptide-1 7-36: a physiological incretin in man*. *Lancet*, 1987. **2**(8571): p. 1300-4.
105. Tang-Christensen, M., N. Vrang, and P.J. Larsen, *Glucagon-like peptide containing pathways in the regulation of feeding behaviour*. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2001. **25 Suppl 5**: p. S42-7.
106. Verdich, C., et al., *A meta-analysis of the effect of glucagon-like peptide-1 (7-36) amide on ad libitum energy intake in humans*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001. **86**(9): p. 4382-9.
107. Flint, A., et al., *Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans*. *J Clin Invest*, 1998. **101**(3): p. 515-20.
108. Williams, D.L., *Minireview: finding the sweet spot: peripheral versus central glucagon-like peptide 1 action in feeding and glucose homeostasis*. *Endocrinology*, 2009. **150**(7): p. 2997-3001.
109. van Bloemendaal, L., et al., *Effects of glucagon-like peptide 1 on appetite and body weight: focus on the CNS*. *J Endocrinol*, 2014. **221**(1): p. T1-16.
110. Ussher, J.R. and D.J. Drucker, *Cardiovascular biology of the incretin system*. *Endocr Rev*, 2012. **33**(2): p. 187-215.
111. Marso, S.P., et al., *Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes*. *START INVESTS P 13*. *N Engl J Med*, 2016. **375**(4): p. 311-22.
112. Carr, R.D., et al., *Incretin and islet hormonal responses to fat and protein ingestion in healthy men*. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2008. **295**(4): p. E779-84.
113. Meier, J.J., et al., *Gastric inhibitory polypeptide (GIP) dose-dependently stimulates glucagon secretion in healthy human subjects at euglycaemia*. *Diabetologia*, 2003. **46**(6): p. 798-801.
114. Miyawaki, K., et al., *Inhibition of gastric inhibitory polypeptide signaling prevents obesity*. *Nat Med*, 2002. **8**(7): p. 738-42.
115. Hauner, H., et al., *Effects of gastric inhibitory polypeptide on glucose and lipid metabolism of isolated rat adipocytes*. *Ann Nutr Metab*, 1988. **32**(5-6): p. 282-8.
116. Creutzfeldt, W., et al., *Gastric inhibitory polypeptide (GIP) and insulin in obesity: increased response to stimulation and defective feedback control of serum levels*. *Diabetologia*, 1978. **14**(1): p. 15-24.
117. Goegebakan, O., et al., *Glucose-dependent insulinotropic polypeptide reduces fat-specific expression and activity of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and inhibits release of free fatty acids*. *Diabetes*, 2012. **61**(2): p. 292-300.
118. Cooper, M.S. and P.M. Stewart, *11Beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and its role in the hypothalamus-pituitary-adrenal axis, metabolic syndrome, and inflammation*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009. **94**(12): p. 4645-54.
119. Milagro, F.I., J. Campion, and J.A. Martinez, *11-Beta hydroxysteroid dehydrogenase type 2 expression in white adipose tissue is strongly correlated with adiposity*. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2007. **104**(1-2): p. 81-4.
120. Torres, S.J. and C.A. Nowson, *Relationship between stress, eating behavior, and obesity*. *Nutrition*, 2007. **23**(11-12): p. 887-94.
121. Jeanrenaud, B. and F. Rohner-Jeanrenaud, *CNS-periphery relationships and body weight homeostasis: influence of the glucocorticoid status*. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2000. **24 Suppl 2**: p. S74-6.
122. Douyon, L. and D.E. Scheingart, *Effect of obesity and starvation on thyroid hormone, growth hormone, and cortisol secretion*. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2002. **31**(1): p. 173-89.
123. Incollingo Rodriguez, A.C., et al., *Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation and cortisol activity in obesity: A systematic review*. *Psychoneuroendocrinology*, 2015. **62**: p. 301-18.
124. Anagnostis, P., et al., *Clinical review: The pathogenetic role of cortisol in the metabolic syndrome: a hypothesis*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009. **94**(8): p. 2692-701.
125. Bjorntorp, P., *Metabolic implications of body fat distribution*. *Diabetes Care*, 1991. **14**(12): p. 1132-43.
126. Kyrou, I. and C. Tsigos, *Stress hormones: physiological stress and regulation of metabolism*. *Curr Opin Pharmacol*, 2009. **9**(6): p. 787-93.
127. Iranmanesh, A., G. Lizarralde, and J.D. Veldhuis, *Age and relative adiposity are specific negative determinants of the frequency and amplitude of growth hormone (GH) secretory bursts and the half-life of endogenous GH in healthy men*. *J Clin Endocrinol Metab*, 1991. **73**(5): p. 1081-8.
128. Scharl, M., M. Gessler, and A. von Eckardstein, *Biochemie und Molekularbiologie des Menschen*. 2013: Elsevier, Urban&FischerVerlag.
129. Lindeman, J.H., et al., *Ghrelin and the hyposomatotropism of obesity*. *Obesity research*, 2002. **10**(11): p. 1161-1166.
130. Rasmussen, M.H., A. Juul, and J. Hilsted, *Effect of weight loss on free insulin-like growth factor-I in obese women with hyposomatotropism*. *Obesity (Silver Spring)*, 2007. **15**(4): p. 879-86.
131. Frystyk, J., et al., *Bioactive insulin-like growth factor-I in obesity*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009. **94**(8): p. 3093-7.
132. Rasmussen, M.H., et al., *Effects of short-term caloric restriction on circulating free IGF-I, acid-labile subunit, IGF-binding proteins (IGFBPs)-1-4, and IGFBPs-1-3 protease activity in obese subjects*. *Eur J Endocrinol*, 2006. **155**(4): p. 575-81.

