

Aus der Medizinischen Klinik für Endokrinologie und  
Stoffwechselmedizin  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Analyse von Körperzusammensetzung und Grundumsatz  
postmenopausaler Frauen unter Gewichtsreduktion;  
Vergleichende Betrachtung von BIA und ADP

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Josephine Bredow

aus Cottbus

Datum der Promotion: 05.03.2021

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>I. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis</b>	<b>III</b>
<b>II. Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>IV</b>
<b>Zusammenfassung</b>	<b>VII</b>
<b>Abstract</b>	<b>IX</b>
<b>1. Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Aktuelle Relevanz der Thematik</b>	<b>1</b>
1.1.1 Prävalenz	1
1.1.2 Gesundheitliche und ökonomische Folgen	1
<b>1.2 Derzeitige Therapieoptionen zur Behandlung von Adipositas und deren Konsequenzen</b>	<b>3</b>
1.2.1 Konservative Therapie	3
1.2.2 Medikamentöse Therapie	4
1.2.3 Chirurgische Therapie	7
1.2.4 Auswirkungen einer Gewichtsreduktion und weiterer Therapiebedarf	8
<b>1.3 Regulation des Körpergewichts</b>	<b>10</b>
<b>1.4 Der Energiebedarf des Menschen</b>	<b>13</b>
1.4.1 Analyse des Ruheenergieumsatzes und der postprandialen Thermogenese	16
1.4.2 Bestimmung des Leistungsumsatzes	18
1.4.3 Weitere Methoden der Analyse des Energieverbrauchs	19
<b>1.5 Körperzusammensetzung des Menschen und Bestimmungsmethoden</b>	<b>19</b>
1.5.1 Bioelektrische Impedanzanalyse	23
1.5.2 Air Displacement Plethysmographie	27
<b>1.6 Zielstellung der Arbeit</b>	<b>30</b>
<b>2. Material und Methoden</b>	<b>32</b>
<b>2.1 Studiendesign</b>	<b>32</b>
2.1.1 Beschreibung des zeitlichen Verlaufs der Studie	32
2.1.2 Rekrutierung der Probanden inklusive Ein- und Ausschlusskriterien	33
2.1.3 Randomisierungsprocedere	35
2.1.4 Methode der Gewichtsreduktion und Gewichtsstabilisierung	35
2.1.5 Phänotypisierungszeitpunkte	36
<b>2.2 Untersuchungsmethoden und Datenerhebung</b>	<b>38</b>
<b>2.2.1 Anthropometrie</b>	<b>38</b>
2.2.2 Bioelektrische Impedanzanalyse	38
2.2.3 Air Displacement Plethysmographie	41

2.2.4 Indirekte Kalorimetrie	42
2.2.5 Blutentnahmen und Laboranalysen	44
<b>2.3 Statistische Auswertung</b>	<b>45</b>
2.3.1 Primäre und sekundäre Endpunkte	46
2.3.2 Methodenvergleich	47
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>48</b>
<b>3.1 Basale Charakterisierung der Kohorte</b>	<b>48</b>
3.1.1 Anthropometrische Daten und Körperzusammensetzung	49
3.1.2 Laborchemische Parameter	50
3.1.3 Energiemetabolismus	52
<b>3.2 Effekte der Studienintervention</b>	<b>52</b>
3.2.1 Primärer Endpunkt: BMI	52
3.2.2 Sekundäre Endpunkte	53
3.2.2.1 Effekte auf die Körperzusammensetzung	53
3.2.2.2 Effekte auf den Ruheenergieumsatz und Substratumsatz	55
3.2.2.2.1 Effekte auf den Ruheenergieumsatz	55
3.2.2.2.2. Effekte auf die REE/FFM-Ratio	56
3.2.2.2.3 Effekte auf den RQ	57
3.2.2.2.4. Effekte auf die postprandiale Thermogenese	58
<b>3.3 Methodenvergleich: ADP und BIA</b>	<b>59</b>
3.3.1 Evaluation der Körperzusammensetzung mittels Bioelektrischer Impedanzanalyse	59
3.3.2 Vergleich der beiden Messmethoden der Körperzusammensetzung	61
3.3.3 Effekte der verwendeten Methode auf die Datenanalyse	65
<b>4. Diskussion</b>	<b>66</b>
<b>4.1 Verlauf des BMIs beider Behandlungsgruppen</b>	<b>66</b>
<b>4.2 Veränderung der Körperzusammensetzung im Studienverlauf</b>	<b>68</b>
<b>4.3 Einfluss der Intervention auf den Energiestoffwechsel und den Substratverbrauch</b>	<b>71</b>
4.3.1 Veränderungen der REE und der REE/FFM-Ratio	71
4.3.2 Veränderungen der ppTh	78
4.3.3 Veränderungen des respiratorischen Quotienten	81
<b>4.4 Vergleich von BIA und ADP als Messmethoden der Körperzusammensetzung</b>	<b>81</b>
4.4.1 Basaler Vergleich	82
4.4.2 Vergleich während der Interventionsphase	85
<b>4.3 Stärken und Limitationen der Studie</b>	<b>89</b>
<b>5. Literaturverzeichnis</b>	<b>91</b>
<b>Eidesstattliche Versicherung</b>	<b>109</b>
<b>Lebenslauf</b>	<b>110</b>
<b>Danksagung</b>	<b>111</b>

## I. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

<b>Tabelle 1.1:</b> Definition des metabolischen Syndroms nach AHA/NHLBI und IDF (adaptiert nach (DAG e.V., 2014)).....	2
<b>Tabelle 2.1:</b> Ein- und Ausschlusskriterien der Studienteilnahme (eigene Darstellung) .....	34
<b>Tabelle 3.1:</b> Basale anthropometrische Daten der beiden Randomisierungsgruppen .....	50
<b>Tabelle 3.2:</b> Parameter des basalen Lipidstoffwechsels der beiden Randomisierungsgruppen .....	50
<b>Tabelle 3.3:</b> Parameter des basalen Glukosestoffwechsels der beiden Randomisierungsgruppen .....	51
<b>Tabelle 3.4:</b> Weitere basale laborchemische Parameter der beiden Randomisierungsgruppen .....	51
<b>Tabelle 3.5:</b> Parameter des Energiestoffwechsels der beiden Randomisierungsgruppen zu Studienbeginn.....	52
<b>Tabelle 3.6:</b> Entwicklung des BMIs (altersadjustierte geschätzte Randmittel) in der Kontroll- und Interventionsgruppe im Verlauf von M0 zu M3 und M4 .....	53
<b>Tabelle 3.7:</b> Entwicklung der Körperzusammensetzung (altersadjustierte geschätzte Randmittel) in der Kontroll- und Interventionsgruppe im Verlauf von M0 zu M3 zu M4 .....	54
<b>Tabelle 3.8:</b> Entwicklung des Energiemetabolismus (altersadjustierte geschätzte Randmittel) in der Kontroll- und Interventionsgruppe Im Verlauf von M0 zu M3 und M4 .....	59
<b>Tabelle 3.9:</b> Entwicklung der Körperzusammensetzung (altersadjustierte geschätzte Randmittel), gemessen mit BIA, in der Kontroll- und Interventionsgruppe im Verlauf von M0 zu M3 und M4.....	60
<b>Tabelle 3.10:</b> Entwicklung der REE/FFM-Ratio bezogen auf die Messung mit BIA (altersadjustierte geschätzte Randmittel) in der Kontroll- und Interventionsgruppe im Verlauf von M0 zu M3 und M4 .....	65
<b>Abbildung 1.1:</b> Regulation der Nahrungsaufnahme (Biesalski, Grimm and Nowitzki-Grimm, 2017) .....	11
<b>Abbildung 1.2:</b> Schematische Darstellung der Zusammensetzung des Gesamtenergieverbrauchs (eigene Darstellung, adaptiert nach Hills, Mokhtar and Byrne, 2014)).....	14
<b>Abbildung 1.3:</b> Schematische Darstellung der indirekten Kalorimetrie als Haubensystem (Müller, 2007) .....	17
<b>Abbildung 1.4:</b> Bestimmung des PAL anhand der durchschnittlichen körperlichen Aktivität im Alltag (Biesalski, Grimm and Nowitzki-Grimm, 2017).....	19
<b>Abbildung 1.5:</b> Darstellung der Level der Körperzusammensetzung nach Wang et al. (Wang, Pierson and Heymsfield, 1992) .....	20
<b>Abbildung 1.6:</b> Schematische Darstellung eines ADP-Geräts (Dempster and Aitkens, 1995) .....	28
<b>Abbildung 2.1:</b> Schematische Darstellung des zeitlichen Studienablaufs (eigene Darstellung).....	33
<b>Abbildung 2.2:</b> Schematische Darstellung des Ablaufs der einzelnen Untersuchungstage zu M0, M3 und M4 (eigene Darstellung).....	37
<b>Abbildung 2.3:</b> Platzierung der Hautklebelektroden an Händen und Füßen (Medical Healthcare GmbH a).....	39

<b>Abbildung 2.4:</b> Anordnung der Schaltkreise bei der 4 Segment-Messung (Medical Healthcare GmbH b).....	40
<b>Abbildung 2.5:</b> Verteilung des BMIs der Interventionsgruppe zum Studienbeginn M0 (eigene Darstellung) .....	46
<b>Abbildung 3.1:</b> Flow-Chart-Diagramm der Studie (eigene Darstellung) .....	49
<b>Abbildung 3.2:</b> Entwicklung des BMIs (gemessene Werte) in der Kontroll- und Interventionsgruppe im Verlauf von M0 zu M3 zu M4 (eigene Darstellung) .....	53
<b>Abbildung 3.3:</b> Entwicklung der Körperzusammensetzung (gemessene Werte) in der Kontroll- und Interventionsgruppe im Verlauf von M0 zu M3 und M4 (eigene Darstellung).....	55
<b>Abbildung 3.4:</b> Entwicklung des REE (gemessene Werte) in der Kontroll- und Interventionsgruppe im Verlauf von M0 zu M3 und M4 (eigene Darstellung) ....	56
<b>Abbildung 3.5:</b> Entwicklung der REE/FFM-Ratio (gemessene Werte) in der Kontroll- und Interventionsgruppe im Verlauf von M0 zu M3 und M4 (eigene Darstellung) .....	57
<b>Abbildung 3.6:</b> Entwicklung der ppTh (gemessene Werte) in der Kontroll- und Interventionsgruppe im Verlauf von M0 zu M3 und M4 (eigene Darstellung) ....	58
<b>Abbildungen 3.7-3.9:</b> Bland-Altman-Diagramme für die FM in Kilogramm zu den Zeitpunkten M0, M3 und M4 (eigene Darstellung).....	62
<b>Abbildungen 3.10-3.12:</b> Bland-Altman-Diagramme für die FFM in Kilogramm zu den Zeitpunkten M0, M3 und M4.....	64

## II. Abkürzungsverzeichnis

A	Querschnitt
ADP	Air-Displacement-Plethysmographie
AEE	Activity Energy Expenditure
AgRP	Agouti-related peptide
AHA	American Heart Association
ARC	Nucleus arcuatus
AT	Adaptive Thermogenesis
ATP	Adenosintriphosphat
BAT	Braunes Fettgewebe
BCM	Body cell mass
BIA	Bioelektrische Impedanzanalyse
BMI	Body-Mass-Index
CART	Cocaine- and amphetamine-regulated transcript
CGRP	Calcium gene-related peptide
CKK	Cholezystokinin
CO <sub>2</sub>	Kohlenstoffdioxid

CT	Computertomographie
DEXA	Dual-Röntgen-Absorptiometrie
DGEM	Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin
EAT	Exercise-activity Thermogenesis
ECRC	Experimental and Clinical Research Center
EE	Energy Expenditure
ECW	Extrazelluläre Masse
EZW	Extrazelluläres Körperwasser
FeCO <sub>2</sub>	Kohlenstoffdioxidgehalt der Ausatemluft
FM	Fettmasse
FFM	Fettfreie Masse
GKK	Ganzkörperkalium
GLP-1	Glucagon-like Peptide 1
HbA1c	Glykosiliertes Hämoglobin
IDF	International Diabetes Federation
ITT	Intention-to-treat
IZW	Intrazelluläres Körperwasser
kcal	Kilokalorien
L	Länge
LBM	Lean Body Mass (= Fettfreie Masse)
LCD	Low calorie diet
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
N	Stickstoff
NEAT	Non-Exercise-Activity Thermogenesis
NEFA	Not Esterified Fatty Acids
NHLBI	National Heart, Lung and Blood Institute
NPY	Neuropeptid Y
O <sub>2</sub>	Sauerstoff
OXM	Oxyntomodulin
PAL	Physical Activity Level
POMC	Proopiomelanocortin
ppTh	Postprandiale Thermogenese
PW	Phasenwinkel
PYY	Peptid YY

REE	Resting Energy Expenditure
REE <sub>adj</sub>	An FFM adjustierte Resting Energy Expenditure
REE/FFM-Ratio	Resting Energy Expenditure pro Kilogramm fettfreie Masse
RQ	Respiratorischer Quotient
Rz	Resistanz
SNS	Sympathisches Nervensystem
TBW	Total body water
TDEE	Total daily energy expenditure
TEF	Thermic Effect of Feeding (= postprandiale Thermogenese)
TSH	Thyreotropin
VLCD	Very-low calorie diet
VTG	Lungenvolumen
Xc	Reaktanz
Z	Elektrischer Widerstand
ZNS	Zentrales Nervensystem
4C	Vier-Kompartiment

## Zusammenfassung

**Einleitung:** In dieser Arbeit wurden im Rahmen einer kontrollierten, randomisierten Studie die Auswirkungen einer Gewichtsreduktion auf den Body-Mass-Index (BMI), die Körperzusammensetzung und den Energieverbrauch übergewichtiger, postmenopausaler Frauen untersucht.

**Methoden:** Es wurden 80 Probanden in Kontroll- (n=40) und Interventionsgruppe (n=40) randomisiert. Die Probanden der Interventionsgruppe durchliefen eine zwölfwöchige Gewichtsreduktionsphase mit anschließender vierwöchigen Gewichtsstabilisierungsphase. Zu Beginn der Studie, sowie nach drei und vier Monaten, wurden BMI, Körperzusammensetzung, Ruheenergieumsatz (REE) und postprandiale Thermogenese (ppTh) bestimmt. Die Erfassung der Körperzusammensetzung erfolgte neben der primären Methode der Air-Displacement-Plethysmographie (ADP) auch mittels Bioelektrischer-Impedanzanalyse (BIA).

**Ergebnisse:** In der Interventionsgruppe zeigte sich nach drei Monaten eine signifikante Reduktion des BMIs ( $-4,7 \pm 0,2 \text{ kg/m}^2$ ;  $p = 3,486 \times 10^{-29}$ ), der Fettmasse (FM) ( $-11,0 \pm 0,5 \text{ kg}$ ;  $p = 3,413 \times 10^{-28}$ ) und der fettfreien Masse (FFM) ( $-1,4 \pm 0,3 \text{ kg}$ ;  $p = 0,000007$ ). Diese Veränderungen waren signifikant unterschiedlich vom Verlauf in der Kontrollgruppe, bei der sich während des Studienzeitraums keine signifikanten Veränderungen von Körpermasse und Körperzusammensetzung zeigten. Während der Gewichtsstabilisierungsphase kam es in der Interventionsgruppe zu einer weiteren signifikanten Veränderung der Körperzusammensetzung (FM  $-1,0 \pm 0,3 \text{ kg}$ ;  $p=0,035$ ). Weiterhin zeigte sich in der Interventionsgruppe während der Gewichtsreduktion ein Abfall des REE ( $-144,6 \pm 26,8 \text{ kcal/d}$ ;  $p = 0,000002$ ) und des Ruheenergieumsatzes pro FFM (REE/FFM-Ratio) ( $-2,1 \pm 0,6 \text{ kcal/d/kg}$ ;  $p=0,001$ ). Ebenso kam es zu einer Verringerung der ppTh nach Gewichtsabnahme ( $-4,2 \pm 0,5 \%$ ;  $p = 8,9524 \times 10^{-10}$ ). Während der Gewichtsstabilisierungsphase war in der Interventionsgruppe ein signifikanter Wiederanstieg der ppTh zu beobachten ( $+2,1 \pm 0,5 \%$ ;  $p=0,001$ ). Auch in der Kontrollgruppe kam es nach drei Monaten zu einer signifikanten ppTh-Reduktion ( $-2,2 \pm 0,7 \%$ ;  $p=0,006$ ).



**Diskussion:** Die durchgeführte Gewichtsintervention erzielte bezüglich BMI und Körperzusammensetzung die geplanten Effekte. Die Reduktion von REE und REE/FFM-Ratio bestätigen den Einfluss einer Kalorienrestriktion und Gewichtsabnahme auf den Energiehaushalt. Somit könnte die reduzierte REE/FFM-Ratio wesentlich zum häufig ausbleibenden Langzeiterfolg von Gewichtsreduktionsinterventionen beitragen. Dabei scheint die Veränderung der REE/FFM-Ratio vor allem durch die Veränderung des Körpergewichtes und nicht durch die negative Energiebilanz per se getrieben zu werden. Zudem scheint die Phase der negativen Energierestriktion einen Effekt auf die ppTh zu haben. Prinzipiell konnte im Vergleich eine gute Korrelation von BIA und ADP gefunden werden. Jedoch wurde unter Gewichtsreduktion mit BIA eine stärkere FFM-Reduktion gemessen, was dazu führte, dass Veränderungen der REE/FFM-Ratio mit BIA nicht detektierbar waren. Die BIA scheint daher für Analysen der Körperzusammensetzung unter Gewichtsreduktion nur bedingt geeignet zu sein.