133. Clemmons, D.R., et al., *Growth hormone administration conserves lean body mass during dietary restriction in obese subjects*. J Clin Endocrinol Metab, 1987. **64**(5): p. 878-83.
134. Beenken, A. and M. Mohammadi, *The FGF family: biology, pathophysiology and therapy*. Nat Rev Drug Discov, 2009. **8**(3): p. 235-53.
135. Berglund, E.D., et al., *Fibroblast growth factor 21 controls glycemia via regulation of hepatic glucose flux and insulin sensitivity*. Endocrinology, 2009. **150**(9): p. 4084-93.
136. Xu, J., et al., *Fibroblast growth factor 21 reverses hepatic steatosis, increases energy expenditure, and improves insulin sensitivity in diet-induced obese mice*. Diabetes, 2009. **58**(1): p. 250-9.
137. Kharitonov, A., et al., *FGF-21 as a novel metabolic regulator*. J Clin Invest, 2005. **115**(6): p. 1627-35.
138. Ryan, K.K., et al., *Fibroblast growth factor-19 action in the brain reduces food intake and body weight and improves glucose tolerance in male rats*. Endocrinology, 2013. **154**(1): p. 9-15.
139. Hsueh, H., W. Pan, and A.J. Kastin, *Fibroblast growth factor 19 entry into brain*. Fluids Barriers CNS, 2013. **10**(1): p. 32.
140. Hsueh, H., W. Pan, and A.J. Kastin, *The fasting polypeptide FGF21 can enter brain from blood*. Peptides, 2007. **28**(12): p. 2382-6.
141. Kuro-o, M., *Klotho and betaKlotho*. Adv Exp Med Biol, 2012. **728**: p. 25-40.
142. Bookout, A.L., et al., *FGF21 regulates metabolism and circadian behavior by acting on the nervous system*. Nat Med, 2013. **19**(9): p. 1147-52.
143. Liang, Q., et al., *FGF21 maintains glucose homeostasis by mediating the cross talk between liver and brain during prolonged fasting*. Diabetes, 2014. **63**(12): p. 4064-75.
144. Fon Tacer, K., et al., *Research resource: Comprehensive expression atlas of the fibroblast growth factor system in adult mouse*. Mol Endocrinol, 2010. **24**(10): p. 2050-64.
145. Laeger, T., et al., *FGF21 is an endocrine signal of protein restriction*. J Clin Invest, 2014. **124**(9): p. 3913-22.
146. Mai, K., et al., *Free fatty acids link metabolism and regulation of the insulin-sensitizing fibroblast growth factor-21*. Diabetes, 2009. **58**(7): p. 1532-8.
147. Inagaki, T., et al., *Endocrine regulation of the fasting response by PPARalpha-mediated induction of fibroblast growth factor 21*. Cell Metab, 2007. **5**(6): p. 415-25.
148. Lee, J.H., et al., *The transcription factor cyclic AMP-responsive element-binding protein H regulates triglyceride metabolism*. Nat Med, 2011. **17**(7): p. 812-5.
149. Mai, K., et al., *Physiological modulation of circulating FGF21: relevance of free fatty acids and insulin*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2010. **299**(1): p. E126-30.
150. Pothoff, M.J., et al., *FGF21 induces PGC-1alpha and regulates carbohydrate and fatty acid metabolism during the adaptive starvation response*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009. **106**(26): p. 10853-8.
151. Badman, M.K., et al., *Hepatic fibroblast growth factor 21 is regulated by PPARalpha and is a key mediator of hepatic lipid metabolism in ketotic states*. Cell metabolism, 2007. **5**(6): p. 426-437.
152. Coskun, T., et al., *Fibroblast growth factor 21 corrects obesity in mice*. Endocrinology, 2008. **149**(12): p. 6018-6027.
153. Muise, E.S., et al., *Adipose fibroblast growth factor 21 is up-regulated by peroxisome proliferator-activated receptor gamma and altered metabolic states*. Mol Pharmacol, 2008. **74**(2): p. 403-12.
154. Dutchak, P.A., et al., *Fibroblast growth factor-21 regulates PPARgamma activity and the antidiabetic actions of thiazolidinediones*. Cell, 2012. **148**(3): p. 556-67.
155. Hondares, E., et al., *Thermogenic activation induces FGF21 expression and release in brown adipose tissue*. J Biol Chem, 2011. **286**(15): p. 12983-90.
156. Wenthe, W., et al., *Fibroblast growth factor-21 improves pancreatic beta-cell function and survival by activation of extracellular signal-regulated kinase 1/2 and Akt signaling pathways*. Diabetes, 2006. **55**(9): p. 2470-8.
157. Murphy, M., et al., *Increased responses to the actions of fibroblast growth factor 21 on energy balance and body weight in a seasonal model of adiposity*. Journal of Neuroendocrinology, 2013. **25**(2): p. 180-9.
158. Mai, K., et al., *Relation between fibroblast growth factor-21, adiposity, metabolism, and weight reduction*. Metabolism, 2011. **60**(2): p. 306-11.
159. Zhang, X., et al., *Serum FGF21 levels are increased in obesity and are independently associated with the metabolic syndrome in humans*. Diabetes, 2008. **57**(5): p. 1246-53.
160. Mraz, M., et al., *Serum concentrations and tissue expression of a novel endocrine regulator fibroblast growth factor - 21 in patients with type 2 diabetes and obesity*. Clinical endocrinology, 2009. **71**(3): p. 369-375.
161. Chui, P.C., et al., *Obesity is a fibroblast growth factor 21 (FGF21)-resistant state*. Diabetes, 2010. **59**(11): p. 2781-2789.
162. Chavez, A.O., et al., *Circulating fibroblast growth factor-21 is elevated in impaired glucose tolerance and type 2 diabetes and correlates with muscle and hepatic insulin resistance*. Diabetes Care, 2009. **32**(8): p. 1542-6.
163. Mashili, F.L., et al., *Direct effects of FGF21 on glucose uptake in human skeletal muscle: implications for type 2 diabetes and obesity*. Diabetes Metab Res Rev, 2011. **27**(3): p. 286-97.
164. Gaich, G., et al., *The effects of LY2405319, an FGF21 analog, in obese human subjects with type 2 diabetes*. Cell Metab, 2013. **18**(3): p. 333-40.
165. Miyake, A., et al., *Fgf19 regulated by Hh signaling is required for zebrafish forebrain development*. Dev Biol, 2005. **288**(1): p. 259-75.

166. Inagaki, T., et al., *Fibroblast growth factor 15 functions as an enterohepatic signal to regulate bile acid homeostasis*. *Cell Metab*, 2005. **2**(4): p. 217-25.
167. Potthoff, M.J., S.A. Kliewer, and D.J. Mangelsdorf, *Endocrine fibroblast growth factors 15/19 and 21: from feast to famine*. *Genes Dev*, 2012. **26**(4): p. 312-24.
168. Tomlinson, E., et al., *Transgenic mice expressing human fibroblast growth factor-19 display increased metabolic rate and decreased adiposity*. *Endocrinology*, 2002. **143**(5): p. 1741-7.
169. Fu, L., et al., *Fibroblast growth factor 19 increases metabolic rate and reverses dietary and leptin-deficient diabetes*. *Endocrinology*, 2004. **145**(6): p. 2594-603.
170. Mraz, M., et al., *Serum concentrations of fibroblast growth factor 19 in patients with obesity and type 2 diabetes mellitus: the influence of acute hyperinsulinemia, very-low calorie diet and PPAR-alpha agonist treatment*. *Physiol Res*, 2011. **60**(4): p. 627-36.
171. Gallego-Escuredo, J.M., et al., *Opposite alterations in FGF21 and FGF19 levels and disturbed expression of the receptor machinery for endocrine FGFs in obese patients*. *Int J Obes (Lond)*, 2015. **39**(1): p. 121-9.
172. Gerhard, G.S., et al., *A role for fibroblast growth factor 19 and bile acids in diabetes remission after Roux-en-Y gastric bypass*. *Diabetes Care*, 2013. **36**(7): p. 1859-64.
173. Rosenbaum, M. and R.L. Leibel, *Adaptive thermogenesis in humans*. *Int J Obes (Lond)*, 2010. **34 Suppl 1**: p. S47-55.
174. Flatt, J., *Exaggerated claim about adaptive thermogenesis*. *International journal of obesity (2005)*, 2007. **31**(10): p. 8.
175. Doucet, E., et al., *Evidence for the existence of adaptive thermogenesis during weight loss*. *Br J Nutr*, 2001. **85**(6): p. 715-23.
176. Schwartz, A., et al., *Greater than predicted decrease in resting energy expenditure and weight loss: results from a systematic review*. *Obesity (Silver Spring)*, 2012. **20**(11): p. 2307-10.
177. Bosy-Westphal, A., et al., *Effect of weight loss and regain on adipose tissue distribution, composition of lean mass and resting energy expenditure in young overweight and obese adults*. *Int J Obes (Lond)*, 2013. **37**(10): p. 1371-7.
178. Ahima, R.S., et al., *Distinct physiologic and neuronal responses to decreased leptin and mild hyperleptinemia*. *Endocrinology*, 1999. **140**(11): p. 4923-31.
179. Ahima, R.S., et al., *Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting*. *Nature*, 1996. **382**(6588): p. 250-2.
180. Chan, J.L., et al., *Leptin does not mediate short-term fasting-induced changes in growth hormone pulsatility but increases IGF-I in leptin deficiency states*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008. **93**(7): p. 2819-27.
181. Straznicki, N.E., et al., *Effects of dietary weight loss on sympathetic activity and cardiac risk factors associated with the metabolic syndrome*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005. **90**(11): p. 5998-6005.
182. Rosenbaum, M., et al., *Low dose leptin administration reverses effects of sustained weight-reduction on energy expenditure and circulating concentrations of thyroid hormones*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002. **87**(5): p. 2391-4.
183. Rosenbaum, M., et al., *Leptin reverses weight loss-induced changes in regional neural activity responses to visual food stimuli*. *J Clin Invest*, 2008. **118**(7): p. 2583-91.
184. Weigle, D.S., et al., *Effect of fasting, refeeding, and dietary fat restriction on plasma leptin levels*. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997. **82**(2): p. 561-5.
185. Utsunomiya, K., et al., *Stimulation of catecholamine synthesis in cultured bovine adrenal medullary cells by leptin*. *J Neurochem*, 2001. **76**(3): p. 926-34.
186. Williams, T., et al., *Impaired growth hormone responses to growth hormone-releasing factor in obesity. A pituitary defect reversed with weight reduction*. *N Engl J Med*, 1984. **311**(22): p. 1403-7.
187. Kelijman, M. and L.A. Frohman, *Enhanced growth hormone (GH) responsiveness to GH-releasing hormone after dietary manipulation in obese and nonobese subjects*. *J Clin Endocrinol Metab*, 1988. **66**(3): p. 489-94.
188. Arciero, P.J., et al., *Moderate protein intake improves total and regional body composition and insulin sensitivity in overweight adults*. *Metabolism*, 2008. **57**(6): p. 757-65.
189. Johnstone, A.M., et al., *Influence of short-term dietary weight loss on cortisol secretion and metabolism in obese men*. *European Journal of Endocrinology*, 2004. **150**(2): p. 185-194.
190. Tomiyama, A.J., et al., *Low calorie dieting increases cortisol*. *Psychosomatic medicine*, 2010. **72**(4): p. 357.
191. Ho, J., et al., *Moderate weight loss reduces renin and aldosterone but does not influence basal or stimulated pituitary-adrenal axis function*. *Hormone and metabolic research*, 2007. **39**(09): p. 694-699.
192. Yanovski, J.A., et al., *Differences in corticotropin-releasing hormone-stimulated adrenocorticotropin and cortisol before and after weight loss*. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997. **82**(6): p. 1874-8.
193. Ho, J.T., et al., *Moderate weight loss reduces renin and aldosterone but does not influence basal or stimulated pituitary-adrenal axis function*. *Horm Metab Res*, 2007. **39**(9): p. 694-9.
194. Adam, T.C., M.P. Lejeune, and M.S. Westerterp-Plantenga, *Nutrient-stimulated glucagon-like peptide 1 release after body-weight loss and weight maintenance in human subjects*. *Br J Nutr*, 2006. **95**(1): p. 160-7.
195. Sumithran, P., et al., *Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss*. *N Engl J Med*, 2011. **365**(17): p. 1597-604.
196. Lips, M.A., et al., *Calorie restriction and Roux - en - Y gastric bypass have opposing effects on circulating FGF21 in morbidly obese subjects*. *Clinical endocrinology*, 2014. **81**(6): p. 862-870.

197. Leibel, R.L., *Is obesity due to a heritable difference in 'set point' for adiposity?* West J Med, 1990. **153**(4): p. 429-31.
198. Keesey, R.E. and S.W. Corbett, *Metabolic defense of the body weight set-point.* Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis, 1984. **62**: p. 87-96.
199. Jequier, E. and L. Tappy, *Regulation of body weight in humans.* Physiol Rev, 1999. **79**(2): p. 451-80.
200. Leibel, R., M. Rosenbaum, and J. Hirsch, *Changes in energy expenditure resulting from altered body weight.* The New England journal of medicine, 1995. **332**(10): p. 621-628.
201. DGE, *Richtwerte für die Energiezufuhr aus Kohlenhydraten und Fett - Evidenzbasierte Leitlinie.* Bonn, in *Ernährungs Umschau* 2011. p. 152-154
202. VersorgungsLeitlinie, N., *Therapieplanung bei Typ-2-Diabetes.* 2012.
203. DeFronzo, R.A., J.D. Tobin, and R. Andres, *Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance.* Am J Physiol, 1979. **237**(3): p. E214-23.
204. Stevens, J., et al., *The definition of weight maintenance.* Int J Obes (Lond), 2006. **30**(3): p. 391-9.
205. WHO, *Obesity: preventing and managing the global epidemic.* 2000: World Health Organization.
206. Wilson, P.W., et al., *Prediction of coronary heart disease using risk factor categories.* Circulation, 1998. **97**(18): p. 1837-47.
207. Committee, I.P.A.Q.R., *Guidelines for data processing and analysis of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ).* Retrieved November, 2005. **15**: p. 2010.
208. Matthews, D.R., et al., *Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man.* Diabetologia, 1985. **28**(7): p. 412-9.
209. Mitrakou, A., et al., *Simultaneous assessment of insulin secretion and insulin sensitivity using a hyperglycemia clamp.* J Clin Endocrinol Metab, 1992. **75**(2): p. 379-82.
210. Pekkarinen, T., J. Kaukua, and P. Mustajoki, *Long-term weight maintenance after a 17-week weight loss intervention with or without a one-year maintenance program: a randomized controlled trial.* J Obes, 2015. **2015**: p. 651460.
211. Handjieva-Darlenska, T., et al., *Initial weight loss on an 800-kcal diet as a predictor of weight loss success after 8 weeks: the Diogenes study.* Eur J Clin Nutr, 2010. **64**(9): p. 994-9.
212. Del Rio, G., et al., *Sexual dimorphism of the autonomic nervous system response to weight loss in obese patients.* Int J Obes Relat Metab Disord, 1992. **16**(11): p. 897-903.
213. Svetkey, L.P., et al., *Predictors of long-term weight loss in adults with modest initial weight loss, by sex and race.* Obesity (Silver Spring), 2012. **20**(9): p. 1820-8.
214. Anderson, J.W., et al., *Long-term weight-loss maintenance: a meta-analysis of US studies.* Am J Clin Nutr, 2001. **74**(5): p. 579-84.
215. Anderson, J.W., et al., *Weight loss and long-term follow-up of severely obese individuals treated with an intense behavioral program.* Int J Obes (Lond), 2007. **31**(3): p. 488-93.
216. Exley, M.A., et al., *Interplay between the immune system and adipose tissue in obesity.* Journal of Endocrinology, 2014. **223**(2): p. R41-R48.
217. Rosenbaum, M., et al., *Effects of experimental weight perturbation on skeletal muscle work efficiency in human subjects.* Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2003. **285**(1): p. R183-92.
218. Wing, R.R., *Long-term effects of a lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes mellitus: four-year results of the Look AHEAD trial.* Arch Intern Med, 2010. **170**(17): p. 1566-75.
219. Siri-Tarino, P.W., et al., *Reversal of small, dense LDL subclass phenotype by normalization of adiposity.* Obesity (Silver Spring), 2009. **17**(9): p. 1768-75.
220. Dattilo, A.M. and P.M. Kris-Etherton, *Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis.* Am J Clin Nutr, 1992. **56**(2): p. 320-8.
221. Wadden, T.A., et al., *A two-year randomized trial of obesity treatment in primary care practice.* N Engl J Med, 2011. **365**(21): p. 1969-79.
222. Pagliassotti, M.J., E.C. Gayles, and J.O. Hill, *Fat and energy balance.* Ann N Y Acad Sci, 1997. **827**: p. 431-48.
223. Valtuena, S., J. Salas-Salvado, and P.G. Lorda, *The respiratory quotient as a prognostic factor in weight-loss rebound.* Int J Obes Relat Metab Disord, 1997. **21**(9): p. 811-7.
224. Muller, M.J., et al., *Metabolic adaptation to caloric restriction and subsequent refeeding: the Minnesota Starvation Experiment revisited.* Am J Clin Nutr, 2015. **102**(4): p. 807-19.
225. Moore, L.L., et al., *Weight loss in overweight adults and the long-term risk of hypertension: the Framingham study.* Arch Intern Med, 2005. **165**(11): p. 1298-303.
226. Wing, R.R., et al., *Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes.* Diabetes Care, 2011. **34**(7): p. 1481-6.
227. Woo, J., et al., *Effectiveness of a lifestyle modification programme in weight maintenance in obese subjects after cessation of treatment with Orlistat.* J Eval Clin Pract, 2007. **13**(6): p. 853-9.
228. Dansinger, M.L., et al., *Meta-analysis: the effect of dietary counseling for weight loss.* Annals of internal medicine, 2007. **147**(1): p. 41-50.
229. Del Corral, P., et al., *Dietary adherence during weight loss predicts weight regain.* Obesity (Silver Spring), 2011. **19**(6): p. 1177-81.
230. Panel, N.T.A.C., *Methods for voluntary weight loss and control- Consensus Development Conference, 30 March to 1 April 1992.* Ann Intern Med, 1993. **119**(7 Pt 2): p. 764-70.