## Abstract

**Objectives:** The aim of this work was to analyse the impact of weight reduction in postmenopausal women on BMI, body composition and energy expenditure, in the process comparing BIA and ADP for measuring body composition.

**Methods:** We performed a weight-loss intervention study over three months with a following four weeks weight maintenance period. Subjects were 80 women (control group n=40; intervention group n=40). To achieve a weight loss of eight percent, the participants of the intervention group went on a formula diet with a daily caloric intake of 800. After three months, the caloric intake was increased on an isocaloric level. We measured BMI, body composition and energy expenditure before the intervention (M0) and after three (M3) and four months (M4). Body composition was measured with BIA and ADP. To evaluate energy expenditure, we measured REE, REE/LBM-Ratio and TEF.

**Results:** Using mixed-linear-models we saw a significant decrease in BMI of  $-4,7 \pm 0,2$  kg/m<sup>2</sup> ( $p = 3,486 \times 10^{-29}$ ) in the intervention group at M3. FM and LBM decreased significantly ( $-11,0 \pm 0,5$  kg;  $p = 3,413 \times 10^{-28}$ ;  $-1,4 \pm 0,3$  kg;  $p = 0,000007$ ). During weight maintenance BMI and LBM remained unchanged, whereas FM further decreased ( $-1,0 \pm 0,3$  kg;  $p=0,035$ ). REE and REE/LBM-Ratio of the intervention group decreased significantly during weight reduction ( $-144,6 \pm 26,8$  kcal/d;  $p = 0,000002$ ;  $-2,1 \pm 0,6$  kcal/d/kg;  $p=0,001$ ) without further change during weight maintenance. TEF showed a significant decrease at M3 ( $-4,2 \pm 0,5$  %;  $p = 8,9524 \times 10^{-10}$ ) with a following significant increase at M4 ( $+2,1 \pm 0,5$  %;  $p=0,001$ ) in the intervention group. The control group showed a significant decrease of TEF at M3 ( $-2,2 \pm 0,7$  %;  $p=0,006$ ). Comparing BIA and ADP showed a good general correlation. During weight reduction BIA slightly overestimated LBM-loss in the intervention group.

**Conclusions:** The intervention led to the intended weight reduction and changes in body composition in the intervention group. The reduction of FM during weight maintenance is a new finding, which should be evaluated in further studies. The changes in REE and REE/LBM-Ratio confirm the connection between caloric restriction, weight loss and energy balance and may have an important impact on long-

term weight maintenance. TEF seems to decrease during negative energy balance but needs further investigation to confirm the findings of this study. For measuring body composition during times of weight changes ADP seems to exceed BIA.

## **1. Einleitung**

### **1.1 Aktuelle Relevanz der Thematik**

#### **1.1.1 Prävalenz**

Adipositas ist eine Erkrankung der Wohlstandsgesellschaft, deren Prävalenz in Industrienationen weltweit innerhalb der letzten Jahre stetig zugenommen hat (WHO, 2000). Definiert ist Adipositas dabei als eine über das normale Maß hinausgehende Vermehrung des Fettgewebes. Zur Einteilung in unterschiedliche Schweregrade dient dabei der BMI, der errechnet wird aus Körpergewicht in Kilogramm, geteilt durch das Quadrat der Körpergröße in Meter. Ab einem BMI von  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$  besteht laut WHO-Definition Übergewicht und bei einem BMI  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  eine manifeste Adipositas (WHO, 2000). Mittlerweile gilt circa ein Drittel der erwachsenen Bevölkerung in Industrieländern als übergewichtig, circa sieben Prozent als adipös (Biesalski, Grimm and Nowitzki-Grimm, 2017).

In Deutschland kam es in den letzten Jahrzehnten zu einem stetigen Anstieg der Adipositasprävalenz. Laut Mikrozensus des statistischen Bundesamtes waren zuletzt 15,2% der Frauen und 17% der Männer adipös. Der Anteil übergewichtiger Personen ist besonders bei den Frauen angestiegen und lag zuletzt bei 36,4%, wohingegen der Anteil übergewichtiger Männer in den letzten Jahren relativ stabil bei 44% lag (Statistisches Bundesamt, 2017).

#### **1.1.2 Gesundheitliche und ökonomische Folgen**

Aufgrund der hohen Prävalenz und den Begleit- und Folgeerkrankungen von Übergewicht und Adipositas stellt dies für Gesellschaft und Gesundheitssystem eine große Herausforderung dar. Allein in Deutschland werden die jährlichen Ausgaben für Adipositas und damit assoziierten Erkrankungen auf 15 Milliarden Euro geschätzt (Knoll and Hauner, 2008).

Die häufigsten assoziierten Erkrankungen werden unter dem Begriff „metabolisches Syndrom“ zusammengefasst. Neben der stammbetonten Adipositas zählen dazu die arterielle Hypertonie, eine Störung des Fettstoffwechsels sowie ein gestörter Glukosestoffwechsel (Alberti, Zimmet and Shaw, 2006).

Dabei ist neben der Schweregradeinteilung der Adipositas anhand des BMIs auch das Fettverteilungsmuster zu beachten. Die stammbetonte Adipositas ist dabei mit einem deutlich höheren kardiovaskulären Risiko assoziiert als die gluteal-femorale Adipositas

(Després, Lemieux and Prud'homme, 2001). Ursächlich ist das auf eine erhöhte hormonelle Aktivität des viszeralen Fettgewebes zurückzuführen (Canoy *et al.*, 2007). Daher ist neben der Berechnung des BMIs auch die Taillenumfangsmessung wichtig in der Risikoeinschätzung und wird in der Definition des metabolischen Syndroms beachtet (Lean, Han Ts Fau - Morrison and Morrison, 1995). Aktuell wird zur Diagnosestellung des metabolischen Syndroms besonders die Definition von der American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute (AHA/NHLBI) und der International Diabetes Federation (IDF) benutzt. Diese sind in Tabelle 1.1 wiedergegeben.

**Tabelle 1.1:** Definition des metabolischen Syndroms nach AHA/NHLBI und IDF (adaptiert nach (DAG e.V., 2014))

Kriterien	AHA/NHLBI ≥ 3 Kriterien erfüllt	IDF erhöhter Taillenumfang + ≥ 2 weitere Kriterien
Taillenumfang	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ &gt;102 cm (Männer)</li> <li>▪ &gt;88 cm (Frauen)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ erhöht, entsprechend populationsspezifischer Werte</li> </ul>
Triglyceride	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ≥150 mg/dl</li> <li>oder</li> <li>▪ Lipidsenker</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ≥150 mg/dl</li> </ul>
HDL-Cholesterin	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ &lt;40 mg/dl (Männer)</li> <li>▪ &lt;50 mg/dl (Frauen)</li> <li>oder</li> <li>▪ medikamentöse Behandlung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ &lt;40 mg/dl (Männer)</li> <li>▪ &lt;50 mg/dl (Frauen)</li> </ul>
Blutdruck	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ systolisch ≥130 mmHg</li> <li>oder</li> <li>▪ diastolisch ≥85 mmHg</li> <li>oder</li> <li>▪ antihypertensive Therapie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ systolisch ≥130 mmHg</li> <li>oder</li> <li>▪ diastolisch ≥85 mmHg</li> </ul>
Nüchternblutzucker	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ≥100 mg/dl</li> <li>oder</li> <li>▪ Antidiabetika</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ≥100 mg/dl</li> <li>oder</li> <li>▪ Diabetes mellitus Typ 2</li> </ul>

Personen mit metabolischem Syndrom haben ein stark erhöhtes kardiovaskuläres Risiko mit daraus resultierender Erhöhung des Gesamtmortalitätsrisikos (Berrington de Gonzalez *et al.*, 2010; Mellbin, Anselmino and Rydén, 2010). Ebenso ist das Risiko für die Entwicklung eines manifesten Diabetes mellitus Typ 2 stark erhöht (Paulweber *et al.*, 2010). Neben dem Symptom-Komplex des metabolischen Syndroms gibt es eine Reihe weiterer Krankheitsbilder, die bei übergewichtigen und adipösen Personen

gehäuft auftreten. Adipositas gilt als Risikofaktor für die Entstehung bestimmter Krebserkrankungen. Dazu zählen das Mamma- und Endometriumkarzinom bei Frauen, sowie das Kolon-, Pankreas-, Nierenzell-, Ösophagus- und Gallenblasenkarzinom bei beiden Geschlechtern. Außerdem treten häufiger Gelenkbeschwerden im Sinne von Gonarthrose und Koxarthrose auf, sowie Rückenschmerzen und Gicht. Ebenso erhöht ist das Risiko für die Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit, einer Fettleber, eines Schlaf-Apnoe-Syndroms und einer Refluxösophagitis. Bei Frauen treten in der Schwangerschaft häufiger Fetopathien auf (WHO, 2000). Eine wichtige Rolle für die Betroffenen spielt auch der psychosoziale Aspekt. Stigmatisierung und soziale Ausgrenzung können gravierende psychische Folgen haben, von denen Depressionen, Angsterkrankungen und somatische Störungen die häufigsten sind (Baumeister and Härter, 2007; Puhl and Heuer, 2009; Sikorski *et al.*, 2011). Aufgrund der erheblichen Konsequenzen dieses Krankheitsbildes bedarf es einer ursächlichen Therapie, deren Ziel die Gewichtsreduktion und dauerhafte Gewichtsnormalisierung ist.

## **1.2 Derzeitige Therapieoptionen zur Behandlung von Adipositas und deren Konsequenzen**

Derzeit existieren mehrere Therapieoptionen: die konservative Methode, die medikamentöse Therapie, sowie die bariatrische Chirurgie. Grundsätzlich gilt eine Empfehlung zur therapeutischen Behandlung von Adipositas ab einem BMI  $\geq 30\text{kg/m}^2$  und bei Übergewicht ab einem BMI  $\geq 25\text{kg/m}^2$ , wenn gleichzeitig Adipositas-assoziierte Begleiterkrankungen vorliegen, eine abdominale Adipositas vorliegt oder die Betroffenen unter einem hohen Leidensdruck stehen (DAG e.V., 2014).

### **1.2.1 Konservative Therapie**

Als Erstlinientherapie zur Gewichtsreduktion wird eine Lebensstiländerung empfohlen. Eine Kombination aus Ernährungsumstellung, körperlicher Bewegung und Verhaltenstherapie zeigte hierbei die dauerhaftesten Erfolge (Avenell *et al.*, 2004; Norris *et al.*, 2004). Zunächst wird ein moderater Gewichtsverlust von  $> 5\%$  bei einem BMI  $\geq 25\text{kg/m}^2$ , beziehungsweise  $> 10\%$  bei einem BMI  $\geq 35\text{kg/m}^2$  angestrebt, da dies oberhalb der normalen Gewichtsschwankungen liegt und zu einem positiven Einfluss auf Lebensqualität und Begleiterkrankungen führt (Mitchell *et al.*, 2011). Die Diät wird dabei auf den Patienten abgestimmt. In großen randomisierten Studien konnte

langfristig kein Unterschied zwischen verschiedenen Diätformen bezüglich Gewichtsverlust oder Minimierung von Risikofaktoren festgestellt werden, sodass die Zusammensetzung der Makronährstoffe nicht von Relevanz zu sein scheint (Sacks *et al.*, 2009). Um das Gewicht zu reduzieren, wird ein Kaloriendefizit von 500 kcal/d empfohlen. Neuere Daten legen nahe, dass eine besonders starke Gewichtsreduktion in der initialen Phase wahrscheinlich von größerem Vorteil ist (Beauchamp, 2013; Gregg *et al.*, 2016). Zum Gewichtsmanagement wird anschließend an die Phase der Gewichtsreduktion eine Phase der Gewichtsstabilisierung empfohlen. Zwar konnte in mehreren Übersichtsarbeiten nachgewiesen werden, dass eine Weiterbetreuung nach Gewichtsreduktion zu einem langfristigeren Gewichtserhalt führt oder sogar zu einem weiteren Gewichtsverlust (Middleton, Patidar and Perri, 2012). Allerdings hält der Effekt in der Regel nur so lange an, wie die Intervention durchgeführt wird. In einer kürzlich veröffentlichten Studie aus unserer Arbeitsgruppe konnte nachgewiesen werden, dass eine erfolgreiche Gewichtsstabilisierung über 12 Monate nach einer Gewichtsreduktion nach Beendigung der Gewichtserhaltungsintervention keinen weiteren wesentlichen Vorteil hinsichtlich des langfristigen Gewichtserhaltes bietet (Mai *et al.*, 2018; Mai *et al.*, 2019). So kam es in der Erhaltungsgruppe nach Beendigung der 12-monatigen Erhaltungstherapie zu einer überproportional starken Wiedezunahme des Körpergewichts, sodass nach weiteren sechs Monaten kein Unterschied zur Kontrollgruppe bestand, die keine Gewichtserhaltungsintervention nach der Gewichtsabnahme erhalten hatte. Die Lebensstilveränderung als Therapie zur Gewichtsreduktion ist grundsätzlich als Methode der ersten Wahl zu betrachten. Es gibt kaum Kontraindikationen, außer bei Vorliegen konsumierender Erkrankungen oder einer bestehenden Schwangerschaft. Eine weitere mögliche Einschränkung ist eine Adipositas per magna, da die betroffenen Patienten unter Umständen nicht mehr zu einer körperlichen Bewegung im Sinne eines moderaten Trainings in der Lage sind. Ansonsten ist die konservative Adipositasstherapie eine risikoarme und gut verträgliche Methode zur Gewichtsreduktion. Die Entwicklung von Strategien zum längerfristigen Erhalt der erreichten Gewichtsreduktion ist hier jedoch noch ein ungelöstes Problem.

### **1.2.2 Medikamentöse Therapie**

Führt eine alleinige Änderung des Lebensstils nicht zu der gewünschten Gewichtsreduktion, können Patienten mit einem BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> und solche mit einem

BMI  $\geq 28\text{kg/m}^2$  und Adipositas-assoziierten Komorbiditäten eine medikamentöse Begleittherapie erhalten (DAG e.V., 2014).

Entscheidend dafür ist das Gewichtsverhalten in den letzten sechs Monaten unter konservativer Therapie. Es existieren verschiedene Medikamentengruppen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen. Bis auf den Lipasehemmer Orlistat wirken alle Medikamente regulierend auf Hunger- und Sättigungsgefühl und führen somit zu einer geringeren Kalorienaufnahme (Gadde, 2014). Orlistat hingegen führt zu einer reduzierten Fettabsorption im Magen und proximalen Dünndarm, wodurch es neben der Gewichtsreduktion auch zu reduzierten Serumcholesterolspiegeln kommt (McNeely and Benfield, 1998). In einer Meta-Analyse klinischer Studien zeigte sich jedoch nur ein moderater additiver Effekt von Orlistat gegenüber Placebo-Präparaten in Bezug auf das Körpergewicht (2,12 kg mehr Gewichtsverlust), sowie das Serumcholesterol und die Triglyceride (Sahebkar *et al.*, 2017). Bezüglich einer erneuten Gewichtszunahme gab es in der Langzeittherapie keinen Vorteil von Orlistat (Padwal, Li and Lau, 2004). Zudem sprechen nicht alle Patienten auf die Therapie mit dem Lipasehemmer an. Aufgrund der starken interindividuellen Unterschiede wird empfohlen, nach vier Wochen eine Therapiekontrolle durchzuführen und diese bei ausbleibendem Erfolg (mindestens 2 Kilogramm Gewichtsverlust in diesem Zeitraum) nicht fortzuführen (DAG e.V., 2014). Eine weitere Medikamentengruppe bilden die GLP-1-Mimetika. Diese können bei adipösen Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2, der unter Metformin keine ausreichende Stabilisierung des Blutzuckers zeigt, eingesetzt werden. Zudem ist die Therapie auch bei adipösen Patienten ohne einen Diabetes mellitus Typ 2 möglich in Form von Saxenda®. In dieser Patientengruppe führte im Rahmen einer klinischen Studie die Therapie mit Liraglutid zu einem signifikant stärkeren Gewichtsverlust gegenüber der Kontrollgruppe (Davies *et al.*, 2015). Eingesetzt werden kann dieses Medikament bei Patienten mit einem BMI  $\geq 30\text{kg/m}^2$  oder bei einem BMI  $\geq 27\text{kg/m}^2$ , wenn zusätzlich mindestens eine Adipositas-assoziierte Komorbidität vorliegt (Iepsen, Torekov and Holst, 2015; EMA, 2015). Die Therapie wird begleitend zu einer hypokalorischen Diät in Kombination mit vermehrter körperlicher Bewegung durchgeführt. Häufige unerwünschte Nebenwirkungen sind gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö (Bettge *et al.*, 2017). Außerdem kann es aufgrund der subkutanen Applikation zu lokalen Reaktionen an der Injektionsstelle kommen (Filippatos, Panagiotopoulou and Elisaf, 2014). Weitere Medikamentengruppen sind der selektive 5-HT<sub>2C</sub>-Agonist Lorcaserin und das



Kombinationspräparat Phentermin/Topiramate. In einer jüngst publizierten Placebo-kontrollierten Studie konnte nach drei Jahren eine signifikante Gewichtsreduktion durch Lorcaserin in Patienten mit und ohne Diabetes festgestellt werden (Bohula *et al.*, 2018). Als häufige Nebenwirkungen waren dabei Schwindel, Kopfschmerzen, Übelkeit und Atemwegsinfektionen zu beobachten (Aronne *et al.*, 2014; Greenway *et al.*, 2016). Phentermin/Topiramate konnte gegenüber einem Placebo-Präparat zu einem deutlich höheren Gewichtsverlust führen (7,8-9,8% vs. 1,2%) (Gadde *et al.*, 2011). Am häufigsten werden neurologische Nebenwirkungen, wie Parästhesien, Schwindel und Schlaflosigkeit, sowie Mundtrockenheit und Verstopfungen beschrieben (Garvey *et al.*, 2012). Beide Präparate, Lorcaserin und Phentermin/Topiramate, sind allerdings in Europa derzeit nicht zugelassen (Kakkar and Dahiya, 2015). Auch ein Off-Label-Use anderer Medikamentengruppen wird zur Behandlung der Adipositas nicht empfohlen (DAG e.V., 2014). Seit Anfang 2018 ist in Deutschland unter dem Namen Mysimba® die Wirkstoffkombination Bupropion/Naltrexon zugelassen. In den USA wird das Medikament bereits seit mehreren Jahren eingesetzt und zeigte in Studien eine gute Wirksamkeit (Greig and Keating, 2015; Kakkar and Dahiya, 2015). Häufig beobachtete Nebenwirkungen bei der medikamentösen Adipositas-Therapie mit Mysimba® sind Mundtrockenheit, Diarrhöen und Verstopfungen. Für Patienten mit Vorerkrankungen wie schwerer Nieren- oder Leberinsuffizienz ist das Medikament nicht geeignet (BMJ Journals, 2017). In den aktuellen Leitlinien zur Behandlung von Adipositas findet das Medikament derzeit keine Erwähnung (DAG e.V., 2014). Wie beschrieben, sind alle Medikamentengruppen nur in Kombination mit dem Basisprogramm des Gewichtsmanagements anzuwenden, bestehend aus einer hypokalorischen Diät und vermehrter körperlicher Bewegung. Abhängig von Begleiterkrankungen und dem Nebenwirkungsprofil der jeweiligen Medikamente sind nicht alle Wirkstoffe für jeden Patienten geeignet. Oft fehlen Erfahrungen in der Langzeittherapie oder es zeigte sich eine reduzierte Wirksamkeit der Medikamente mit steigender Anwendungsdauer, die zu einer erneuten Gewichtszunahme führte. Auch nach Absetzen der Medikation sind erneute Gewichtszunahmen häufig (Gadde, 2014). Jedoch kann eine medikamentöse Therapie als unterstützende Maßnahme zur Behandlung der Adipositas zu einem schnelleren und größeren Gewichtsverlust führen und dabei helfen, diesen zu erhalten.