231. Nguyen, N., et al., *A review of unmet needs in obesity management*. *Obes Surg*, 2012. **22**(6): p. 956-66.
232. Stalonas, P.M., M.G. Perri, and A.B. Kerzner, *Do behavioral treatments of obesity last? A five-year follow-up investigation*. *Addict Behav*, 1984. **9**(2): p. 175-83.
233. Stunkard, A.J. and S.B. Penick, *Behavior modification in the treatment of obesity. The problem of maintaining weight loss*. *Arch Gen Psychiatry*, 1979. **36**(7): p. 801-6.
234. Foster, G.D., et al., *A randomized trial of a low-carbohydrate diet for obesity*. *N Engl J Med*, 2003. **348**(21): p. 2082-90.
235. Gardner, C.D., et al., *Comparison of the Atkins, Zone, Ornish, and LEARN diets for change in weight and related risk factors among overweight premenopausal women: the A TO Z Weight Loss Study: a randomized trial*. *JAMA*, 2007. **297**(9): p. 969-77.
236. Turk, M.W., et al., *Randomized clinical trials of weight loss maintenance: a review*. *J Cardiovasc Nurs*, 2009. **24**(1): p. 58-80.
237. Fisher, L., et al., *Intention to treat in clinical trials*. 1990.
238. Bouwman, F.G., et al., *The physiologic effects of caloric restriction are reflected in the in vivo adipocyte-enriched proteome of overweight/obese subjects*. *J Proteome Res*, 2009. **8**(12): p. 5532-40.
239. Wadden, T.A., et al., *Effects of a very low calorie diet on weight, thyroid hormones and mood*. *Int J Obes*, 1990. **14**(3): p. 249-58.
240. Tentolouris, N., S. Liatis, and N. Katsilambros, *Sympathetic system activity in obesity and metabolic syndrome*. *Ann N Y Acad Sci*, 2006. **1083**: p. 129-52.
241. Spraul, M., et al., *Reduced sympathetic nervous activity. A potential mechanism predisposing to body weight gain*. *J Clin Invest*, 1993. **92**(4): p. 1730-5.
242. Lagerpusch, M., et al., *Effects of brief perturbations in energy balance on indices of glucose homeostasis in healthy lean men*. *Int J Obes (Lond)*, 2012. **36**(8): p. 1094-101.
243. Svendsen, P.F., et al., *The effect of a very low calorie diet on insulin sensitivity, beta cell function, insulin clearance, incretin hormone secretion, androgen levels and body composition in obese young women*. *Scand J Clin Lab Invest*, 2012. **72**(5): p. 410-9.
244. Verdich, C., et al., *The role of postprandial releases of insulin and incretin hormones in meal-induced satiety--effect of obesity and weight reduction*. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2001. **25**(8): p. 1206-14.
245. Clements, R.H., et al., *Hormonal changes after Roux-en Y gastric bypass for morbid obesity and the control of type-II diabetes mellitus*. *Am Surg*, 2004. **70**(1): p. 1-4; discussion 4-5.
246. Flatt, P.R., *Effective surgical treatment of obesity may be mediated by ablation of the lipogenic gut hormone gastric inhibitory polypeptide (GIP): evidence and clinical opportunity for development of new obesity-diabetes drugs?* *Diab Vasc Dis Res*, 2007. **4**(2): p. 151-3.
247. Belobrajdic, D.P., et al., *Moderate energy restriction-induced weight loss affects circulating IGF levels independent of dietary composition*. *Eur J Endocrinol*, 2010. **162**(6): p. 1075-82.
248. Espelund, U., et al., *Pro- and mature IGF-II during diet-induced weight loss in obese subjects*. *Eur J Endocrinol*, 2005. **153**(6): p. 861-9.
249. Rasmussen, M.H., et al., *Lack of stimulation of 24-hour growth hormone release by hypocaloric diet in obesity*. *J Clin Endocrinol Metab*, 1995. **80**(3): p. 796-801.
250. Galli, G., et al., *Serum insulin-like growth factor-1 concentrations are reduced in severely obese women and raise after weight loss induced by laparoscopic adjustable gastric banding*. *Obes Surg*, 2012. **22**(8): p. 1276-80.
251. Frystyk, J., et al., *Free insulin-like growth factors in human obesity*. *Metabolism*, 1995. **44**(10 Suppl 4): p. 37-44.
252. Tomiyama, A.J., et al., *Low calorie dieting increases cortisol*. *Psychosom Med*, 2010. **72**(4): p. 357-64.
253. Rask, E., et al., *Cortisol metabolism after weight loss: associations with 11 beta-HSD type 1 and markers of obesity in women*. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2013. **78**(5): p. 700-5.
254. Andrew, R., D.I. Phillips, and B.R. Walker, *Obesity and gender influence cortisol secretion and metabolism in man*. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998. **83**(5): p. 1806-9.
255. Bobbert, T., et al., *Fibroblast growth factor 21 predicts the metabolic syndrome and type 2 diabetes in Caucasians*. *Diabetes Care*, 2013. **36**(1): p. 145-9.
256. Lips, M.A., et al., *Calorie restriction and Roux-en-Y gastric bypass have opposing effects on circulating FGF21 in morbidly obese subjects*. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2014. **81**(6): p. 862-70.
257. Sramkova, V., et al., *Comparison of Early (2 Days) and Later (28 Days) Response of Adipose Tissue to Very Low-Calorie Diet in Obese Women*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016. **101**(12): p. 5021-5029.
258. Mráz, M., et al., *Serum Concentrations of Fibroblast Growth Factor 19 in Patients With Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus: the Influence of Acute Hyperinsulinemia, Very-Low Calorie Diet and PPAR-[alpha] Agonist Treatment*. *Physiological Research*, 2011. **60**(4): p. 627.
259. Barutcuoglu, B., et al., *Fibroblast growth factor-19 levels in type 2 diabetic patients with metabolic syndrome*. *Annals of Clinical & Laboratory Science*, 2011. **41**(4): p. 390-396.
260. Stejskal, D., et al., *Fibroblast growth factor - 19: Development, analytical characterization and clinical evaluation of a new ELISA test*. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*, 2008. **68**(6): p. 501-507.
261. Williams, T.D., *Individual variation in endocrine systems: moving beyond the 'tyranny of the Golden Mean'*. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2008. **363**(1497): p. 1687-98.

262. Rosenbaum, M., et al., *Effects of weight change on plasma leptin concentrations and energy expenditure*. J Clin Endocrinol Metab, 1997. **82**(11): p. 3647-54.
263. Kozłowska, L. and D. Rosołowska-Huszcz, *Leptin, thyrotropin, and thyroid hormones in obese/overweight women before and after two levels of energy deficit*. Endocrine, 2004. **24**(2): p. 147-53.
264. Naslund, E., et al., *Associations of leptin, insulin resistance and thyroid function with long-term weight loss in dieting obese men*. J Intern Med, 2000. **248**(4): p. 299-308.
265. Nindl, B.C., et al., *Overnight responses of the circulating IGF-I system after acute, heavy-resistance exercise*. J Appl Physiol (1985), 2001. **90**(4): p. 1319-26.
266. Johnstone, A.M., et al., *Influence of short-term dietary weight loss on cortisol secretion and metabolism in obese men*. Eur J Endocrinol, 2004. **150**(2): p. 185-94.
267. Wong, M.H., et al., *Caloric restriction induces changes in insulin and body weight measurements that are inversely associated with subsequent weight regain*. PLoS One, 2012. **7**(8): p. e42858.
268. Wang, X., et al., *Weight regain is related to decreases in physical activity during weight loss*. Med Sci Sports Exerc, 2008. **40**(10): p. 1781-8.
269. Crujeiras, A.B., et al., *Weight regain after a diet-induced loss is predicted by higher baseline leptin and lower ghrelin plasma levels*. J Clin Endocrinol Metab, 2010. **95**(11): p. 5037-44.
270. Wang, P., et al., *Blood profile of proteins and steroid hormones predicts weight change after weight loss with interactions of dietary protein level and glycemic index*. PLoS One, 2011. **6**(2): p. e16773.
271. Schulz, M., et al., *Food groups as predictors for short-term weight changes in men and women of the EPIC-Potsdam cohort*. J Nutr, 2002. **132**(6): p. 1335-40.
272. Menozzi, R., et al., *Resting metabolic rate, fat-free mass and catecholamine excretion during weight loss in female obese patients*. Br J Nutr, 2000. **84**(4): p. 515-20.
273. Duncan, R.E., et al., *Regulation of lipolysis in adipocytes*. Annu Rev Nutr, 2007. **27**: p. 79-101.
274. Seidell, J.C., et al., *Fasting respiratory exchange ratio and resting metabolic rate as predictors of weight gain: the Baltimore Longitudinal Study on Aging*. Int J Obes Relat Metab Disord, 1992. **16**(9): p. 667-74.
275. Marra, M., et al., *Fasting respiratory quotient as a predictor of weight changes in non-obese women*. Int J Obes Relat Metab Disord, 1998. **22**(6): p. 601-3.
276. Jensen, M.D., et al., *Lipolysis during fasting. Decreased suppression by insulin and increased stimulation by epinephrine*. J Clin Invest, 1987. **79**(1): p. 207-13.
277. Kahlhofer, J., et al., *Carbohydrate intake and glycemic index affect substrate oxidation during a controlled weight cycle in healthy men*. Eur J Clin Nutr, 2014.
278. MacLean, P.S., et al., *Metabolic adjustments with the development, treatment, and recurrence of obesity in obesity-prone rats*. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2004. **287**(2): p. R288-97.
279. Lofgren, P., et al., *Prospective and controlled studies of the actions of insulin and catecholamine in fat cells of obese women following weight reduction*. Diabetologia, 2005. **48**(11): p. 2334-42.
280. Heinze, E., *Veränderungen der Insulinsensitivität und-resistenz, in Adipositas bei Kindern und Jugendlichen*. 2005, Springer. p. 159-163.
281. Wang, Q., et al., *Brown adipose tissue in humans is activated by elevated plasma catecholamines levels and is inversely related to central obesity*. PLoS One, 2011. **6**(6): p. e21006.
282. van Marken Lichtenbelt, W.D., et al., *Cold-activated brown adipose tissue in healthy men*. N Engl J Med, 2009. **360**(15): p. 1500-8.
283. Wadden, T.A. and A.J. Stunkard, *Controlled trial of very low calorie diet, behavior therapy, and their combination in the treatment of obesity*. J Consult Clin Psychol, 1986. **54**(4): p. 482-8.
284. Astrup, A. and S. Rossner, *Lessons from obesity management programmes: greater initial weight loss improves long-term maintenance*. Obes Rev, 2000. **1**(1): p. 17-9.
285. Purcell, K., et al., *The effect of rate of weight loss on long-term weight management: a randomised controlled trial*. Lancet Diabetes Endocrinol, 2014. **2**(12): p. 954-62.
286. Mutch, D.M., et al., *A distinct adipose tissue gene expression response to caloric restriction predicts 6-mo weight maintenance in obese subjects*. Am J Clin Nutr, 2011. **94**(6): p. 1399-409.
287. Schwartz, M.W., et al., *Reduced insulin secretion: an independent predictor of body weight gain*. J Clin Endocrinol Metab, 1995. **80**(5): p. 1571-6.
288. Weygandt, M., et al., *Impulse control in the dorsolateral prefrontal cortex counteracts post-diet weight regain in obesity*. Neuroimage, 2015. **109**: p. 318-27.
289. Brachs, M., et al., *ANP system activity predicts variability of fat mass reduction and insulin sensitivity during weight loss*. Metabolism, 2016. **65**(6): p. 935-43.

7 Anhang

Tabelle 7.1: Ablaufplan des Gewichtsreduktionskurses.

Woche	
0	Erstes Treffen, Ausgabe der Optifast®-Portionen, Besprechung des Kursverlaufes
1	Blutabnahme, Ausgabe der Optifast®-Portionen, 90 min. Ernährungsschulung, 30 min. Aquafitness
2	Blutabnahme, Ausgabe der Optifast®-Portionen, 90 min. Ernährungsschulung, 30 min. Aquafitness
3	Blutabnahme, Ausgabe der Optifast®-Portionen, 90 min. Ernährungsschulung, 30 min. Aquafitness
4	Blutabnahme, Ausgabe der Optifast®-Portionen, 90 min. Ernährungsschulung, 30 min. Aquafitness
5	Ausgabe der Optifast®-Portionen, 90 min. Gruppentreffen mit der Psychologin, 30 min. Aquafitness
6	Blutabnahme, Ausgabe der Optifast®-Portionen, 90 min. Ernährungsschulung, 30 min. Aquafitness
7	Ausgabe der Optifast®-Portionen, 90 min. Gruppentreffen mit der Psychologin, 30 min. Aquafitness
8	90 min. Ernährungsschulung, 30 min. Aquafitness
9	90 min. Gruppentreffen mit der Psychologin, 30 min. Aquafitness
10	90 min. Ernährungsschulung, 30 min. Aquafitness
11	90 min. Gruppentreffen mit der Psychologin, 30 min. Aquafitness
12	Abschlussgespräch, Besprechung der Randomisierungsergebnisse, 30 min. Aquafitness

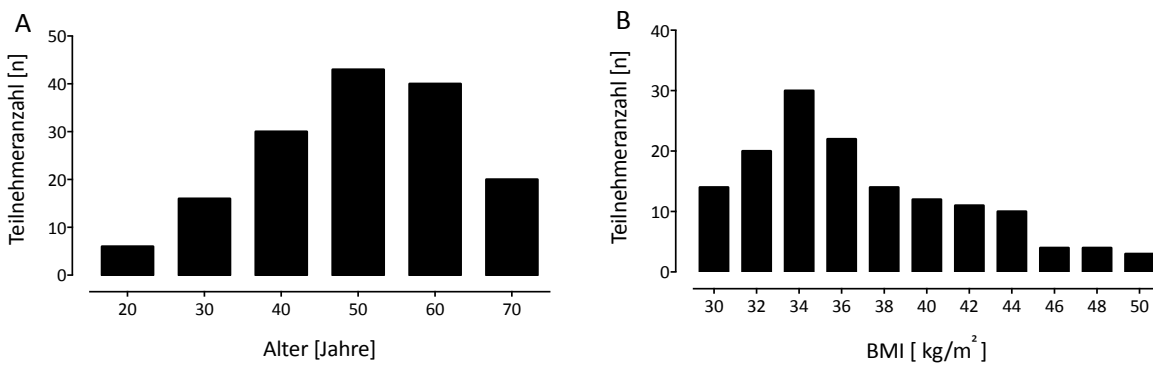


Abbildung 7.1: Darstellung der Häufigkeitsverteilung des Alters (A) und des BMI vor Gewichtsreduktion (B) der 156 Teilnehmer der Gewichtsreduktionsphase.