### 1.2.3 Chirurgische Therapie

Die bariatrische Chirurgie hat in den letzten Jahren starken Zulauf erfahren. Ein chirurgischer Eingriff wird empfohlen, wenn eine ausgeprägte Adipositas vorliegt, eine vorherige konservative Therapie erfolglos war und ein Fortführen dieser voraussichtlich nicht zu dem gewünschten Gewichtsverlust führen würde (DAG e.V., 2014). Dabei gilt eine Adipositas Grad II mit einem BMI  $\geq 40 \text{ kg/m}^2$  als Indikation. Liegen gleichzeitig schwere Komorbiditäten vor, kann ein bariatrischer Eingriff auch ab einem BMI  $\geq 35 \text{ kg/m}^2$  und in Sonderfällen ab  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  erwogen und durchgeführt werden. Bereits bei der Indikationsstellung ergeben sich die ersten Schwierigkeiten der bariatrischen Chirurgie. Die Grenzen, ab wann eine konservative Therapie erfolglos und ohne Aussicht auf Erfolg eingestuft werden kann, sind fließend. Laut der Deutschen Adipositas Gesellschaft gilt eine konservative Therapie als erfolgreich, wenn bei einem BMI  $\geq 35 \text{ kg/m}^2$  innerhalb von sechs Monaten ein Gewichtsverlust von  $\geq 10\%$  erreicht werden konnte (DAG e.V., 2014).

Es existieren verschiedene Verfahren der bariatrischen Chirurgie, die man einteilen kann in malabsorptive Verfahren, restriktive Verfahren, sowie kombiniert malabsorptiv-restriktive Verfahren. Die heutzutage durchgeführten Eingriffe sind der Roux-en-Y Magenbypass, die biliopankreatische Diversion mit duodenalem Switch und der Schlauchmagen, die meistens laparoskopisch durchgeführt werden (Torres-Landa *et al.*, 2018). Mehrere Studien belegen die Effektivität bariatrischer Eingriffe, was den Gewichtsverlust und die damit einhergehenden metabolischen Veränderungen betrifft (Magro *et al.*, 2018; Sjöström *et al.*, 2004). So ist auch das kardiovaskuläre Risiko und die Entwicklung eines Diabetes mellitus durch bariatrische Eingriffe reduzierbar (Sanchis *et al.*, 2015; Simonson *et al.*, 2018). In einer umfangreichen kontrollierten Langzeitstudie konnte weiterhin gezeigt werden, dass die Ereignisrate von Myokardinfarkten, Schlaganfällen und Krebserkrankungen durch bariatrische Chirurgie signifikant verringert werden kann (Sjöström, 2013). Neben den positiven Effekten sind jedoch auch die Probleme und Risiken einer invasiven Therapie zu beachten. Die häufigsten akuten Komplikationen sind Blutungen, Infektionen und Anastomoseninsuffizienz. Langfristig kann eine Unterversorgung an lebenswichtigen Vitaminen und Spurenelementen entstehen. Weitere Komplikationen sind das Dumping-Syndrom und postprandiale Hyperglykämien. Etwa ein Viertel der Patienten benötigt im weiteren Verlauf plastische Eingriffe zur Entfernung überschüssiger Hautlappen (Svane and Madsbad, 2014). Dies verursacht neben dem ursprünglichen

Eingriff weitere Kosten, sowie gesundheitliche Risiken für den Patienten.

Da es sich bei den bariatrischen Verfahren teilweise um irreversible Eingriffe handelt, ist oftmals eine lebenslange Ernährungsanpassung und medizinische Nachsorge notwendig (O'Kane *et al.*, 2016). Erste Studien zum Langzeiterfolg bariatrischer Eingriffe sind vielversprechend jedoch besteht noch weiterer Forschungsbedarf an dieser Stelle (Sjöström *et al.*, 2004). Auch sind die Mechanismen, durch die es nach bariatrischen Eingriffen zu metabolischen und neuronalen Veränderungen kommt, nicht komplett verstanden (Münzberg *et al.*, 2015). Inkretine scheinen hier eine wesentliche Funktion zu haben. So zeigte sich in mehreren Studien ein signifikanter Anstieg von Glucagon-like-peptide-1 (GLP-1), einem wichtigen Peptidhormon des Glukosestoffwechsels, was somit vermutlich zu der Remission von Diabetes mellitus Typ 2 und dem Gewichtsverlust nach bariatrischen Eingriffen beiträgt (Laferrère, 2011; Papamargaritis, Miras and le Roux, 2013). Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die bariatrische Chirurgie eine adäquate Therapieoption zur Behandlung von Adipositas darstellt. Jedoch ist sie mit nicht unerheblichen Risiken und Kosten verbunden, die auch nach erfolgreich durchgeführtem Eingriff weiterbestehen. Nicht alle adipöse Patienten kommen für eine chirurgische Therapie infrage.

#### **1.2.4 Auswirkungen einer Gewichtsreduktion und weiterer Therapiebedarf**

Die positiven Auswirkungen einer Gewichtsabnahme auf Adipositas-assoziierte Komorbiditäten konnte in mehreren Studien belegt werden (Lau *et al.*, 2007; Jensen *et al.*, 2014; Ma *et al.*, 2017). Somit sollte das Ziel in der Behandlung der Adipositas und assoziierter Begleiterkrankungen eine Gewichtsreduktion sein. Bereits bei einem moderaten Gewichtsverlust konnte eine Verbesserung der metabolischen Situation nachgewiesen werden, was sich an einer erhöhten Insulinsensitivität zeigte, sowie einer Abnahme der Blutfettwerte (LDL-Cholesterin, TGA, Cholesterin) (Avenell *et al.*, 2004; Poobalan *et al.*, 2004; Mai *et al.*, 2018; Brachs *et al.*, 2016). Adipöse Patienten mit Depressionen zeigten nach Gewichtsabnahme eine klinische Besserung der depressiven Symptomatik (Fabricatore *et al.*, 2011). Von Experten wird ein Gewichtsverlust von 5-10% empfohlen, da dieser durch konservative Therapie realistisch zu erreichen ist und zu einer signifikanten Morbiditätsreduktion führt (Mitchell *et al.*, 2011). Allerdings konnte in Langzeitanalysen der Look AHEAD-Studie erst ab einer Gewichtsreduktion von  $\geq 10\%$  eine Reduktion der kardiovaskulären Ereignisrate festgestellt werden (Gregg *et al.*, 2016). Weiterhin ergaben die

Ergebnisse dieser Studie positive Auswirkungen der Intervention in Form einer intensiven Lebensstiländerung auf Körpergewicht, Fitness, Lebensqualität und metabolische Parameter. Wichtige Erkenntnisse hieraus sind, dass einerseits die Größe des individuellen Gewichtsverlustes das kardiovaskuläre Risiko entscheidend beeinflusst und dass eine Adipositastherapie in Hinblick auf den Nutzen für den Einzelnen angepasst werden sollte. Im Rahmen dieser Interventionsstudie ist im Verlauf ebenfalls eine substantielle Gewichtswiederzunahme zu beobachten gewesen, die zu einer deutlichen Reduktion der erreichten Verbesserungen führte und wahrscheinlich auch ursächlich dafür ist, dass über die Gesamtheit der Probanden nach mehr als elf Jahren keine Reduktion der kardiovaskulären Ereignisrate zu beobachten war (Wing *et al.*, 2013). Der fehlende langfristige Erhalt eines reduzierten Körpergewichts stellt ein großes Problem in der Adipositastherapie dar. Dies zu verhindern, stellt für Betroffene und behandelnde Ärzte eine immense Herausforderung dar. Circa 50% der Personen erreichen innerhalb weniger Jahre nach Gewichtsreduktion wieder ihr Ausgangsgewicht oder wiegen sogar mehr (Bischoff *et al.*, 2012; Wing and Phelan, 2005). Eine umfassende Analyse zeigte, dass Interventionen zur Gewichtsreduktion durchschnittlich zu einem Gewichtsverlust von 9,5% führten, dieser nach einem Jahr jedoch nur zu 54% erhalten werden konnte (Barte *et al.*, 2010). Die positiven Auswirkungen eines Gewichtsverlustes können nur von Dauer sein, wenn das erreichte Gewicht langfristig erhalten wird. Die als „weight cycling“ bezeichnete Aufeinanderfolge mehrfacher Episoden von Gewichtsabnahme und -zunahme zeigte in Studien neben negativen psychischen Aspekten auch ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus (Madigan *et al.*, 2018; Rhee *et al.*, 2018). Außerdem können starke Gewichtsschwankungen dauerhaft zu einem erhöhten Anteil an Körperfett und einer späteren Gewichtszunahme führen (Mackie, Samocha-Bonet and Tam, 2017). Daher muss eine effektive Adipositastherapie Strategien zum Verhindern einer erneuten Gewichtszunahme beinhalten. Die Gründe einer Wiederzunahme sind vielfältig.

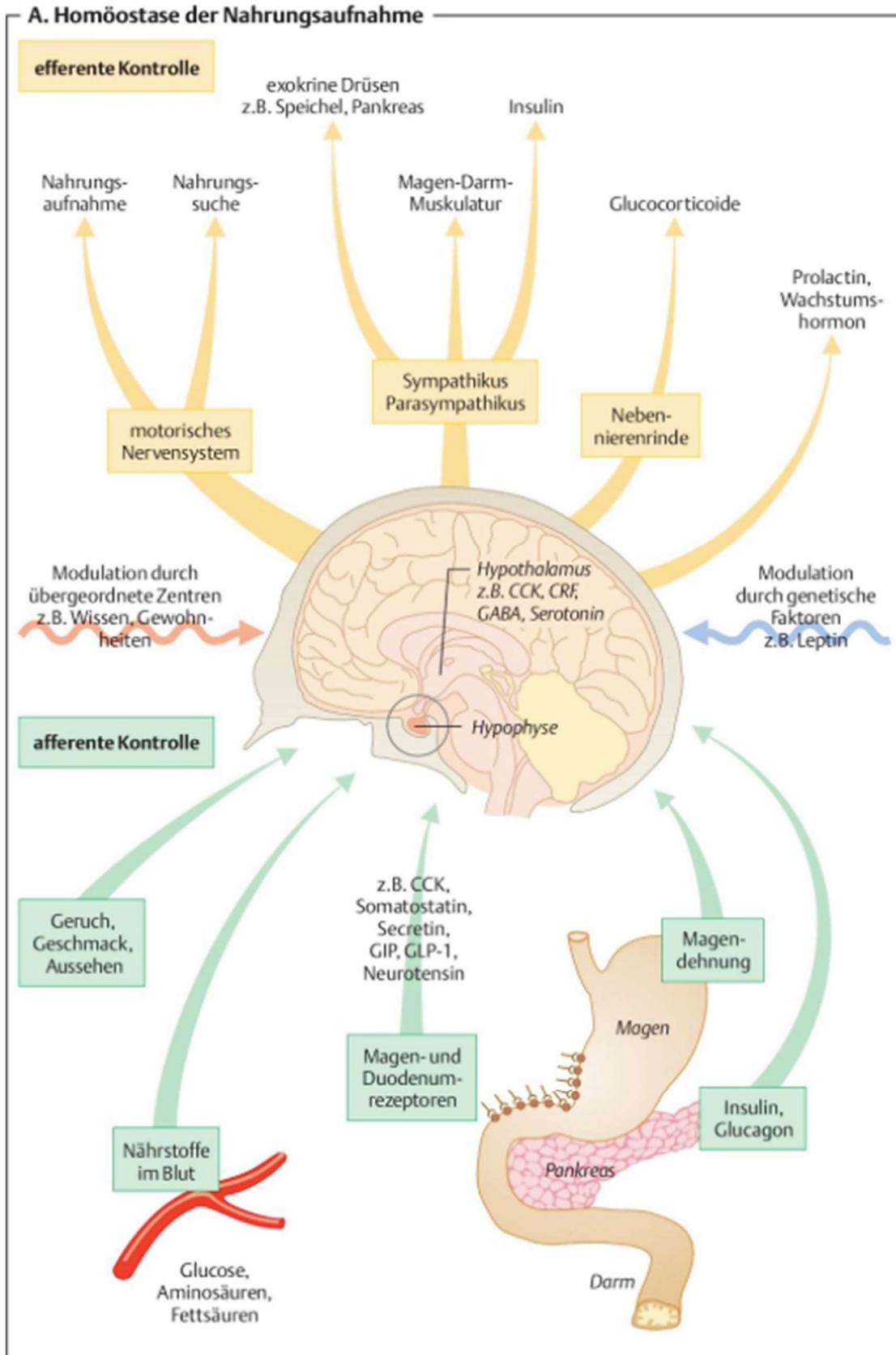
Neben genetischen Faktoren beeinflussen auch vorheriges Gewichts- und Diätverhalten, sowie Lebensgewohnheiten die zukünftige Gewichtsentwicklung (Huang *et al.*, 2015; Bray *et al.*, 2016; Mackie, Samocha-Bonet and Tam, 2017). Eine genaue Kenntnis dieser Regulationsmechanismen ist notwendig, um neue Behandlungsansätze zur Therapie der Adipositas entwickeln zu können und würde Patienten helfen, einen durch Lebensstilveränderungen erreichten Gewichtsverlust

langfristig zu erhalten. In den letzten Jahrzehnten sind kontinuierlich neue Erkenntnisse über diese Regulationsmechanismen erlangt worden, die an dieser Stelle kurz wiedergegeben werden sollen.

### **1.3 Regulation des Körpergewichts**

Die Regulation des Körpergewichts ist ein komplexer Vorgang, der von verschiedenen endogenen und exogenen Einflüssen abhängig ist. Bereits 1966 von Kennedy beschrieben, existiert ein komplexer Feedbackmechanismus, durch den auf metabolischen, hormonellen und neuronalen Signalwegen dem Gehirn Informationen über den aktuellen Ernährungszustand des Organismus geliefert werden (Kennedy, 1966). Durch Anpassung von Nahrungszufuhr und Energieverbrauch (Energy Expenditure, EE) an den aktuellen Ernährungszustand ist der Körper bestrebt, das Gewicht konstant zu halten. Dabei scheinen diese Mechanismen einem Gewichtsverlust stärker entgegenzuwirken, als einer Gewichtszunahme (Schwartz *et al.*, 2003). Eine zentrale Rolle in der Homöostase des Energiehaushalts spielt das Hormon Leptin. Es wird von den Adipozyten gebildet und ins Blut abgegeben. Sein Blutplasmaspiegel liefert wichtige Informationen über den Ernährungszustand des Körpers, da er direkt proportional zum Anteil an Körperfett ist. Der primäre Wirkort von Leptin ist der Hypothalamus (Biesalski, Grimm and Nowitzki-Grimm, 2017). Bei der Entstehung von Hunger- und Sättigungsgefühl ist der Hypothalamus die entscheidende Schaltstelle. Im Nucleus arcuatus (ARC), im Bereich des mediobasalen Hypothalamus, befinden sich zwei unterschiedliche Gruppen von Neuronen mit entgegengesetzter Wirkung auf das Essverhalten: agouti-related Peptid- (AgRP) und Neuropeptide Y- (NPY) produzierende Neurone haben eine orexigene Wirkung und induzieren die Nahrungsaufnahme (Sumithran and Proietto, 2013). Sie werden stimuliert durch niedrige Plasmaspiegel von Insulin und Leptin. Hohe Insulin- und Leptinspiegel inhibieren diese NPY-Neurone (Schwartz *et al.*, 2017). Proopiomelanocortin (POMC) und cocaine- and amphetamine-regulated transcript (CART) synthetisierende Neurone führen zu einer verminderten Nahrungszufuhr durch Induktion eines Sättigungssignals, wirken also anorexigen. Sie werden durch hohe Leptinspiegel und eine positive Energiebilanz stimuliert.

**Abbildung 1.1:** Regulation der Nahrungsaufnahme (Biesalski, Grimm and Nowitzki-Grimm, 2017)



Zusätzlich existiert ein Informationsaustausch des Hypothalamus mit anderen Gehirnarealen, wie dem Cortex und dem limbischen System. Darüber werden olfaktorische und visuelle Informationen in die Entscheidung zur Nahrungsaufnahme integriert.

Zudem spielen Hormone aus dem Gastrointestinaltrakt eine wesentliche Rolle in diesem System. Während der Nahrungsaufnahme werden intestinale Hormone freigesetzt, wie GLP-1 und Cholezystokinin (CKK), die über das Blut, sowie über vagale Afferenzen Signale an das Rautenhirn weiterleiten und ein Sättigungsgefühl induzieren (Woods *et al.*, 2004). Dabei spielen calcium gene-related peptide exprimierende Neurone (CGRP) im Nucleus parabrachialis eine entscheidende Rolle. Diese Neurone werden durch GLP-1, CKK und Magendehnung aktiviert und führen somit zur Beendigung der Nahrungsaufnahme (Campos *et al.*, 2016). Diese Sättigungssignale sind weniger effektiv, wenn die Energiespeicher des Körpers leer sind (Woods *et al.*, 2004). Gewichtsreduktion führt zu einem erniedrigten Leptin- und Insulinspiegel, wodurch dem ARC die Veränderung des Ernährungszustands signalisiert wird. Dies wirkt sich auf neuronale Schaltkreise aus, die den Katabolismus und Anabolismus des Körpers steuern. Infolgedessen reagiert das Gehirn weniger sensitiv auf Sättigungssignale, wie zum Beispiel CKK (Woods and D'Alessio, 2008). In klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass eine Gewichtsabnahme bei normalgewichtigen und übergewichtigen Probanden zu einem verstärkten Hungergefühl und einem später einsetzenden Sättigungsgefühl führte, wohingegen eine willkürliche Gewichtszunahme zu einem reduzierten Hungergefühl führte (Diaz *et al.*, 1992; Pasquet and Apfelbaum, 1994). Somit scheint sich der Körper über die Regulation des Hunger- und Sättigungsgefühls einem veränderten Körpergewicht anzupassen, um weiteren Gewichtsschwankungen entgegenzuwirken.

Ein weiterer, bereits bekannter Effekt eines Gewichtsverlustes ist die Reduktion des Energiebedarfs. Dies konnte bereits in mehreren Studien nachgewiesen werden und könnte zu der häufig beobachteten Gewichtswiederzunahme beitragen (Diaz *et al.*, 1992; Pasquet and Apfelbaum, 1994; Leibel, Rosenbaum and Hirsch, 1995). Wie genau dieser Mechanismus funktioniert und ob dafür in erster Linie die negative Energiebilanz bei hypokalorischer Ernährung Ursache ist oder der Verlust an Körpermasse die entscheidende Rolle spielt, ist noch nicht genau erforscht. Um neue Erkenntnisse darüber zu gewinnen, wurde in der vorliegenden Arbeit der Energiebedarf im Verlaufe einer Gewichtsreduktionsdiät analysiert. Zunächst soll an

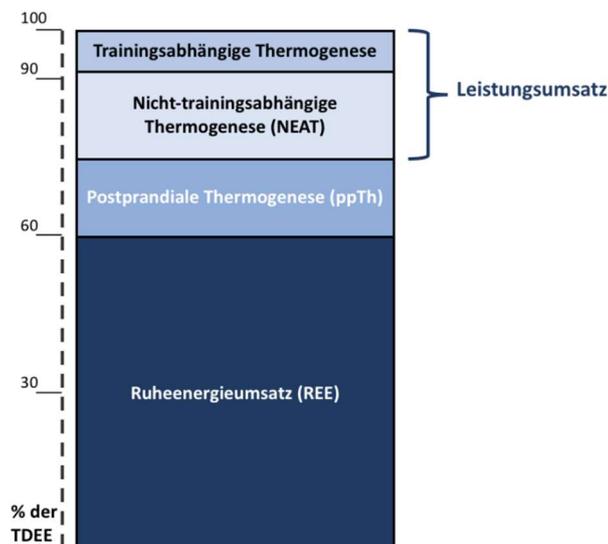
dieser Stelle ein Überblick über den Energiehaushalt des Menschen gegeben werden, sowie über die verschiedenen Messmethoden zur Bestimmung des Energiebedarfs.

#### **1.4 Der Energiebedarf des Menschen**

Der Gesamtenergiebedarf (Total daily energy expenditure, TDEE) des Menschen setzt sich zusammen aus dem Ruheenergieumsatz (REE), der ppTh und dem Leistungsumsatz (siehe Abbildung 1.2). Der REE entspricht weitestgehend dem Grundumsatz des Menschen, der definiert ist als der Energiebedarf, der zum Erhalt lebenswichtiger Funktionen in Ruhe und unter isothermalen Bedingungen benötigt wird. Er macht circa 60% des Gesamtenergiebedarfs aus und ist in erster Linie abhängig vom Anteil der FFM am Gesamtkörpergewicht, da dies der metabolisch aktivere Anteil der Körpermasse ist (Gallagher *et al.*, 1996; Müller, Enderle and Bosy-Westphal, 2016). Auch Faktoren wie Alter, Geschlecht, genetische Determinanten, sowie hormonelle Faktoren, wie die Schilddrüsenaktivität, beeinflussen den REE (Fleay and Oppenheimer, 1995). Die ppTh hat einen Anteil von circa 10-15% am Gesamtenergiebedarf. Der Leistungsumsatz kann weiterhin unterteilt werden in die Trainingsabhängige Thermogenese (Exercise Activity Thermogenesis, EAT) und die Nicht-trainingsabhängige Thermogenese (Non-Exercise Activity Thermogenesis, NEAT). Dabei beinhaltet die EAT alle gezielt sportlichen Betätigungen und die NEAT alle Alltagsaktivitäten und die dadurch induzierte Wärmeproduktion. Dazu zählen Sitzen, Stehen, Sprechen, Kauen und alle Bewegungen, die nicht im Rahmen einer sportlichen Tätigkeit durchgeführt werden (Levine, 2003).



**Abbildung 1.2:** Schematische Darstellung der Zusammensetzung des Gesamtenergieverbrauchs (eigene Darstellung, adaptiert nach Hills et al. (Hills, Mokhtar and Byrne, 2014))



Für die Regulation des Körpergewichts ist der Energieverbrauch des Menschen von großer Bedeutung, da sich zeigte, dass dieser sowohl auf das aktuelle Körpergewicht des Menschen als auch die aktuelle Ernährungssituation reagiert. So führen Phasen einer hypo- oder hyperkalorischen Ernährung zu einer Anpassung des Energieverbrauchs, wodurch der Organismus bestrebt ist, das Körpergewicht konstant zu halten (Melby *et al.*, 2017). Eine Kalorienrestriktion und damit einhergehende Gewichtsabnahme resultierten in einer Reduktion der TDEE, die durch eine Reduktion aller einzelnen Komponenten zustande kam (AEE, RE, ppTh) (Müller and Bosy-Westphal, 2013; Browning *et al.*, 2016). Da der REE einen Großteil der TDEE ausmacht und hauptsächlich von der Masse der FFM abhängt, ist durch einen Verlust an Körpermasse auch mit einem Verlust von REE und damit der TDEE zu rechnen (Dériaz *et al.*, 1992; Sparti *et al.*, 1997). Es zeigte sich jedoch in mehreren Studien, dass die Abnahme der TDEE und dem REE über die vorhergesagten Werte hinausging, die durch den Verlust an FFM zu erwarten gewesen wären (Leibel, Rosenbaum and Hirsch, 1995; Doucet *et al.*, 2001; Dulloo and Jacquet, 1998; Johannsen *et al.*, 2012). Für diesen Mechanismus der körpergewichtsunabhängigen Änderungen der TDEE, wurde der Begriff der adaptiven Thermogenese (AT) geprägt (Camps, Verhoef and Westerterp, 2013). Diese Veränderungen können sowohl REE als auch ppTh und AEE betreffen. Inwiefern die einzelnen Anteile der TDEE genau zu

dieser Anpassung des Energieverbrauchs beitragen und wodurch diese Anpassung zustande kommt, ist noch nicht genau erforscht.

Ebenso ist derzeit noch unklar, wie lange der Effekt einer reduzierten TDEE anhält. Aktuelle Daten deuten darauf hin, dass die Herabregulation weit über die Phase der Gewichtsreduktion hinausgehen könnte und eventuell auch jahrelang zu beobachten ist (Rosenbaum and Leibel, 2016; Rosenbaum *et al.*, 2008; Keys, 1946; Camps, Verhoef and Westerterp, 2013).

Somit besteht weiterer Forschungsbedarf, was die genauen Regulationsmechanismen des reduzierten Energiebedarfs während und nach einem Gewichtsverlust angeht, als auch bezüglich der Frage, wann diese Mechanismen einsetzen und wie lange sie anhalten.

Wie oben beschrieben, konnte wiederholt gezeigt werden, dass unter Gewichtsreduktion neuroendokrine Schaltkreise in Gang gesetzt werden, die einen weiteren Gewichtsverlust verhindern sollen (Sumithran and Proietto, 2013). So wirken sich diese neuroendokrinen Veränderungen auf den Energiehaushalt aus, was dazu beiträgt, dass ein Gewichtsverlust mit einer Reduktion des Energiebedarfs einhergeht. Als wesentlicher Mechanismus ist dafür eine verringerte Aktivität des sympathischen Nervensystems (SNS) ursächlich, was sich wiederum auf den REE, ppTh und die Fettsäureoxidation auswirkt (Spraul *et al.*, 1993; Greenfield and Campbell, 2008; Straznicky *et al.*, 2005). Ebenso Einfluss auf den REE nehmen Schilddrüsenhormone, wobei erhöhte Hormonspiegel zu einem erhöhten REE führen (Mitchell *et al.*, 2010). Unter Gewichtsreduktion kommt es wiederum zu einer verminderten Aktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse, was zu einer negativen Beeinflussung des Thyreotropins (TSH) und der freien Schilddrüsenhormone führt (Sumithran and Proietto, 2013). Ebenso können die bereits oben beschriebenen Veränderungen der gastrointestinalen Hormone unter Gewichtsreduktion den Energiehaushalt beeinflussen. Vor allem die Veränderung der Leptin-Spiegel scheint hierbei eine zentrale Rolle für die Steuerung des Energiehaushalts zu spielen. So zeigte sich unter Leptin-Substitution bei gewichtsreduzierten Probanden eine Aufhebung der Adaptationsmechanismen, die aufgrund der Gewichtsreduktion eingetreten waren. Dazu gehörten der REE, die Aktivität des SNS und die Schilddrüsenhormone (Rosenbaum *et al.*, 2005).

All diese Mechanismen könnten dazu beitragen, dass es unter Gewichtsreduktion zu einer überproportional hohen Reduktion des REE kommt.

Ein weiterer kontrovers diskutierter Punkt ist die Rolle der ppTh in der Gewichtsregulation. Die ppTh beschreibt die Steigerung des Energieverbrauchs nach der Nahrungsaufnahme. Diese entsteht aufgrund der für die Verstoffwechslung der Makronährstoffe benötigten Energie (obligatorische Komponente), sowie durch eine variable Komponente, die über die für die Verstoffwechslung notwendige Energie und dadurch induzierte Zunahme des Energieverbrauchs hinausgeht (Müller and Bosy-Westphal, 2013).

Derzeit existieren sowohl Studien, die eine verringerte ppTh in adipösen Menschen nachgewiesen haben, als auch Studien, die keinen Unterschied der ppTh zwischen adipösen und normalgewichtigen Menschen feststellen konnten (Acheson, 1987; de Jonge and Bray, 1997). Es zeigte sich eine Abhängigkeit der ppTh von der SNS-Aktivität, sodass Menschen mit einer reduzierten SNS-Aktivität auch niedrigere ppTh-Raten aufwiesen (de Jonge and Bray, 1997). Da unter Gewichtsreduktion eine verminderte SNS-Aktivität festgestellt wurde, würde damit auch eine Verringerung der ppTh einhergehen. Der Einfluss einer Gewichtsreduktion auf die ppTh wurde bislang in sehr wenigen Studien untersucht und lieferte keine eindeutigen Ergebnisse (Müller and Bosy-Westphal, 2013).

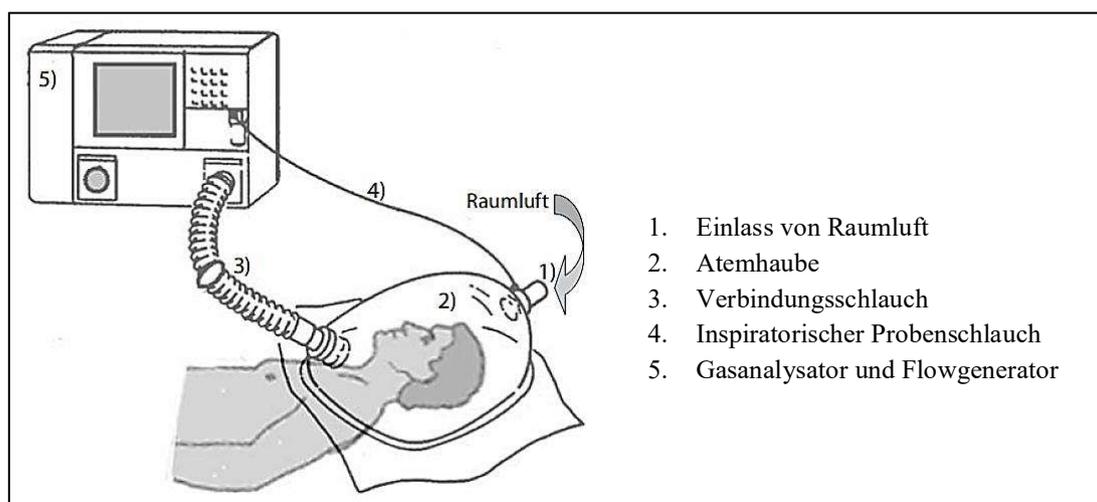
Während der Phase der Gewichtsreduktion kommt es zu einer Veränderung der Körperkomposition und es liegt eine negative Energiebilanz vor. Beides könnten starke Treiber der beschriebenen Reduktion des REE und der ppTh sein. Eine detaillierte Analyse ist hierbei essentiell für ein besseres Verständnis der Regulation des Energieumsatzes unter Gewichtsreduktion. Wäre die negative Energiebilanz allein ursächlich für die Reduktion des REE und ppTh, würde dieser Effekt nur während der Phase der tatsächlichen Energierestriktion, also der Phase des Gewichtsverlustes, anhalten. Eine darüber hinausgehende anhaltende Reduktion spräche für den zumindest teilweise bestehenden Einfluss der Körperkomposition auf REE und ppTh. Dieser Fragestellung sind wir in der hier vorliegenden Arbeit nachgegangen.

#### **1.4.1 Analyse des Ruheenergieumsatzes und der postprandialen Thermogenese**

Der REE kann einerseits anhand von Körpergröße, -gewicht, Alter und Geschlecht berechnet werden (Harris and Benedict, 1918). Demgegenüber bietet die Messung

mittels indirekter Kalorimetrie jedoch eine wesentlich genauere Darstellung des tatsächlichen Energiebedarfs. Die Messung des Energieumsatzes in Ruhe und nach Nahrungszufuhr kann mittels verschiedener Systeme erfolgen. Prinzipiell handelt es sich in jedem Falle um eine indirekte Kalorimetrie. Grundlage für die indirekte Kalorimetrie ist die Kenntnis, dass beim Verbrauch von einem Liter Sauerstoff ( $O_2$ ) eine bestimmte Energiemenge im Körper freigesetzt wird, die abhängig ist von dem verstoffwechselten Substrat. Hauptenergiequellen des Organismus sind Kohlenhydrate, Fettsäuren und Proteine, die in Anwesenheit von  $O_2$  zu Kohlendioxid ( $CO_2$ ) und Wasser metabolisiert werden. Dabei wird in Form von Adenosintriphosphat (ATP) Energie freigesetzt. Ist also die Differenz von  $O_2$  und  $CO_2$  in Ein- und Ausatemluft bekannt, kann der Energiebedarf einer Testperson bestimmt werden (Hemminger and Höhne, 1980). Diese Analyse kann einerseits in der Hauben-Kalorimetrie und andererseits in einer respiratorischen Kammer eingesetzt werden. Bei der Hauben-Kalorimetrie liegt die Testperson unter einer Plexiglashaube, während die  $O_2$ - und die  $CO_2$ -Konzentration in der Ein- und Ausatemluft gemessen wird, sowie die Atemfrequenz bestimmt wird. Daraus können folgende Werte errechnet werden: Atemzugvolumen ( $V_E$  in l/min);  $O_2$ -Aufnahme ( $VO_2$  in l/min);  $CO_2$ -Produktion ( $VCO_2$  in l/min); Respiratorischer Quotient (RQ; errechnet aus  $VCO_2/VO_2$ ). Daraus kann der REE in kcal/min beziehungsweise in kcal/d errechnet werden.

**Abbildung 1.3:** Schematische Darstellung der indirekten Kalorimetrie als Haubensystem (Müller, 2007)



Die Messung mittels Hauben-Kalorimetrie ist zeitaufwendig und bedarf einer genauen Vorbereitung, um Messfehler zu vermeiden. Eine häufige Fehlerquelle bei der

Messung mit der Hauben-Kalorimetrie ist die Undichtigkeit der Haube, da diese unter dem Kissen des Probanden befestigt wird und bei kleinen Bewegungen verrutschen kann. Außerdem müssen während der Messung bestimmte Verhaltensregeln befolgt werden. So darf sich der Proband nicht bewegen, nicht sprechen und nicht schlafen. Viele Probanden empfinden daher die Messung als unangenehm oder entwickeln ein Beklemmungsgefühl unter der Haube.