Tabelle 7.2: Charakteristika der Studienabbrecher über die Studienphase.Die Daten angegeben als Anzahl n (% der Gesamtanzahl) oder MW \pm SD. *= p<0,05.

Parameter	n	Studienabbrecher	n	Studienteilnehmer
Alter, a	31	45,1 \pm 12,9	112	52,0 \pm 12,1*
Frauen, n (%)	31	25 (81)	112	87 (78)
Postmenopausale Frauen, n (%)	25	11 (79)	87	47 (54)
Anthropometrie				
T-3 BMI (kg*m ⁻²)	31	41,3 \pm 7,8	112	36,3 \pm 5,1*
T0 BMI (kg*m ⁻²)	31	36,3 \pm 7,3	112	31,7 \pm 4,8*
T-3 Systole (mmHg)	31	125,3 \pm 14,2	112	130,3 \pm 13,6
T-3 Diastole (mmHg)	31	78,0 \pm 11,3	112	81,5 \pm 10,5
T0 Systole (mmHg)	31	118,2 \pm 17,6	112	119,5 \pm 12,4
T0 Diastole (mmHg)	31	73,9 \pm 10,6	112	75,2 \pm 9,3
Relativer Gewichtsverlust _{TOT-3} (%)	31	-12,2 \pm 3,4	112	-12,7 \pm 3,8
Relativer Optifast®-Konsum (%)	31	79,5 \pm 17,6	112	84,7 \pm 11,9
Relative Teilnahme am Gewichtsreduktionskurs (%)	31	82,5 \pm 24,8	112	86,5 \pm 19,9

Tabelle 7.3: Korrelation der BMI-Abnahme mit der Veränderung der hormonellen Parameter.

Δ Parameter _{TOT-3} [%]	n	r (Δ BMI _{TOT-3} [%])	p-Wert
Schilddrüsenhormone			
Δ TSH	143	0,197	0,017
Δ fT3	140	0,098	0,249
Δ fT4	139	-0,126	0,139
Wachstumshormonachse			
Δ IGF-1 SDS (absolut)	142	0,002	0,980
HHN-Achse			
Δ 24h Urin-Cortisol	139	-0,039	0,650
Inkretine			
Δ Nüchtern GIP	143	0,074	0,377
Δ iAUC GIP (pM/L)	139	-0,220	0,009
Δ Nüchtern GLP-1	141	0,113	0,184
Δ iAUC GLP-1 (pM/L)	121	-0,226	0,013
Sympathische Aktivität			
Δ 24h Urin-Metanephrin	126	-0,12	0,181
Δ 24h Urin-Normetanephrin	126	0,117	0,194
Glukosestoffwechsel			
Δ Insulin	142	0,249	0,003
Leptin			
Δ Leptin	138	0,613	<0,001
Δ Leptin/Gesamtfettmasse	115	0,513	<0,001

Tabelle 7.4: Geschätzte Randmittel für den BMI im Studienverlauf berechnet für die Behandlungsgruppen.
 Randmittel berechnet mit einer *covariance pattern model*-Analyse unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht und BMI vor Gewichtsreduktion. Angabe des MW und des 95 % Konfidenzintervalls. * $p < 0,05$, *covariance pattern model*.

		n	Kontrolle			Intervention			Differenz Kontrolle vs. Intervention			
			BMI	95% CI		BMI	95% CI		Effekt	95% CI		p-Wert
ITT	T0	143	32,9	32,6	33,2	32,5	32,1	32,8	0,4	-0,06	0,83	0,094
	T12		33,9	33,3	34,4	32,6*	31,7	33,4	1,3	0,31	2,27	0,010*
	T18		34,4	33,9	35,0	33,7	32,9	34,6	0,7	-0,31	1,68	0,177
PP	T0	112	31,5	31,1	32,0	31,3	31,0	31,7	0,2	-0,32	0,72	0,445
	T12		32,8	31,9	33,6	31,4*	30,7	32,2	1,3	0,19	2,44	0,022*
	T18		33,5	32,7	34,4	32,8	32,0	33,5	0,7	-0,39	1,87	0,196

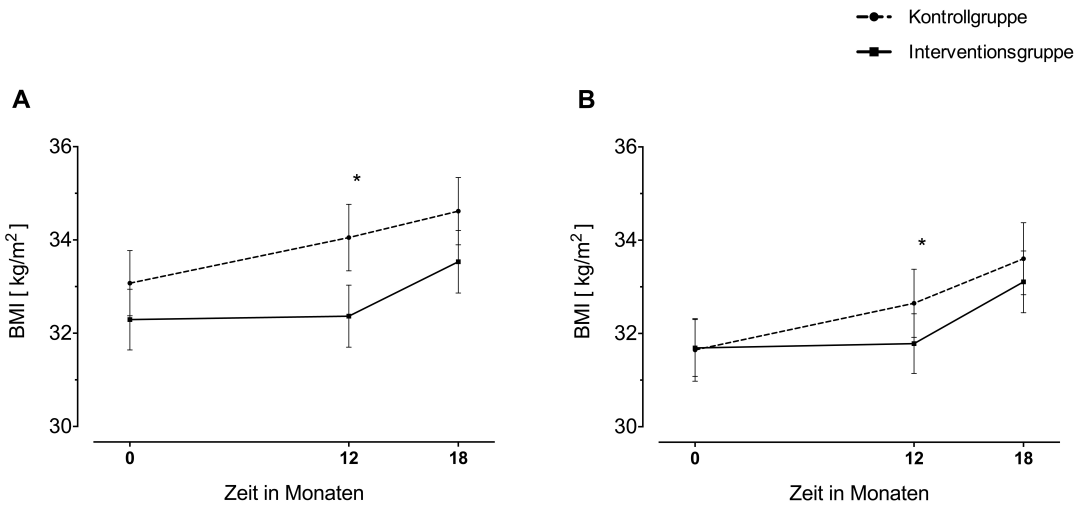


Abbildung 7.2: Darstellung des absoluten BMI (BMI±SEM) zu den unterschiedlichen Studienzeitpunkten bei Interventionsteilnehmern und Kontrollteilnehmern.

A: ITT-Analyse (n=143) B: PP-Analyse (n=112), T0 - nach der Gewichtsreduktion, T12 - nach der Behandlungsphase, T18 - nach der Nachbeobachtungsphase, *=Kontrolle vs. Intervention $p < 0,05$, *covariance pattern model*-Analyse adjustiert auf Alter, Geschlecht, Randomisierung und BMI vor Gewichtsreduktion.

Tabelle 7.5: Geschätzte hormonelle Randmittel (Estimates) zu allen Messzeitpunkten getrennt nach Behandlungsgruppen.
 Parameter angegeben als MW±95 % CI. P-Werte wurden berechnet mit *covariance pattern model-Analyse* unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht und Randomisierung.