Die respiratorische Kammer erlaubt dagegen die Durchführung einer indirekten Kalorimetrie, während die Testperson sich in einem abgeschlossenen Raum befindet. Um den Energieverbrauch der Testperson zu bestimmen wird die Konzentration von O<sub>2</sub> und CO<sub>2</sub> in der Atemluft vor und nach dem Kontakt mit der Testperson bestimmt (Rising *et al.*, 2016). Dazu wird aus der Kammer permanent die verbrauchte Luft abgesaugt und mittels hochsensibler Sensoren auf den Gehalt von O<sub>2</sub> und CO<sub>2</sub> überprüft (Lighton and Halsey, 2011). Nach dem oben erläuterten Prinzip der indirekten Kalorimetrie kann dadurch die EE einer Testperson berechnet werden. Vorteil dieser Bestimmungsmethode ist die erhaltene Mobilität des Probanden. Aufgrund der Größe der Kammer sind dem Probanden während der Messung verschiedene Aktivitäten möglich. Je nach Bedarf kann die respiratorische Kammer mit Sitz- und Schlafmöglichkeiten ausgestattet werden oder auch mit Sportgeräten wie dem Ergometer zur Bestimmung des Leistungsumsatzes (Rising *et al.*, 2016). So kann auch im Anschluss an eine Testmahlzeit über die Messung der EE stressfrei die ppTh bestimmt werden.

#### **1.4.2 Bestimmung des Leistungsumsatzes**

Die Bestimmung des Leistungsumsatzes kann rechnerisch anhand verschiedener Tabellen erfolgen. Häufig wird dazu das Physical Activity Level (PAL) bestimmt (siehe Abbildung 1.4). Abhängig von der körperlichen Aktivität wird der REE mit einem definierten Faktor multipliziert und somit die NREE errechnet. Anschließend kann anhand von REE und NREE die ppTh errechnet werden, da sie grob 10% des Gesamtenergiebedarfs ausmacht.

**Abbildung 1.4:** Bestimmung des PAL anhand der durchschnittlichen körperlichen Aktivität im Alltag (Biesalski, Grimm and Nowitzki-Grimm, 2017)

Arbeitsschwere und Freizeitverhalten	PAL	Beispiele
ausschließlich sitzende oder liegende Lebensweise	1,2	alte, gebrechliche Menschen
ausschließlich sitzende Tätigkeit mit wenig oder keiner anstrengenden Freizeitaktivitäten	1,4 – 1,5	Büroangestellte, Feinmechaniker
sitzende Tätigkeit, zeitweilig auch zusätzlicher Energieaufwand für gehende und stehende Tätigkeiten	1,6 – 1,7	Laboranten, Kraftfahrer, Studierende, Fließbandarbeiter
überwiegend gehende oder stehende Arbeit	1,8 – 1,9	Hausfrauen, Verkäufer, Kellner, Mechaniker, Handwerker
körperlich anstrengende berufliche Tätigkeit	2,0 – 2,4	Bauarbeiter, Landwirte, Bergarbeiter, Leistungssportler

### 1.4.3 Weitere Methoden der Analyse des Energieverbrauchs

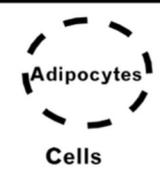
Eine weitere Methode zur Bestimmung des Energiebedarfs ist die direkte Kalorimetrie. Bei dieser aufwendigen und kostenintensiven Methode wird durch ein Kalorimeter die Wärmeemission einer Testperson in einer geschlossenen, isolierten und kontrolliert belüfteten Kammer gemessen (Biesalski, Grimm and Nowitzki-Grimm, 2017). Eine weitere Herangehensweise bietet die Messung mittels doppelt markierten Wassers, das oral aufgenommen wird. Anschließend erfolgt die Bestimmung von  $^{12}\text{H}$  und  $^{18}\text{O}$  im Urin, woraus das Volumen des abgegebenen Kohlendioxids berechnet wird. Auf denselben Grundlagen wie bei der indirekten Kalorimetrie kann damit der Energieumsatz berechnet werden. Diese Methode ist ebenfalls aufwendig und teuer. Außerdem erfordert es die Sammlung von Urinproben über einen Zeitraum von mehreren Wochen (Biesalski and Pirlich, 2017).

### 1.5 Körperzusammensetzung des Menschen und Bestimmungsmethoden

Da die Körperzusammensetzung des Menschen den Energiehaushalt, sowie hormonelle und metabolische Parameter beeinflusst, soll an dieser Stelle ein Überblick über die verschiedenen Modelle zur Darstellung der Körperzusammensetzung gegeben werden. Je nach Betrachtungsweise können die Bestandteile des Körpers in verschiedene Kategorien eingeteilt werden. Nach Wang et al. kann dies auf atomarer, molekularer und zellulärer Ebene erfolgen, sowie auf Grundlage der verschiedenen Gewebe und des gesamten Körpers (Wang, Pierson and Heymsfield, 1992). So

besteht der menschliche Organismus, rein chemisch betrachtet, hauptsächlich aus den Elementen Wasserstoff, Sauerstoff, Kohlenstoff, sowie zu einem geringeren Anteil aus Stickstoff, Kalzium, Phosphor, Natrium, Kalium und Chlorid. Geht man nach funktionalen Aspekten vor, ist eine Einteilung in die vier verschiedenen Kompartimente Muskelgewebe, Fettgewebe, Weichteilgewebe und Knochen möglich.

**Abbildung 1.5:** Darstellung der Level der Körperzusammensetzung nach Wang et al. (Wang, Pierson and Heymsfield, 1992)

N, Ca, P, K, Na, Cl	Lipid		Adipose Tissue
H	Water		Skeletal Muscle
C		Proteins	Visceral Organs & Residual
O	Glycogen	Extracellular Fluid	
	Minerals	Extracellular Solids	Skeleton
<i>Atomic</i>	<i>Molecular</i>	<i>Cellular</i>	<i>Tissue-System</i>

Die theoretisch möglichen Einteilungen der Körperkompartimente sind in der praktischen Umsetzung jedoch limitiert, da eine direkte Bestimmung der Körperzusammensetzung eines lebenden Organismus nicht möglich ist. Die Messung kann nur anhand indirekter Bestimmungsmethoden erfolgen. Dabei ist das Modell zur Darstellung der Körperzusammensetzung abhängig von der jeweiligen Messmethode, beziehungsweise sollte je nach Fragestellung eine geeignete Methode und Darstellung der Körperzusammensetzung ausgewählt werden. Die einfachste Betrachtungsweise stellt das Ein-Kompartiment-Modell dar, bei dem der Körper als Ganzes betrachtet wird und die Bestimmung über Messung des Körpergewichts erfolgt. Unter ernährungsmedizinischen Aspekten ist die Darstellung der Körperzusammensetzung nach dem Zwei-Kompartiment-Modell am weitesten verbreitet. Darin wird die Körpermasse unterteilt in FM und FFM. Grundlage dafür sind die 1961 von Siri entwickelten Formeln zur Berechnung der beiden Kompartimente anhand der Bestimmung des Körpervolumens und der Körperdichte mittels Hydrodensitometrie (Siri, 1993). Heutzutage kann die Bestimmung der FM und FFM außerdem mittels ADP, BIA und Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DEXA) erfolgen.

Durch die Kombination dieser Messmethoden miteinander oder mit weiteren Methoden wie der Deuterium-Dilutionsmethode ist eine Erweiterung des 2-Kompartiment-Modells möglich (Heymsfield *et al.*, 2015). So wurden auf Grundlage der einzelnen Bestandteile der FFM (Proteine, Wasser, Mineralien) und deren Kombination eine Vielzahl von 3-Kompartiment- und Multikompartiment-Modelle entwickelt, um eine noch präzisere Darstellung zu ermöglichen. So kann nach dem 3-Kompartiment-Modell zwischen FM, Wasser und Residualmasse differenziert werden und beim 4-Kompartiment-Modell zusätzlich nach Knochenmineralien (Fosbøl and Zerahn, 2015).

Auch die FM kann anhand des Verteilungsmusters weiter differenziert werden in subkutanes und viszerales Fett. Dies ist klinisch relevant aufgrund der bereits erwähnten erhöhten Mortalität und Morbidität bei einem erhöhten Anteil viszeralen Fettgewebes und dessen hormoneller Aktivität (Després, Lemieux and Prud'homme, 2001). Eine Möglichkeit zur Darstellung dieses Verteilungsmusters bieten bildgebende Verfahren, wie Magnetresonanztomographie (MRT) und Computertomographie (CT) (Wang, Chen and Eitzman, 2014; Malietzis *et al.*, 2015).

Bei der Vielzahl der Bestimmungsmethoden besteht das Problem einer fehlenden Referenzmethode. Allgemein werden oft die Multikompartiment-Modelle als Referenz verwendet und von einigen Autoren als Goldstandard bezeichnet. Jedoch gibt es keine generelle Übereinstimmung bezüglich der verwendeten Messmethoden und Gleichungen (Heymsfield *et al.*, 2015).

Weiterhin müssen in der Praxis bei der Auswahl einer oder mehrerer Messmethoden Aspekte wie Kosten, Verfügbarkeit, Strahlenexposition, zeitlicher Aufwand und Präzision der Messung bedacht werden.

Die sehr oft als Referenzmethode verwendete DEXA misst die FM, FFM und Knochenmasse durch Bestrahlung des Körpers mit Photonen zweier unterschiedlicher Energieniveaus. Ursprünglich wurde sie zur Bestimmung der Knochendichte entwickelt. Durch das unterschiedlich starke Abschwächungsverhalten der verschiedenen Gewebearten können diese differenziert werden. Die Messung mit DEXA gilt als sichere, schnelle und unkomplizierte Messmethode mit geringer Strahlenbelastung (Albanese, Diessel and Genant, 2003). Da die DEXA die am häufigsten verwendete Methode zur Bestimmung der Knochendichte ist, hat sie eine gute Verfügbarkeit. Im Vergleich mit dem 4-Kompartiment-Modell (4C) zeigte sich eine



hohe Übereinstimmung bei der Bestimmung der FM und Erfassung von Veränderungen im zeitlichen Verlauf (LaForgia *et al.*, 2009; Toombs *et al.*, 2012). Eine Einschränkung stellt jedoch auch bei dieser Methode die Berechnung der Körperkompartimente unter Annahme einer konstanten Hydrierung der FFM dar (Pietrobelli *et al.*, 1998; St-Onge *et al.*, 2004). Ein weiteres Problem ist die Abhängigkeit der Ergebnisse vom jeweiligen Gerätehersteller, die teilweise keine gute Übereinstimmung aufweisen (Genton *et al.*, 2002; Tylavsky *et al.*, 2003). Für sehr adipöse Patienten ist die Messung teilweise nicht geeignet, da sie den Bereich des Scan-Felds überschreiten (Das, 2005). Außerdem kann die Präzision der Messung bei erhöhter Körperdicke (>25 cm) eingeschränkt sein (Genton *et al.*, 2002). In übergewichtigen und adipösen Testpersonen besteht also trotz Nachweis präziser Ergebnisse die Möglichkeit einer Über- und Unterschätzung der FM und FFM durch DEXA (Toombs *et al.*, 2012; LaForgia *et al.*, 2009; Wells *et al.*, 2010; Bredella *et al.*, 2010; Williams *et al.*, 2006).

Bei der Hydrodensitometrie erfolgt die Bestimmung der Körperzusammensetzung nach dem Zwei-Kompartiment-Modell. Die Hydrodensitometrie gilt als Goldstandard zur Bestimmung des Körpervolumens. Während sich der Körper komplett unter Wasser befindet, werden Körpervolumen und Körpergewicht gemessen. Analog zum Verfahren der ADP werden anhand der Messwerte und unter Annahme einer konstanten Dichte von FM ( $0,9\text{g/cm}^3$ ) und FFM ( $1,1\text{g/cm}^3$ ) die beiden Kompartimente berechnet (Brozek *et al.*, 1963). Dabei stellt die Berechnung auf Grundlage einer bekannten und konstanten Dichte und Zusammensetzung der FFM eine Limitation dieser Methode dar, da diese nicht in allen Menschen gleich ist (Visser *et al.*, 1997; Deurenberg-Yap *et al.*, 2001; Lohman, 1986). In der praktischen Anwendung ergeben sich Einschränkungen aufgrund von Verfügbarkeit und Aufwand der Messung. Für kranke und ältere Menschen ist sie aufgrund der großen körperlichen Belastung weniger geeignet. Ebenso zeigten sich Limitationen in der Anwendung bei stark adipösen Testpersonen (Das *et al.*, 2003).

Die Bestimmung des Ganzkörperkaliums (GKK) stellt eine Methode zur Bestimmung der Körperzellmasse (Body cell mass, BCM) dar, die Limitationen aufgrund der Annahme eines konstanten Verhältnisses von GKK/FFM aufweist. Dieses Verhältnis kann jedoch in verschiedenen Altersgruppen variieren (Mazariegos *et al.*, 1994).

Weitere Möglichkeiten bieten die Dilutionsmethoden zur Bestimmung des Gesamtkörperwassers (Total body water, TBW), bzw. des extra- und intrazellulären

Körperwassers (EZW/IZW) über Markierung des Körperwassers mit einem Isotop. Diese Methode zeigte sehr gute Übereinstimmung mit dem 4C-Modell und ist möglicherweise die präziseste Methode zur Bestimmung der FM nach dem 2-Kompartiment-Modell (Deurenberg-Yap *et al.*, 2001; Deurenberg-Yap and Deurenberg, 2002). Jedoch gibt es auch dabei Limitationen, die durch die Annahme eines konstanten Hydrierungsgrades der FFM, sowie der gleichmäßigen Verteilung des Isotops im Körperwasser entstehen (Krumbiegel, 2010).

Ein generelles Problem bei der Bestimmung der Körperzusammensetzung ist das Fehlen einer einheitlichen Referenzmethode oder eines Goldstandards unter den etablierten Messmethoden. Um die Limitationen der einzelnen Messmethoden zu minimieren, werden zunehmend Multikompartiment-Modelle (>4) berechnet. Bereits das von Siri vorgeschlagene 3-Kompartiment-Modell, bei dem zur Vermeidung des systematischen Fehlers durch Annahme einer konstanten Hydrierung der FFM zusätzlich das TBW bestimmt wurde, zeigte eine höhere Präzision gegenüber dem 2-Kompartiment-Modell (Siri, 1993). Durch die Entwicklung neuer Untersuchungsmethoden wurde die genaue Differenzierung der einzelnen Bestandteile der FFM möglich, was eine Darstellung der Körperzusammensetzung nach dem 4C-Modell erlaubt. Dabei erfolgt die Kombination verschiedener Messmethoden zur Bestimmung von TBW, FM, Protein und Mineralien. Da bei diesem Modell individuelle Schwankungen von TBW und Knochenmineralien berücksichtigt werden, was Limitationen durch Annahme konstanter chemischer und physikalischer Bedingungen ausgleicht, gilt dies derzeit als präziseste Methode (Heymsfield and Waki, 1991). Dies erfordert jedoch vier verschiedene Messungen zur Bestimmung von Körpergewicht, Körpervolumen, TBW und Knochenmasse, was mit einem erheblichen Aufwand für Untersucher und Testperson verbunden und daher praktisch nicht immer umsetzbar ist. Außerdem zeigte sich im Vergleich zum 3-Kompartiment-Modell nur eine geringfügig verbesserte Präzision durch die Bestimmung zusätzlicher Kompartimente, so auch bei den Multikompartiment-Modellen (Withers *et al.*, 1998; Moon *et al.*, 2009).

### **1.5.1 Bioelektrische Impedanzanalyse**

Die Messung mittels BIA ist eine schnelle und nicht-invasive Methode zur Bestimmung der Körperzusammensetzung. Grundlage dieser Messung bildet die 1970 erstmals von Hoffer und Nyboer beschriebene Theorie, nach der anhand von

Widerstandsmessungen des Körpers auf die Körperzusammensetzung rückgeschlossen werden kann (Hoffer, Meador and Simpson, 1969). Die physikalischen Grundlagen, auf denen dieses Modell beruht, werden an dieser Stelle kurz dargestellt.

In einem Zylinder ist der elektrische Widerstand (Z) abhängig von seiner Länge (L) und seinem Querschnitt (A).

$$Z = \rho \times L \text{ (cm)} / A \text{ (cm}^2\text{)}$$

Z – Impedanz (=Gesamtwiderstand in Ohm)

$\rho$  – Konstante (=spezifischer Widerstand)

L – Länge des Leiters (=Körperlänge)

A – Querschnittsfläche des Leiters (=Körperdurchmesser)

Das Volumen (V) des Zylinders kann nach der Formel  $V = A \times L$  berechnet werden. Stellt man die Formel  $Z = \rho \times L / A$  nach A um und setzt sie dann in die Formel  $V = A \times L$  ein, lautet die Formel:

$$V \text{ (cm}^3\text{)} = \rho \times L^2 / Z$$

V – Volumen

Auf Grundlage dieser Überlegungen wird der menschliche Körper als Zylinder betrachtet. Durch das Anlegen einer definierten Stromstärke (Standard ist heutzutage 800 $\mu$ A) über zwei Hautklebelektroden entsteht im menschlichen Körper ein Wechselstromfeld. Durch die Anordnung der Messelektroden verhält sich der menschliche Körper wie mehrere in Reihe geschaltete Zylinder. Der Wechselstromwiderstand, der durch den Körper entsteht, wird durch zwei weitere Messelektroden des BIA-Geräts erfasst (Kyle *et al.*, 2004a).

Durch Kenntnis des Gesamtwiderstands kann zunächst das TBW berechnet werden:

$$\text{TBW} = L^2 / Z$$

Da bei normaler Hydratation eine nahezu konstante Hydrierung der FFM von 73,2% vorliegt, kann mithilfe des TBW die FFM nach folgender Formel errechnet werden:

$$\text{FFM} = \text{TBW} / 0,732$$

Durch die Entwicklung der phasensensitiven BIA kann die FFM weiter unterteilt werden in BCM und Extrazelluläre Masse (Extra cellular mass, ECM). Der als bioelektrische Impedanz bezeichnete Gesamtwiderstand des Körpers setzt sich zusammen aus Resistanz (Rz) und Reaktanz (Xc). Die Rz entsteht durch den Widerstand der extrazellulären Körperflüssigkeit, die dem Strom einen ohmschen Widerstand entgegensetzt und sich damit wie ein einfacher elektrischer Leiter verhält, wohingegen die Xc durch den Widerstand an den Zellmembranen entsteht. Die Xc ist abhängig von Zustand und Masse der Körperzellen, die wie ein Kugelkondensator wirken und steht für die Zellmasse und die zellulär gebundene Flüssigkeit. Die phasensensitive BIA-Messung ermöglicht eine Differenzierung dieser beiden Widerstände und somit eine Einteilung der FFM in BCM und ECM. Eine weitere Messgröße der phasensensitiven BIA ist der Phasenwinkel (PW). Durch die Kondensatoreigenschaften der Zellmembranen entsteht in dem Wechselstromkreis eine Phasenverschiebung von Strom- und Spannungsmaximum, der in Grad gemessen wird und ein Maß für den Zellzustand des Organismus ist. Ein hoher PW spricht für intakte Zellen, ein niedriger PW wird durch geschädigte Zellen verursacht. Bei einer Messfrequenz von 50 kHz durchfließt der Strom den Intra- und den Extrazellulärraum, sodass durch die Messung beide Räume erfasst werden (Roche, Heymsfield and Lohman, 1996).

Um eine weitere Unterteilung des TBW in EZW und IZW vorzunehmen, ist eine Multifrequenzanalyse notwendig. Dabei wird die Impedanz auch bei niedrigen Frequenzen gemessen. Klinisch relevant ist diese Differenzierung beispielsweise für Patienten mit zur Ödembildung führenden Erkrankungen (Kyle *et al.*, 2004b).

Durch die Segmentmessung können Aussagen über die lokale Körperzusammensetzung in den einzelnen Segmenten getroffen werden.

Dabei ist zu erwähnen, dass zur Bestimmung des TBW ethnische und physische Faktoren miteinbezogen werden, die empirisch erhoben wurden und populationsspezifisch als Referenzwerte angegeben werden. Untersuchungen zeigten, dass je nach ethnischer Zugehörigkeit große Schwankungen des TBW

vorliegen können, weshalb eine Anpassung der Gleichung erforderlich ist. Die Berechnung der Körperkompartimente erfolgt dann über multiple lineare Regression auf Grundlage einer Quelldatenbank, wodurch es sich um abgeleitete Werte handelt. Dies stellt eine wesentliche Limitation der BIA-Messung dar. Die Auswahl der richtigen Gleichung zur Berechnung der Körperkompartimente beeinflusst daher das Ergebnis. Für stark adipöse Menschen mit einem BMI  $\geq 34$  kg/m<sup>2</sup> existieren limitierte Daten, weshalb die Präzision der BIA-Auswertungen für diese Personengruppe eingeschränkt ist. Ebenso muss bedacht werden, dass der Körper kein gleichmäßiger Zylinder ist, wie zur Vereinfachung der Messung und der Berechnungen angenommen wird. Beispielsweise macht der elektrische Widerstand des Torsos nur 10% am Gesamtwiderstand aus, obwohl er 50% der Körpermasse entspricht, sodass Änderungen der FFM der Extremitäten vermutlich viel stärkere Auswirkungen auf die Impedanz haben, als Änderungen der FFM des Torsos (Kyle *et al.*, 2004a). Als weiterer Nachteil ist zu erwähnen, dass Schwankungen des Elektrolyt- und Wasserhaushalts die Ergebnisse verfälschen können und zu einer fehlerhaften Einschätzung der Körperzusammensetzung führen. Sportliche Aktivitäten, die Zusammensetzung der Nahrung und Alkoholgenuss im Vorfeld der Messung können somit zu Messabweichungen führen. Auch die Position der zu vermessenden Person ist wichtig, da dies zu deutlichen Flüssigkeitsverschiebungen innerhalb des Körpers führen kann. Daher ist eine hohe Standardisierung essentiell (Personen müssen beispielsweise zehn Minuten vor der Messung liegen). Obwohl die Messung an sich nur wenige Sekunden dauert, führt diese Standardisierung dazu, dass der tatsächliche Zeitaufwand für die Messung deutlich länger ist. Geringe Schwankungen von FFM, FM und TBW unter zwei Kilogramm werden von der BIA nur unzureichend erfasst, da die Messung dafür nicht präzise genug ist (Heitmann *et al.*, 1994). Die Abweichungen bei Messwiederholungen ergab in Studien einen durchschnittlichen Wert von 2,7 - 4% (Lukaski *et al.*, 1985).

Trotz der Limitationen ist die BIA eine einfach durchzuführende, nicht-invasive Methode zur Bestimmung der Körperzusammensetzung. Die Messung geht schnell und ist praktisch überall anwendbar, da das BIA-Gerät portabel ist. Ein weiterer Vorteil des BIA-Geräts ist der vergleichsweise günstige Anschaffungspreis, sowie die unkomplizierte Wartung und Handhabung des Geräts. Für gesunde Testpersonen ohne große Schwankungen der Hydratisierung oder des Elektrolythaushalts und unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht und ethnischer Zugehörigkeit bei Berechnung

der Körperkompartimente ist sie eine gute Methode zur Bestimmung der Körperzusammensetzung (Kyle *et al.*, 2004a; Kyle *et al.*, 2004b).

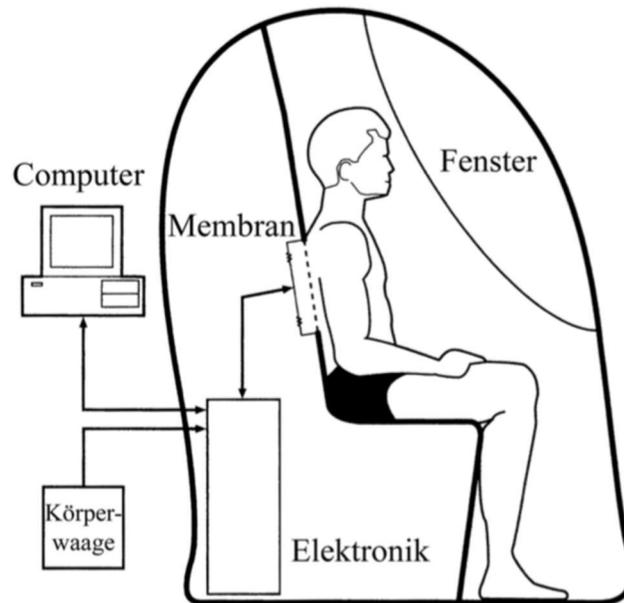
### **1.5.2 Air Displacement Plethysmographie**

Eine andere Methode zur Bestimmung der Körperzusammensetzung ist die ADP. Hierfür kann ein sogenannter Bod Pod verwendet werden, mit dem das Körpervolumen und das präzise Körpergewicht bestimmt wird, woraus anschließend anhand der Formel

$$\text{Dichte (g/cm}^3\text{)} = \text{Masse (g)} / \text{Volumen (cm}^3\text{)}$$

die Körperdichte errechnet werden kann. Aus der Gesamtkörperdichte können dann die relativen Anteile von Fettmasse und fettfreier Masse berechnet werden, wie weiter unten noch näher erläutert wird (Fields, Goran and McCrory, 2002). Die Funktionsweise der ADP wird im Folgenden erläutert: In Analogie zum Unterwassermessen (Hydrodensitometrie) wird bei der ADP indirekt das Volumen eines Körpers ermittelt, indem das Volumen der durch den Körper verdrängten Luft in einem abgeschlossenen Raum gemessen wird. Das ADP-Gerät besteht aus zwei Kammern: einer Messkammer und einer Referenzkammer, die über eine flexible Membran miteinander verbunden sind. Während der Körpervolumenmessung schwingt die Membran, wodurch sinusoidale Volumenänderungen in beiden Kammern erzeugt werden, die in ihrem Ausmaß identisch sind, in der Richtung ihrer Veränderung aber entgegengesetzt. Wenn das Volumen also in einer Kammer zunimmt, nimmt es um denselben Betrag in der anderen Kammer ab und umgekehrt. Diese Volumenänderungen führen zu sehr geringen Druckschwankungen innerhalb der Kammern, die erfasst und analysiert werden. Die Druckänderungen sind mit  $\pm 0,5 \text{ cmH}_2\text{O}$  nur minimal und werden von den Testpersonen kaum wahrgenommen (Fields, Goran and McCrory, 2002).

**Abbildung 1.6:** Schematische Darstellung eines ADP-Geräts (Dempster and Aitkens, 1995)



Unter Anwendung physikalischer Gasgesetze kann über den erfassten Druck das Körpervolumen der Testperson bestimmt werden. Zur Anwendung kommen hierbei die Gesetze nach Boyle und nach Poisson, die das Druck-Volumen-Verhältnis von Gasen unter unterschiedlichen thermischen Bedingungen beschreiben (McCroory *et al.*, 1995; Dempster and Aitkens, 1995). Unter isothermalen Bedingungen, das heißt bei konstanter Temperatur, gilt das Boyle'sche Gesetz:

$$P_1/P_2 = V_2/V_1$$

$P_1$  – Druck der Membran bei leerer Kammer

$P_2$  – Druck der Membran bei besetzter Kammer

$V_1$  – Kammervolumen der leeren Kammer

$V_2$  – Kammervolumen der besetzten Kammer

Die Messungen mit dem ADP-Gerät finden hauptsächlich unter adiabatischen Bedingungen statt, was bedeutet, dass während der Messung zwischen Messraum und Umgebung keine thermische Energie ausgetauscht wird. Aufgrund der Abgabe von Körperwärme sind während der Messung trotzdem keine isothermalen

Bedingungen gegeben. Somit wird das Volumen errechnet nach der Poisson'schen Gleichung:

$$P_1/P_2 = (V_2/V_1)^\gamma$$

$\gamma$  - Isentropenexponent; Verhältnis der spezifischen Wärme eines Gases bei konstantem Druck zur spezifischen Wärme bei konstantem Volumen

Zum Erzielen eines akkuraten Messergebnisses muss außerdem das Luftvolumen des Körpers berücksichtigt werden, das sich zum größten Teil aus der Luft in den Lungen, sowie der Luft nahe Haut, Haaren und Kleidung zusammensetzt (Higgins *et al.*, 2001). Dieses Luftvolumen unterliegt isothermalen Bedingungen und weist damit eine 40-prozentig höhere Komprimierbarkeit auf, als unter adiabatischen Bedingungen. Würde dieses isothermale Luftvolumen bei den Berechnungen nicht berücksichtigt werden, würde das zu einer Unterschätzung des Körpervolumens führen. Das Lungenvolumen ( $V_{TG}$ ) kann entweder gemessen oder durch eine empirisch erhobene Gleichung berechnet werden. Aus praktischen Gründen erfolgt häufig die Berechnung von  $V_{TG}$ . Trotz möglicher Abweichungen zwischen berechnetem und tatsächlichem  $V_{TG}$  hätte dies nur einen sehr geringen Einfluss auf das Ergebnis der Körperzusammensetzung (Fields, Goran and McCrory, 2002).

Die hautnahe isothermale Luft wurde unter Berechnung des „surface area artifact“ (SAA) berücksichtigt (Dempster and Aitkens, 1995). Dieser automatisch von der ADP-Software erstellte Wert errechnet sich aus:

$$SAA (l) = k (l/cm^2) \times BSA (cm^2)$$

k – Konstante (empirisch vom Hersteller erhoben)

BSA – body surface area; bestimmt nach Du Bois aus Körpergewicht und -größe (Du Bois and Du Bois, 1989)

Diese Werte wurden als Korrektur zur Bestimmung des Körpervolumens hinzugezogen. Somit erfolgte die Berechnung nach folgender Formel:

$$V_{b_{corr}} (l) = V_{b_{raw}} (l) - SAA (l) + 40\% V_{TG} (l)$$



$V_{TG}$  - Thorakales Gasvolumen

$V_{b_{corr}}$  - durch SAA und  $V_{TG}$  korrigiertes Körpervolumen

Wie oben beschrieben, kann aus Körpervolumen und Körpergewicht einer Testperson die Körperdichte berechnet werden (Dichte=Masse/Volumen).

Durch Kenntnis der Körperdichte kann anhand der Formel von Siri die FM in Prozent berechnet werden (Siri, 1993):

$$\text{Körperfettmasse} = (495/\text{Körperdichte}) - 450$$

Die Formel von Siri wurde auf Grundlage experimentell erhobener Daten entwickelt und beruht auf der Annahme einer konstanten Dichte von FM und FFM, die nicht immer gegeben ist (Visser *et al.*, 1997; Deurenberg-Yap *et al.*, 2001; Lohman, 1986). Dies stellt daher einen Nachteil der Bestimmung der Körperzusammensetzung mit ADP dar.

Eine weitere Limitation der ADP ist die eingeschränkte Verfügbarkeit. Aufgrund hoher Anschaffungskosten und der empfindlichen Messelektronik werden die Geräte oft nur zu Forschungszwecken eingesetzt. Um korrekte Messergebnisse zu liefern, darf der ADP keinen oder nur geringen Temperaturschwankungen ausgesetzt sein. Die Messungen müssen im Voraus geplant werden, da das ADP-Gerät eine mindestens 30-minütige Aufwärmphase benötigt, sowie eine zeitaufwendige Kalibrierung vor der ersten Messung. Die Untersuchung an sich dauert nur wenige Minuten.

Die Bestimmung der Körperzusammensetzung mittels ADP ist eine sichere und nicht-invasive Methode, die bei richtiger Handhabung sehr exakte und reproduzierbare Ergebnisse liefert (McCrary *et al.*, 1995; Miyatake, Nonaka and Fujii, 1999). Eine Auswertung mehrerer Studien zeigte eine sehr genaue Übereinstimmung der Messwerte (1%) für die FM von ADP und Hydrodensitometrie, sowie DEXA (Fields, Goran and McCrary, 2002).

## **1.6 Zielstellung der Arbeit**

Ziel dieser Arbeit war es, den grundlegenden Verlauf von Körpergewicht, Körperzusammensetzung und Energieverbrauch übergewichtiger Frauen während einer Phase der Gewichtsreduktion und einer nachfolgenden Phase der

Gewichtsstabilisierung zu erfassen und damit einhergehende Unterschiede zu analysieren. Dabei sollte im Speziellen der Fragestellung nachgegangen werden, ob die unter Gewichtsreduktion eintretenden Veränderungen des Energiehaushaltes eher durch die negative Energiebilanz während der Gewichtsreduktion oder durch die veränderte Körperzusammensetzung nach Gewichtsreduktion bedingt sind.

Dies soll dazu dienen, die Adaptationsvorgänge des Körpers auf eine Gewichtsreduktion besser verstehen zu können. Das Verständnis der Regulationsmechanismen in ihrem zeitlichen Verlauf könnte Aufschluss geben über die Ursache der häufig auftretenden erneuten Gewichtszunahme.

Zudem erfolgte die Erfassung der Körperkomposition mit zwei unterschiedlichen Methoden. Ein Ziel während einer Gewichtsreduktion ist es, den Verlust der FFM so gering wie möglich zu halten, um einer Reduktion des Grundumsatzes und somit einer möglichen Gewichtswiederzunahme entgegenzuwirken. Daher stellt die Bestimmung der Körperzusammensetzung nach dem 2-Kompartiment-Modell mit Erfassung der FM und FFM eine gut geeignete Möglichkeit zur Verlaufskontrolle während einer Gewichtsintervention dar. Sowohl die BIA als auch die ADP sind etablierte Methoden zur Erfassung der Körperkompartimenten FM und FFM. Insbesondere sollte untersucht werden, wie sich die Messergebnisse der beiden Methoden im zeitlichen Verlauf zueinander verhalten und ob die Phasen der Gewichtsreduktion und des Gewichtserhalts einen Einfluss auf dieses Verhältnis haben. Dabei bestand die Frage, inwieweit die BIA eine valide Methode ist, um die Veränderungen der Körperzusammensetzung unter Gewichtsreduktion zu erfassen oder ob dies nur unter Einsatz der ADP möglich ist.