Parameter	Kontrollgruppe						Interventionsgruppe						p-Wert vs. T-3				
	T-3		T0		T18		T12		T0		T12		T18		T0	T12	T18
	MW	95 % CI	MW	95 % CI	MW	95 % CI	MW	95 % CI	MW	95 % CI	MW	95 % CI	MW	95 % CI			
Schilddrüsenhormonachse																	
TSH (mU/l)	1,71	(1,46-1,95)	1,49	(1,26-1,72)	1,73	(1,49-1,98)	1,74	(1,46-2,02)	1,73	(1,49-1,98)	1,64	(1,36-1,91)	1,72	(1,48-1,95)	<0,001	0,854	0,477
fT3 (ng/l)	2,87	(2,79-2,95)	2,66	(2,58-2,74)	3,09	(2,98-3,21)	2,98	(2,87-3,08)	3,09	(2,98-3,21)	2,81	(2,73-2,89)	2,92	(2,82-3,02)	<0,001	<0,01	<0,001
fT4 (ng/l)	13,87	(13,33-14,42)	11,91	(11,46-12,36)	12,38	(11,85-12,91)	12,88	(12,34-13,42)	12,38	(11,85-12,91)	13,56	(13,01-14,11)	12,38	(11,87-12,88)	<0,001	<0,001	<0,001
Wachstumshormonachse																	
IGF-1 SDS	-0,85	(-1,23-0,47)	-0,02	(-0,4-0,36)	0,55	(0,26-0,84)	0,33	(-0,02-0,69)	0,16	(-0,22-0,54)	-0,41	(-0,79-0,03)	0,68	(0,34-1,02)	<0,001	<0,001	<0,001
Hypophysen- Nebennierenachse																	
24h Urin-Cortisol (nmol/d)	139,80	(124,8-154,8)	141,60	(125-158,2)	161,40	(134,7-188,1)	161,40	(134,7-188,1)	146,50	(129,7-163,2)	130,40	(115,9-144,9)	177,30	(153,5-201,1)	0,218	<0,001	<0,001
Inkretine																	
Nüchtern GIP (pM)	9,24	(7,86-10,61)	7,14	(6,16-8,11)	9,84	(8,03-11,65)	8,14	(6,99-9,29)	6,40	(5,43-7,37)	9,32	(7,95-10,68)	7,11	(6-8,21)	<0,001	<0,01	0,672
iAUC GIP (pM/min)	5807,00	(5243-6371)	6086,00	(5580-6591)	6172,00	(5462-6883)	5761,00	(5223-6299)	6482,00	(5984-6981)	5977,00	(5414-6540)	5690,00	(5166-6213)	<0,05	0,259	0,547
Nüchtern GLP-1 (pM)	15,71	(13,23-18,19)	13,69	(11,28-16,09)	15,14	(12,32-17,96)	15,47	(12,87-18,07)	12,35	(9,97-14,74)	14,89	(12,44-17,35)	12,21	(9,7-14,72)	<0,01	0,175	0,449
iAUC GLP-1 (pM/min)	915,00	(604-1226)	1494,00	(1095-1893)	1145,00	(769-1522)	1184,00	(757-1612)	1853,00	(1462-2245)	823,00	(520-1126)	1339,00	(928-1750)	<0,001	<0,01	0,153
Sympathische Aktivität																	
24h Urin-Metanephrin (nmol/d)	509,10	(454,1-564,1)	505,70	(452-556,2)	611,10	(519-703,2)	611,10	(519-703,2)	547,60	(497,8-597,4)	545,70	(491,8-599,5)	577,20	(491,3-663,1)	0,972	<0,01	<0,001
24h Urin-Normetanephrin (nmol/d)	1937,00	(1764-2111)	1638,00	(1498-1778)	1905,00	(1692-2118)	1905,00	(1692-2118)	1489,00	(1351-1627)	1826,00	(1656-1995)	1684,00	(1484-1883)	<0,001	0,151	<0,001
Glukosestoffwechsel																	
Insulin (mU/l)	12,43	(9,99-14,87)	7,97	(6,94-9)	10,25	(8,53-11,96)	9,15	(7,82-10,48)	6,80	(5,78-7,82)	12,57	(10,14-15)	7,64	(6,38-8,91)	<0,001	<0,001	<0,001
Leptin																	
Leptin (µg/l)	41,94	(35,89-47,98)	19,19	(15,44-22,94)	35,98	(30,28-41,68)	35,94	(30,57-41,3)	16,59	(12,89-20,3)	42,78	(36,82-48,74)	32,02	(26,88-37,16)	<0,001	<0,001	<0,001

Tabelle 7.6: Geschätzte hormonelle Randmittel (Estimates) zu allen Messzeitpunkten getrennt nach Behandlungsgruppen.
 Parameter angegeben als MW±95 % CI. P-Werte wurden berechnet mit *covariance pattern model*-Analyse unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht, Randomisierung und BMI zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt.

Parameter	Kontrollgruppe						Interventionsgruppe						p-Wert vs. T-3						
	T-3			T18			T-3			T12			T18			T0	T12	T18	
	MW	95 % CI	MW	95 % CI	MW	95 % CI	MW	95 % CI	MW	95 % CI	MW	95 % CI	MW	95 % CI					
Schilddrüsenhormonachse																			
TSH (mU/l)	1,59	(1,34-1,84)	1,53	(1,30-1,76)	1,73	(1,46-2,01)	1,72	(1,47-1,97)	1,55	(1,3-1,79)	1,48	(1,25-1,71)	1,69	(1,42-1,96)	1,73	(1,50-1,97)	0,3939	0,0649	<0,05
FT3 (ng/l)	2,85	(2,76-2,93)	2,67	(2,59-2,75)	2,98	(2,87-3,08)	3,09	(2,98-3,20)	2,79	(2,71-2,87)	2,76	(2,68-2,84)	2,93	(2,83-3,03)	3,01	(2,91-3,12)	<0,01	<0,01	<0,001
FT4 (ng/l)	13,98	(13,41-14,54)	11,88	(11,42-12,33)	12,87	(12,33-13,41)	12,39	(11,86-12,92)	13,65	(13,09-14,20)	11,78	(11,32-12,24)	12,33	(11,82-12,83)	12,17	(11,67-12,66)	<0,001	<0,001	<0,001
Wachstumshormonachse																			
IGF-1 SDS	-0,71	(-1,09--0,33)	-0,07	(-0,45-0,31)	0,31	(-0,05-0,67)	0,56	(0,27-0,85)	-0,29	(-0,67-0,09)	0,07	(-0,31-0,45)	0,6	(0,25-0,95)	0,81	(0,53-1,09)	<0,001	<0,001	<0,001
Hypophysen- Nebennierenachse																			
24h Urin-Cortisol (nmol/d)	141,30	(125,5-157,1)	141,10	(124,3-157,8)	161,30	(134,7-188,0)	161,30	(134,7-188,0)	131,60	(116,5-146,6)	145,60	(128,7-162,7)	176,60	(152,8-200,4)	176,60	(152,8-200,4)	0,3859	<0,001	<0,001
Inkretine																			
Nüchtern GIP (pM)	8,79	(7,38-10,20)	7,23	(6,26-8,21)	8,43	(6,99-9,26)	9,74	(7,93-11,56)	8,95	(7,56-10,34)	6,62	(5,64-7,60)	7,29	(6,19-8,40)	9,32	(7,65-10,99)	<0,001	<0,05	0,3242
iAUC GIP (pM/min)	5984,00	(5404-6564)	6043,00	(5542-6545)	5767,00	(5232-6302)	6233,00	(5523-6943)	6118,00	(5547-6690)	6390,00	(5890-6890)	5611,00	(5086-6136)	5833,00	(5159-6507)	0,3753	<0,05	0,9269
Nüchtern GLP-1 (pM)	14,33	(11,81-16,85)	14,05	(11,63-16,48)	15,6	(13,01-18,18)	14,93	(12,14-17,71)	13,77	(11,31-16,23)	13,13	(10,70-15,56)	12,97	(10,45-15,48)	14,09	(11,50-16,68)	0,6371	0,8378	0,6685
iAUC GLP-1 (pM/min)	997,00	(669-1326)	1472,00	(1074-1871)	1188,00	(759-1617)	1165,00	(786-1544)	887,00	(573-1202)	1811,00	(1417-2205)	1300,00	(884-1715)	935,00	(580-1291)	<0,001	<0,05	0,4073
Sympathische Aktivität																			
24h Urin-Metanephrin (nmol/d)	527,10	(470,8-583,4)	501,60	(450,8-552,4)	613,50	(522,5-704,5)	613,50	(522,5-704,5)	560,30	(505,8-614,8)	537,50	(486,9-588,2)	569,20	(484,0-654,3)	569,20	(484,0-654,3)	0,3011	0,0765	
24h Urin-Normetanephrin (nmol/d)	1842,00	(1659-2017)	1668,00	(1531-1804)	1898,00	(1694-2102)	1898,00	(1694-2102)	1750,00	(1582-1919)	1551,00	(1414-1688)	1737,00	(1545-1930)	1737,00	(1545-1930)	<0,01	0,7411	
Glukosestoffwechsel																			
Insulin (mU/l)	11,16	(8,85-13,46)	8,43	(7,52-9,33)	9,29	(8,10-10,49)	10,09	(8,53-11,65)	11,57	(9,28-13,86)	7,64	(6,73-8,55)	8,39	(7,24-9,54)	9,8	(8,36-11,25)	<0,001	<0,001	0,0584
Leptin																			
Leptin (µg/l)	32,93	(28,35-37,50)	20,62	(18,56-22,69)	34,43	(32,12-37,75)	32,92	(25,07-36,77)	35,3	(30,82-39,78)	20,27	(18,19-22,34)	34,72	(31,54-37,89)	37,63	(34,03-41,23)	<0,001	0,7421	0,4153