Die Ergebnisse dieser Arbeit sollen einen Beitrag leisten zum besseren Verständnis der Regulation von Körpergewicht und Energiehaushalt, die während und nach einer Phase der Gewichtsreduktion einsetzen. Durch Kenntnis dieser Regulationsmechanismen könnte abgeleitet werden, wie das Gewicht dauerhaft stabilisiert werden und eine Gewichtswiederzunahme verhindert werden kann. Für die Prävention und Therapie der Adipositas ergäben sich dadurch gegebenenfalls neue Behandlungsmöglichkeiten und die Chance auf einen dauerhaften Therapieerfolg. Dies wäre sowohl für die Betroffenen als auch in Hinblick auf gesellschaftliche und gesundheitsökonomische Aspekte von großer Bedeutung.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Studiendesign**

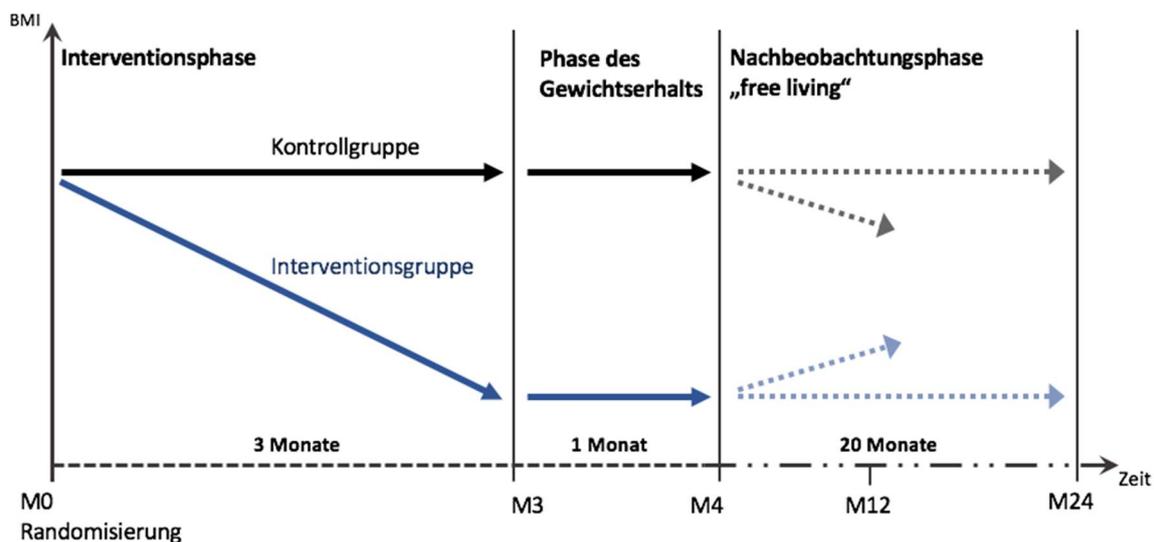
Die vorliegende Dissertation ist im Rahmen der klinischen Studie „Analyse von hormonellen und metabolischen Effekten einer negativen Energiebilanz auf die Regulation der Muskelmasse und -funktion“ entstanden. Bei dieser Studie unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. K. Mai handelt es sich um eine am Experimental and Clinical Research Center (ECRC) der Charité durchgeführte randomisierte und kontrollierte Interventionsstudie, welche die Auswirkungen einer diätetischen Gewichtsreduktion auf hormonelle und metabolische Parameter untersucht. Probanden dieser Studie waren ausschließlich postmenopausale Frauen, die nach initialer Charakterisierung entweder in Kontroll- oder Interventionsgruppe randomisiert wurden.

Ziel der Probanden der Interventionsgruppe war ein Gewichtsverlust von acht Prozent. Die Probanden der Kontrollgruppe erhielten außer einem Ernährungsberatungskurs keine weitere Intervention.

#### **2.1.1 Beschreibung des zeitlichen Verlaufs der Studie**

Die in dieser Arbeit analysierten Daten wurden im Zeitraum von 2012 bis 2015 erhoben. Die Studie verlief in mehreren Phasen. Nach Rekrutierung und Randomisierung der Probanden erfolgte zunächst eine zwölfwöchige Gewichtsreduktionsphase, gefolgt von einer vierwöchigen Phase des Gewichtserhalts. Anschließend begann die Nachbeobachtungsphase, die nach 20 Monaten abgeschlossen war. Die Abbildung 2.1 zeigt den schematischen Ablauf der Studie sowie die Untersuchungszeitpunkte.

**Abbildung 2.1:** Schematische Darstellung des zeitlichen Studienablaufs (eigene Darstellung)



Die Charakterisierung der Probanden erfolgte zu drei Zeitpunkten: zum Ausgangszeitpunkt der Studie (M0), im Anschluss an die Gewichtsreduktionsphase (M3) und nach Beendigung der Gewichtserhaltungsphase (M4). Dabei bestand jede Charakterisierung aus drei Untersuchungstagen an denen umfassende Daten erhoben wurden. Es erfolgten Blutentnahmen, Muskel- und Fettgewebsbiopsien, sowie Urin- und Stuhlanalysen. Es wurde die Körperzusammensetzung und der Energieumsatz der Testpersonen bestimmt. Außerdem wurden mittels Fragebögen zahlreiche Informationen zum Lebensstil, Stimmung, Ernährungsgewohnheiten, körperlicher Aktivität und Begleiterkrankungen erhoben und ausgewertet.

Während der 20 Monate andauernden Nachbeobachtungszeit erhielten die Probanden keine weitere Intervention. In dieser Phase fanden zwei weitere Charakterisierungen statt, jeweils 12 und 24 Monate nach Studienbeginn. Diese wurden in reduziertem Umfang an nur einem Untersuchungstag durchgeführt. Im Rahmen dieser Arbeit wurden die Daten der Nachbeobachtungsphase nicht weiter ausgewertet.

### 2.1.2 Rekrutierung der Probanden inklusive Ein- und Ausschlusskriterien

Für die Studie wurden im Zeitraum von März 2012 bis Juli 2015 insgesamt 80 Probandinnen rekrutiert. Die Rekrutierung erfolgte über Aushänge an allen vier Standorten der Charité und Anzeigen in öffentlichen Print-Medien. Außerdem wurden potenzielle Probandinnen direkt in der endokrinologischen Sprechstunde der Charité

und in dem angegliederten Gewichtsreduktionskurs angesprochen und über die Studie informiert.

Eingeschlossen wurden ausschließlich postmenopausale Frauen unter 80 Jahren mit einem BMI > 27 kg/m<sup>2</sup>. Eine Auflistung aller Ein- und Ausschlusskriterien zeigt Tabelle 2.1.

**Tabelle 2.1:** Ein- und Ausschlusskriterien der Studienteilnahme (eigene Darstellung)

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter &lt; 80 Jahre</li> <li>▪ weibliches Geschlecht</li> <li>▪ BMI &gt; 27 kg/m<sup>2</sup></li> <li>▪ Frauen in der Postmenopause</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Gewichtsschwankungen &gt; 5kg in den letzten zwei Monaten</li> <li>▪ schwere chronische Erkrankungen               <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ instabile koronare Herzkrankheit</li> <li>▪ schwere Nieren-/Lebererkrankungen</li> <li>▪ psychische Erkrankungen</li> <li>▪ systemische Infektionen</li> <li>▪ unbehandelte endokrine Erkrankungen</li> <li>▪ Malabsorptionssyndrome</li> <li>▪ Nahrungsmittelallergien</li> <li>▪ arterielle Hypertonie (systolisch &gt; 180 mmHg; diastolisch &gt; 110 mmHg)</li> </ul> </li> <li>▪ veränderte Rauchgewohnheiten in den letzten drei Monaten</li> <li>▪ Durchführen einer Diät in den letzten drei Monaten</li> <li>▪ Einnahme von Medikamenten mit Effekt auf die Energiehomöostase*</li> </ul>

\* außer Schilddrüsenhormone, wenn eine euthyreote Stoffwechsellage vorlag

Vor Einschluss in die Studie wurden die Probandinnen ausführlich über den Studienablauf aufgeklärt und erhielten Informationen über die geplanten Untersuchungen, sowie mögliche Risiken und Komplikationen.

Nach Überprüfung aller Ein- und Ausschlusskriterien, sowie dem Vorliegen des schriftlichen Einverständnisses der Probandin, erfolgten die M0-Charakterisierung und die Randomisierung in Kontroll- oder Interventionsgruppe. Erst nachdem alle Untersuchungsergebnisse der Phänotypisierung vorlagen und durch den Studienarzt überprüft waren, erfolgte der endgültige Einschluss der Probandinnen.

### **2.1.3 Randomisierungsprocedere**

Nach der initialen Charakterisierung wurden die Probanden in eine Interventions- oder Kontrollgruppe randomisiert. Dies erfolgte entsprechend einer Randomisierungsliste unter Stratifizierung nach dem Ausgangsgewicht, wobei die Probanden einer von drei BMI-Gruppen zugeteilt wurden. Die BMI-Gruppen waren definiert als Gruppe 1 mit einem BMI zwischen 27 und 30 kg/m<sup>2</sup>, Gruppe 2 mit einem BMI von 30 bis 35 kg/m<sup>2</sup> und Gruppe 3 mit einem BMI >35 kg/m<sup>2</sup>.

### **2.1.4 Methode der Gewichtsreduktion und Gewichtsstabilisierung**

Nach der ersten Phänotypisierung und Randomisierung folgte für die 40 Probanden der Interventionsgruppe ein 12-wöchiger Gewichtsreduktionskurs. Ziel der Intervention war ein Gewichtsverlust von acht Prozent. Um dies zu erreichen wurde zunächst eine niedrigkalorische Formula-Diät (Optifast2® (Nestlé HealthCare Nutrition GmbH, Frankfurt a.M., D) über einen Zeitraum von acht Wochen durchgeführt. Jede Probandin erhielt durch das Studienteam fünf Packungen Optifast pro Tag, was einer Kalorienaufnahme von 800 kcal entsprach. Außerdem fanden in dieser Zeit wöchentliche Gruppentreffen und Ernährungsberatungskurse statt, die durch ausgebildete Ernährungsberaterinnen der Abteilung Endokrinologie, Diabetes und Ernährungsmedizin der Charité durchgeführt wurden. Nach Abschluss der zweimonatigen Flüssigdiät folgte eine vierwöchige Phase ohne Einsatz der Trinknahrung, in der ebenfalls eine niedrigkalorische Diät eingehalten wurde. Die tägliche Kalorienanzahl wurde dabei individuell berechnet anhand des Ruheumsatzes über 24 Stunden. Dabei sollte die zugeführte Energie entsprechend der Empfehlung der DGEM zu 50-55% aus Kohlenhydraten, 15-20% aus Proteinen und 30% aus Fett stammen. Die Einhaltung der Diät wurde durch fortlaufende Dokumentation überprüft. Auch in dieser Phase fanden wöchentliche Gruppentreffen und Kochkurse statt, in denen die Teilnehmerinnen lernten, eine kalorienreduzierte Ernährungsweise in den Alltag zu integrieren. Außerdem wurden die Probandinnen motiviert, vermehrt körperlich aktiv zu sein und mindestens 10.000 Schritte am Tag zu gehen. Nach Abschluss der Gewichtsreduktionsphase fand eine erneute Phänotypisierung (M3) statt. Anschließend folgte über einen Zeitraum von vier Wochen die Phase der Gewichtsstabilisierung. Die Teilnehmerinnen wurden angehalten, eine tägliche Kalorienzufuhr entsprechend des initialen Ruheumsatzes plus 500 kcal einzuhalten,

um das erreichte Gewicht beizubehalten. Nach Abschluss der vier Wochen folgte eine weitere Phänotypisierung (M4). Die Interventionsphase war somit abgeschlossen.

Für die Probandinnen der Kontrollgruppe war das Ziel in den ersten vier Monaten der Studie der Gewichtserhalt. Dazu wurde eine tägliche Energiezufuhr, errechnet aus Ruheumsatz plus 500 kcal, empfohlen. Während dieser Zeit erhielten sie im vierwöchigen Abstand ebenfalls Ernährungsberatungskurse.

Nach Absolvieren der ersten vier Studienmonate folgten 20 Monate des „free-livings“. Die Teilnehmerinnen erhielten keine weiteren Interventionen und konnten das in den Ernährungskursen Erlernte im Alltag umsetzen. Es folgten zwei weitere Phänotypisierungen in dieser Phase, die 12 Monate (M12) und 24 Monate (M24) nach Studienbeginn stattfanden. Diese wurden in reduziertem Umfang durchgeführt und fanden an nur einem Untersuchungstag statt.

### **2.1.5 Phänotypisierungszeitpunkte**

Insgesamt waren im Studienverlauf drei verschiedene Zeitpunkte zur Phänotypisierung der Probandinnen vorgesehen. Es erfolgte die initiale Charakterisierung zum Studienbeginn, nach Abschluss der Gewichtsreduktionsphase und im Anschluss an die Phase der Gewichtsstabilisierung. Die Visiten umfassten jeweils drei Untersuchungstage, an denen umfassende Daten erhoben wurden. Dazu gehörten die Erhebung von anthropometrischen Daten, wie Taillen- und Hüftumfang, sowie das Körpergewicht.

Um die zeitliche Entwicklung der Körperzusammensetzung nachvollziehen und gleichzeitig den Einfluss einer veränderten Körperzusammensetzung auf den Energiehaushalt untersuchen zu können, wurde während der gesamten Studienphase regelmäßig der Verlauf von FM und FFM bestimmt.

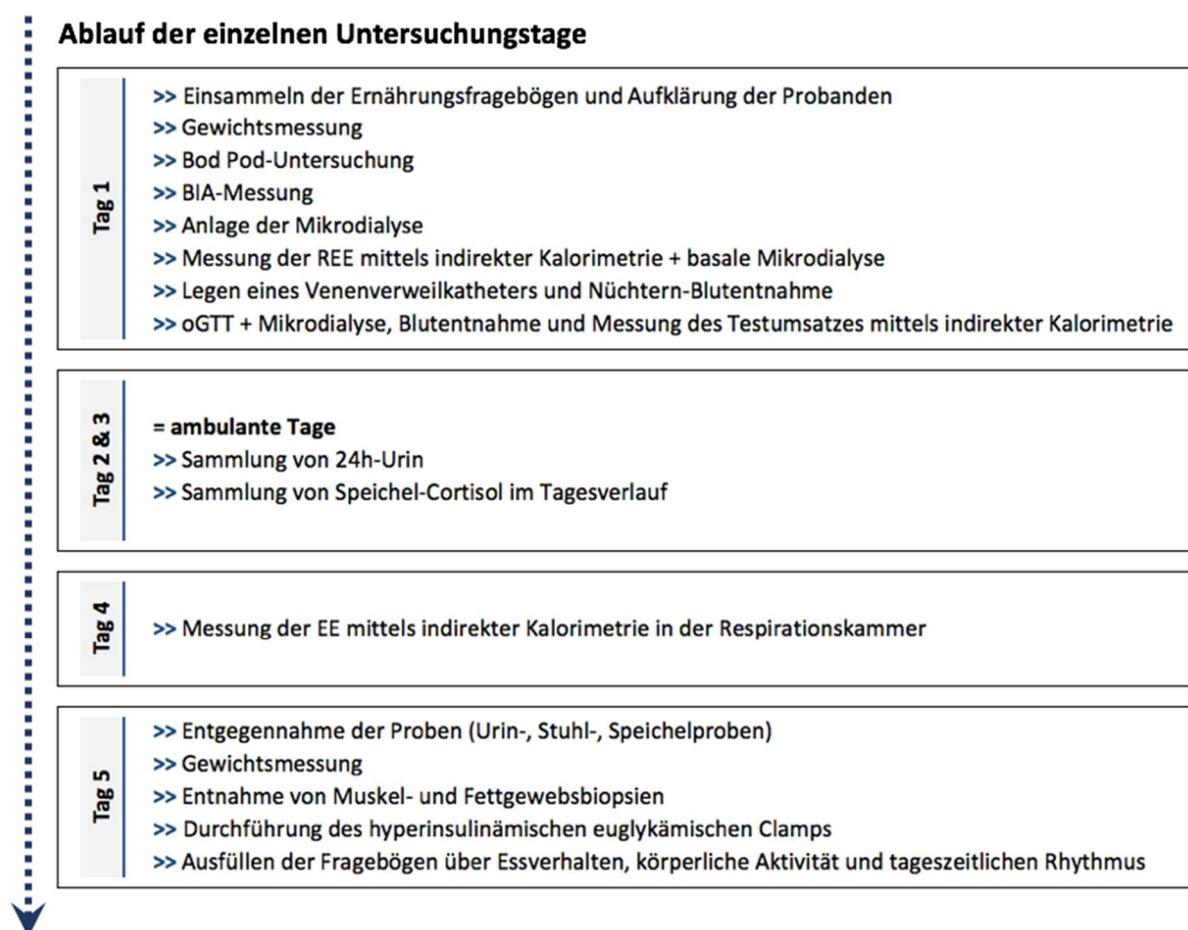
Die Körperzusammensetzung wurde in dieser Studie mit zwei verschiedenen Messmethoden bestimmt: BIA und ADP. Weiterhin wurden bei jeder Visite der REE und ppTh mittels indirekter Kalorimetrie gemessen. Bei jeder Visite wurden außerdem eine Nüchternblutentnahme durchgeführt, ein oraler Glukosetoleranztest und die Analyse der muskulären Insulinsensitivität mittels euglykämischen und hyperinsulinämischen Clamp. Es erfolgte die Sammlung und Analyse von 24-Stunden-Sammelurin und von Stuhlproben zur Analyse des Darmmikrobioms. Zudem sind Fett- und Muskelbiopsien und eine Mikrodialyse im abdominalen subkutanen Fettgewebe und in der Oberschenkelmuskulatur durchgeführt worden. Außerdem wurden mittels

Fragebögen umfassende Informationen bezüglich Ernährungsgewohnheiten und Lifestyle erfasst.

Die drei Untersuchungstage einer Phänotypisierung mussten innerhalb eines Zeitraums von zehn Tagen stattfinden und sollten möglichst nicht an direkt aufeinander folgenden Tagen durchgeführt werden, um Interaktionen der Untersuchungsprozeduren zu minimieren. Jeweils vier Tage vor M0, M3 und M4 wurde von den Probandinnen ein Ernährungsprotokoll geführt, in dem jedes zugeführte Nahrungsmittel mit genauer Mengenangabe notiert wurde.

Der zeitliche Ablauf der Untersuchungen an den Tagen der Phänotypisierung ist beispielhaft in Abbildung 2.2 dargestellt.