8 Summary

Although it is known that obesity is associated with a variety of serious conditions, there is no consensus regarding the optimal therapy for severely obese people. Unfortunately the majority of conventional weight loss therapies often fail long term and diet-induced weight loss is accompanied by several physiological changes and neuroendocrine responses that encourage weight regain. These changes include alterations in energy expenditure, substrate metabolism, and hormone pathways that are involved in appetite control and may persist over a prolonged period of time. The present research addresses the question whether the hormonal counter-regulation can be modified by a behavioral weight maintenance intervention (diet, exercise, behavioral treatment) and whether such an intervention strategy could support long-term body weight maintenance. Moreover, this thesis focused on the potential predictive role of several hormonal circuits on long-term weight control. In the present study the influence of a twelve-month, weight-stabilizing lifestyle intervention on long-term weight maintenance across 18 months was assessed in a randomized controlled trial. 156 subjects participated in the weight reduction program. 143 subjects reduced their body weight by at least 8% of baseline (inclusion criterion) and were randomized to the maintenance trial. 112 female and 31 male participants were examined. Weight regain after 18 months (T18), defined as changes of BMI between randomization (T0) and T18, was the primary outcome of the trial. The evaluation of endocrine parameters involved in energy homeostasis was a pre-defined secondary outcome. Mean BMI was reduced by $4.67 \pm 1.47 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ ($12.6 \pm 3.7 \%$) during the initial weight loss period. The multimodal lifestyle intervention improved the weight maintenance after weight loss compared to control ($\Delta \text{BMI}_{T12T0} +3.7 \pm 6.3 \%$ vs. $+1.0 \pm 8.9 \%$; $p < 0.05$). However, this effect did not persist in the 6-month follow up ($\Delta \text{BMI}_{T18T12} 2.3 \pm 3.0 \%$ vs. $4.2 \pm 3.7 \%$) and no BMI difference was observed at T18 (intervention vs. control: 33.52 ± 5.71 vs. $34.62 \pm 6.08 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ ($p = 0.17$)).

Furthermore, the initial weight loss induced partially persisting hormonal changes of IGF-1, fT3, fT4, Leptin and Insulin. Changes of sympathetic nervous activity, TSH, GLP-1 and GIP were almost reversed within 18 months.

The variability of weight regain at T18 was considerable, but comparable in both groups. Numerous hormonal alterations were found after weight loss. However, exclusively metanephrine excretion independently predicted regain BMI (standardized beta = -0.365 , $r^2 = 0.134$; $p < 0.01$), while all other hormonal circuits analysed here had no predictive power. The 12-month lifestyle intervention did not modify any of these endocrine circuits. In addition, FGF19 and FGF21, as new hormonal factors, were examined for their change after weight reduction and assessed for their predictive value on weight gain across 18 months. It was shown that weight loss resulted in a

reduction of FGF21 values ($p < 0.001$), but caused no change of the FGF19 concentration. In addition, no association for the two parameters with prolonged body weight change was detected. In conclusion, a 12-months multimodal lifestyle intervention regarding weight loss maintenance demonstrated a substantial benefit only as long as the subsequent maintenance intervention was performed. However, the hormonal response was not additionally affected by this intervention.

9 Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die Arbeit selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet habe. Die Arbeit wurde bisher an keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Potsdam, den _____

Verena Leupelt

10 Lebenslauf und Publikationen

Diese Seite enthält persönliche Daten und ist aus diesem Grund nicht Bestandteil der Veröffentlichung.

PUBLIKATIONEN**1. Effects of a combined dietary, exercise and behavioral intervention and sympathetic system on body weight maintenance after intended weight loss: Results of a randomized controlled trial.**

Mai K, Brachs M, **Leupelt V**, Jumpertz-von Schwarzenberg R, Maurer L, Grüters-Kieslich A, Ernert A, Bobbert T, Krude H, Spranger J.

Metabolism. 2018 Jun;83:60-67. doi: 10.1016/j.metabol.2018.01.003. Epub 2018 Jan 31

2. ANP system activity predicts variability of fat mass reduction and insulin sensitivity during weight loss.

Brachs M, Wiegand S, Leupelt V, Ernert A, Kintscher U, Jumpertz von Schwarzenberg R, Decker AM, Bobbert T, Hübner N, Chen W, Krude H, Spranger J, Mai K.

Metabolism. 2016 Jun;65(6):935-43. doi: 10.1016/j.metabol.2016.03.013. Epub 2016 Apr 7.

3. Weight Loss Partially Restores Glucose-Driven Betatrophin Response in Humans.

Maurer L, Brachs S, Decker AM, Brachs M, Leupelt V, Jumpertz von Schwarzenberg R, Ernert A, Bobbert T, Krude H, Spranger J, Mai K. J

Clin Endocrinol Metab. 2016 Nov;101(11):4014-4020. Epub 2016 Jul 26.

4. Impulse control in the dorsolateral prefrontal cortex counteracts post-diet weight regain in obesity.

Weygandt M, Mai K, Dommes E, Ritter K, Leupelt V, Spranger J, Haynes JD.

Neuroimage. 2015 Apr 1;109:318-27. doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.12.073. Epub 2015 Jan 7.

5. The role of neural impulse control mechanisms for dietary success in obesity.

Weygandt M, Mai K, Dommes E, Leupelt V, Hackmack K, Kahnt T, Rothemund Y, Spranger J, Haynes JD.

Neuroimage. 2013 Dec;83:669-78. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.07.028. Epub 2013 Jul 16.

11 Danksagung

Zuerst möchte ich gerne meinem Doktorvater Prof. Dr. Joachim Spranger für die Vergabe des interessanten Themas, für die Möglichkeit an einer klinischen Studie zu promovieren und diese mit zu organisieren und für die Unterstützung und seinen Zuspruch bei der Anfertigung dieser Arbeit danken.

Des Weiteren danke ich PD. Dr. Knut Mai besonders für die wissenschaftliche Betreuung dieser Arbeit, für seine Hilfe und auch oftmals spontane Unterstützung bei der Durchführung der Studie.

Ebenso wichtig für mich war die durchweg produktive Zusammenarbeit mit den Kollegen aus der Ambulanz. Ganz besonderer Dank gilt hier den beiden Studienschwestern Kristin Simon und Birgit Maie, die mit ihrem Engagement, ihrer Energie und dem Humor die vielen Stunden der Studiendurchführung positiv beeinflusst haben.

Ich danke den Kollegen, die über diese intensive Zeit der Promotion Freunde geworden sind.

Zudem will ich nicht unerwähnt lassen, das ohne das Interesse, dem Mut und dem Vertrauen der Probanden, die ich über die fünf Jahre begleiten durfte, die Studie und diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Mein tiefster Dank gilt meiner Familie.