**Abbildung 2.2:** Schematische Darstellung des Ablaufs der einzelnen Untersuchungstage zu M0, M3 und M4 (eigene Darstellung)



Während der Studienphase M0-M4 wurde bis auf eine Anpassung der blutdrucksenkenden Therapie und der Supplementation mit Schilddrüsenhormonen



(bei Gewichtsverlust) die weitere Medikation nicht verändert. Die zwei Visiten in der Nachbeobachtungsphase fanden in reduziertem Umfang statt. An einem Untersuchungstag wurden anthropometrische Daten erhoben, ein oraler Glukosetoleranztest durchgeführt, sowie erneut Daten mittels Fragebögen erfasst. Die in dieser Arbeit ausgewerteten Daten umfassen den BMI, die Körperzusammensetzung, die anthropometrisch erhobenen Daten, sowie REE und ppTh. Alle anderen im Rahmen der Studie erfassten Daten sind nicht Teil dieser Arbeit, daher wird im Folgenden nicht näher darauf eingegangen. Ebenso sind die Visiten der Nachbeobachtungszeit nicht Teil dieser Auswertungen.

## **2.2 Untersuchungsmethoden und Datenerhebung**

### **2.2.1 Anthropometrie**

Die Bestimmung von Körpergröße und -gewicht sowie die Messung von Taillen- und Hüftumfang erfolgte durch ausgebildetes Studienpersonal.

Dabei wurde der Taillenumfang in der Mitte zwischen unterem Rippenbogen und Beckenkamm in der Mittelaxillarlinie gemessen. Der Hüftumfang wurde als maximaler Umfang auf Höhe der Symphyse bestimmt. Als Orientierungshilfe dienten die Trochanter majores, die in Flexionsstellung der Hüfte aufgesucht wurden. Die Umfangsmessungen wurden mit einem flexiblen, nicht-elastischen Maßband am stehenden Probanden durchgeführt.

Die Bestimmung der Körpergröße erfolgte mit einem elektronischen Körperlängenmessgerät. Während der Messung stand der Proband mit geradem Kopf und geschlossenen Fersen in einer aufrechten Körperhaltung.

Das Gewicht wurde mit der an das ADP-Gerät angeschlossenen elektronischen Messwaage mit einer Präzision von 0,01 kg bestimmt. Die Messung erfolgte morgens, in nüchternem Zustand, an dem nur mit Unterwäsche bekleideten Probanden.

Die Messung von Blutdruck und Puls erfolgte mit einem automatischen Messgerät der Firma Omron (OMRON, Healthcare Inc., USA). Nach einer zehnmütigen Ruhepause erfolgten am sitzenden Probanden auf Herzhöhe dreimalig die Messung von Blutdruck und Puls, woraus der Mittelwert gebildet wurde.

### **2.2.2 Bioelektrische Impedanzanalyse**

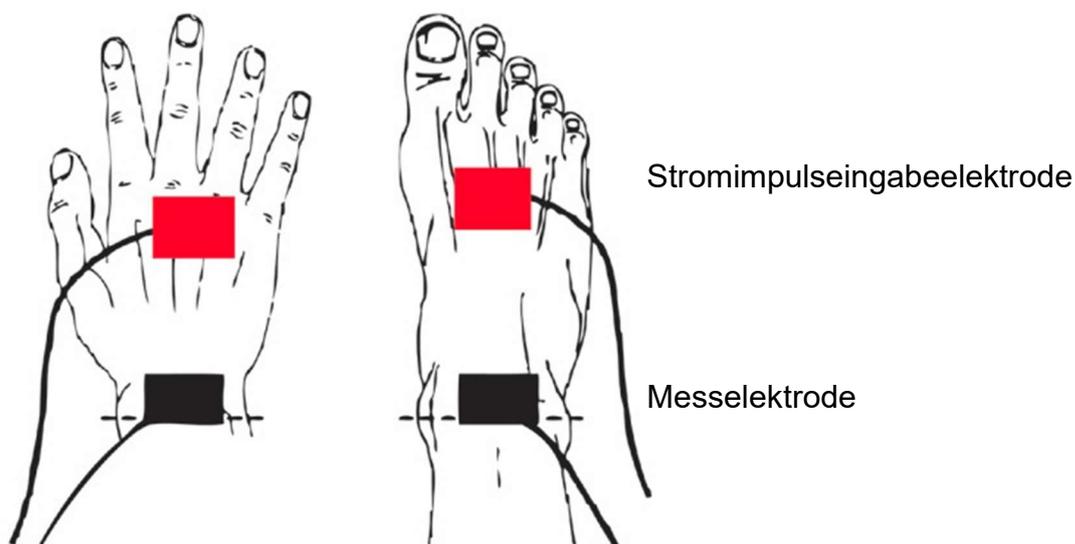
Die BIA-Messungen erfolgten mit dem Impedanzanalysator BIACORPUS RX 4000 der Firma MEDI CAL Healthcare GmbH (Kalsruhe, Deutschland). Die Messungen

erfolgten am liegenden, nüchternen Probanden, nachdem dieser zehn Minuten in dieser Position verbracht hatte, sodass sich das Körperwasser gleichmäßig verteilen konnte.

Für ein möglichst exaktes Messergebnis sollte der Proband am Vortag keinen exzessiven Sport getrieben haben, sowie keine größeren Mengen Alkohol zu sich genommen haben. Zudem sollte er vor der Messung die Blase entleert haben.

Die Hautareale, auf denen die Elektroden angebracht wurden, mussten trocken sein und wurden vor dem Ankleben der Elektroden mit Hautdesinfektionsmittel entfettet, um einen guten Kontakt zwischen Elektrode und Haut zu erzielen. Es wurden jeweils zwei Elektroden an Hand- und Fußgelenken beider Körperseiten angebracht. Die Platzierung der Elektroden am Handrücken erfolgte zwischen den Ossa metacarpi von Dig II und III sowie drei Querfinger proximal davon zwischen Processus styloideus radii und Caput ulnae. Am Fußrücken wurden die distalen Elektroden zwischen dem zweiten und dritten Mittelfußknochen angebracht und die proximalen Elektroden auf Höhe des Sprunggelenks zwischen medialem und lateralem Malleolus.

**Abbildung 2.3:** Platzierung der Hautklebelektroden an Händen und Füßen (Medical Healthcare GmbH a)



Die distale Elektrode diente der Impulseingabe, proximal befand sich die sensible Messelektrode. Es wurde auf einen ausreichenden Abstand zwischen proximaler und distaler Elektrode geachtet (mindestens drei Querfinger beziehungsweise 5-7 cm). Bevor die Messung erfolgte, wurde die Lage des Probanden kontrolliert und darauf geachtet, dass weder die Arme den Körper berührten noch die Oberschenkel

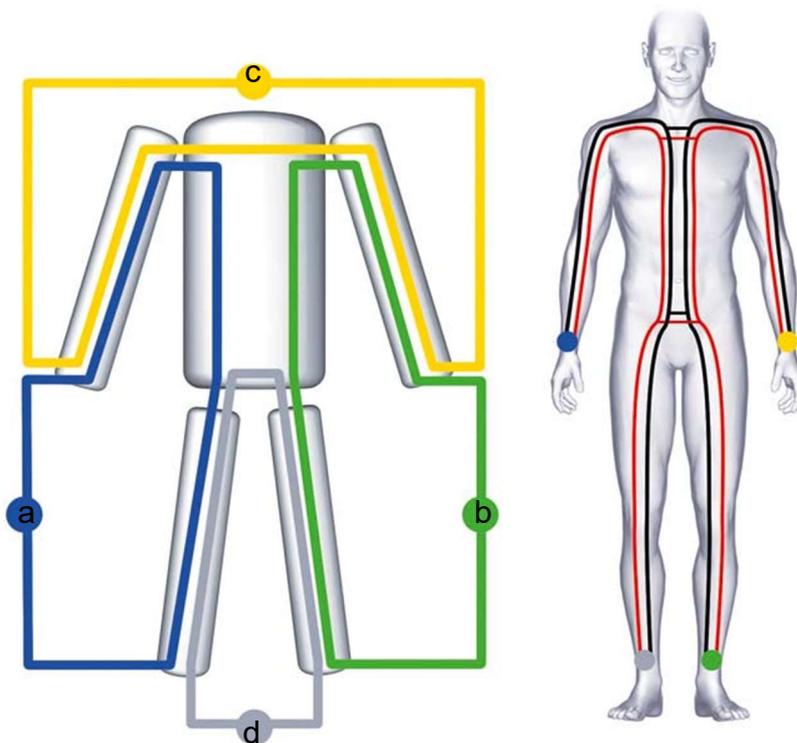
zueinander Kontakt hatten, sowie kein Hautkontakt zu metallischen Gegenständen bestand.

Anschließend erfolgte die Messung, indem über die Impulselektrode ein sinusförmiger Wechselstrom mit einer Frequenz von 50 kHz angelegt wurde und die Widerstände mit der Messelektrode ermittelt wurden.

Die Messung der Körperzusammensetzung über eine 4-Kanalmessung liefert die Messergebnisse Rz, Xc und PW für vier Körpersegmente (siehe Abbildung 2.4):

- Rechte Körperhälfte – rechter Arm-rechter Fuß (a)
- Linke Körperhälfte – linker Arm-linker Fuß (b)
- Oberkörper – rechter Arm-linker Arm (c)
- Unterkörper – rechter Fuß-linker Fuß (d)

**Abbildung 2.4:** Anordnung der Schaltkreise bei der 4 Segment-Messung (Medical Healthcare GmbH b)



Die erhobenen Werte wurden durch das Studienpersonal direkt im Anschluss an die Messung in der entsprechenden Probandenakte notiert. Im weiteren Verlauf erfolgte die manuelle Übertragung aller Messwerte in die zugehörige Software (BodyComp). Mithilfe dieser erfolgte anhand der gemessenen Widerstände die Berechnung der Körperkompartimente. Dabei wurden die jeweiligen Probandendaten (Alter, Größe, Gewicht) in die Analyse miteinbezogen. Anhand dieser Werte konnte die Software

vielfältige Daten betreffend der Körperzusammensetzung, des Wasserhaushalts und des Zellzustandes ermitteln. In der vorliegenden Arbeit wurden zur weiteren Auswertung die Werte für FM und FFM verwendet. Diese wurden aus der Software in eine elektronische Datenbank in Form einer Excel-Tabelle übertragen.

### **2.2.3 Air Displacement Plethysmographie**

Als weitere Methode zur Bestimmung der Körperzusammensetzung wurde eine densitometrische Messung mit einem Air-Displacement-Plethysmographen (Bod Pod) der Firma COSMED durchgeführt.

Vor der Messung am Probanden wurde zunächst eine standardisierte 2-Punkte-Kalibrierung des ADP-Geräts durchgeführt. Dazu erfolgte eine Messung bei leerer Kapsel, sowie eine Messung mit einem 50-Liter-Kalibrierungszyylinder innerhalb der ADP-Kapsel. Anschließend wurde die an das ADP-Gerät angeschlossene elektronische Körperwaage kalibriert, indem zwei Zylinder von jeweils 10 kg Gewicht nacheinander gewogen wurden. War die Kalibrierung erfolgreich, konnten die Untersuchungen am Probanden durchgeführt werden.

Während der Messungen trugen die Probanden enganliegende Badekleidung und eine Badekappe. Zunächst wurde das Körpergewicht der Probanden mittels elektronischer Körperwaage bestimmt. Danach erfolgte die Körpervolumenmessung in der ADP-Kapsel. Die Testperson setzte sich in die Messkammer des ADP-Geräts, mit den Händen auf den Oberschenkeln. Die Tür wurde verschlossen und zweimal nacheinander das Körpervolumen bestimmt. Dabei musste die Testperson ruhig atmen, ohne zu sprechen. Zwischen den beiden Messungen, die jeweils 50 Sekunden dauerten, wurde die Tür der Kammer geöffnet und wieder verschlossen. Bestand zwischen den beiden ermittelten Messwerten ein Unterschied von weniger als 0,2% beziehungsweise von weniger als 150 ml, wurde der Mittelwert der beiden Werte als Messergebnis genommen. Wichen beide Werte stärker voneinander ab, wurde eine dritte Messung durchgeführt. Das Körpervolumen wurde dann aus den beiden Werten mit der geringsten Abweichung voneinander berechnet, wenn sie die oben genannten Kriterien erfüllten. Wichen nach der dritten Messung die Werte immer noch um mehr als 0,2% beziehungsweise mehr als 150 ml voneinander ab, wurde die gesamte Messung inklusive Kalibrierung wiederholt.

Durch die somit erfolgte Bestimmung von Körpervolumen und Körpergewicht, erfolgte automatisch die Berechnung der Gesamtkörperdichte, sowie der relativen Anteile von FM und FFM durch die integrierte Software des ADP-Geräts.

Die Werte wurden durch das Studienpersonal manuell in die jeweilige Probandenakte übertragen. Nach Abschluss aller Untersuchungen erfolgte die Eingabe der Messwerte in eine elektronische Datenbank.

#### **2.2.4 Indirekte Kalorimetrie**

Aufgrund von Änderungen in der Geräteausstattung erfolgte die Analyse des Energieumsatzes und der ppTh mit zwei verschiedenen Systemen, wobei kein Wechsel innerhalb eines Probanden stattfand. Die im Rahmen dieser Studie durchgeführte Haubenkalorimetrie erfolgte bei den ersten elf Probanden über den gesamten Studienzeitraum mittels Deltatrec (Firma Datex, Helsinki). Die Messung bei den restlichen Probanden erfolgte mittels Quark RMR (Firma Cosmed, Deutschland) unter Verwendung der zugehörigen Canopy-Haube in einer thermoneutralen Umgebung.

Die Quark RMR Einheit beinhaltet einen Infrarotsensor für die CO<sub>2</sub>-Messung und einen paramagnetischen Sensor für die O<sub>2</sub>-Messung. Mit einem digitalen Turbinenflussmesser von 18mm Durchmesser am Expirationsausgang des Ventilators wurde das Atemminutenvolumen der Testperson erfasst. Die Messung erfolgt mit „breath-by-breath“-technique: Gaskonzentration und Expirationsvolumen wurden während jedes Ventilationszyklus gemessen (Leonard, 2012).

Die Quark RMR Einheit wurde regelmäßig kalibriert. Die Kalibration der Sensoren erfolgte vor jeder Messung, die Kalibration der Turbinen musste nur nach einer längeren Nutzungspause durchgeführt werden. Nach Einschalten des Geräts wurde eine Aufwärmzeit von mindestens zehn Minuten eingehalten. Danach erfolgte die automatische Sensoren-Kalibration. Dazu wurde die Umgebungsluft zweimal gegen das Kalibriergas gemessen. In dieser Zeit durfte in unmittelbarer Umgebung des Geräts nicht geatmet werden und Zugluft musste vermieden werden. War die Kalibration erfolgreich, konnte mit der Messung begonnen werden. Andernfalls wurde die Kalibration bis zum erfolgreichen Abschluss wiederholt.

Die Fluss-Volumen-Kalibration zur Überprüfung der Turbinen wurde ebenfalls regelmäßig durchgeführt. Mithilfe eines automatischen Kalibrationsprogrammes wurden zehn Atemzüge durch die Kalibrationspumpe simuliert und auf Mess- und

Ablesefehler überprüft. Nach erfolgreicher Kalibration konnte mit den Untersuchungen begonnen werden.

Während Kalibration und Messung wurde zu jeder Zeit eine Erschütterung der Messeinheit vermieden.

Die Messung der REE erfolgte morgens im nüchternen Zustand nach einer mindestens 12-stündigen Nahrungskarenz an den liegenden Probandinnen. Bevor die Messung beginnen konnte, wurde eine Ruhephase von mindestens zehn Minuten eingehalten, in denen sich die Probandinnen bereits im Untersuchungsbett liegend an die Umgebung gewöhnen und auf die Messung vorbereiten konnten. Nach erfolgreich absolvierter Kalibration wurden die anthropometrischen Daten jeder Testperson in die zugehörige Computer-Software eingegeben, anhand derer eine empfohlene Ventilationsrate berechnet wurde. Anschließend wurde den Probandinnen die Canopy-Haube angelegt. Dabei wurde darauf geachtet, dass kein Kontakt zwischen der Atemluft unter der Haube und der Außenluft bestand. Dazu wurden die an der Canopy-Haube befestigten flexiblen Stoffenden unter dem Kopfkissen der Probandin festgesteckt. Anhand des Kohlenstoffdioxidgehalts der Ausatemluft ( $\text{FeCO}_2$ ) konnte überprüft werden, ob die Canopy-Haube tatsächlich luftdicht befestigt war. Es musste ein stabiler  $\text{FeCO}_2$  von circa 0,9% vorliegen. Der Fluss des Canopy Blowers konnte mit dem Flow-Adjustment-Regler angepasst werden, sodass der  $\text{FeCO}_2$  dem Zielwert entsprach. Erst nach korrekter Einstellung wurde die Messung des Grundumsatzes gestartet. Dabei mussten die Probandinnen während der gesamten Messzeit von 30 Minuten ruhig liegen, ohne zu sprechen oder sich zu bewegen, da dies zu verfälschten Messwerten führen konnte. Auch ein Einschlafen der Probanden beeinflusste die Messergebnisse, daher wurde regelmäßig nach den Probandinnen gesehen und kontrolliert, dass alle Vorgaben während der Messungen eingehalten wurden.

Die Aufzeichnung der Messparameter erfolgte alle zehn Sekunden. Die Werte wurden automatisch durch die zugehörige Software auf einen Mittelwert pro Minute zusammengefasst, sodass am Ende der Ruheumsatzmessung je 30 Messwerte für  $\text{VO}_2$  und  $\text{VCO}_2$  vorlagen. Diese Werte wurden von der Computer-Software in eine elektronische Datenbank übertragen. Anschließend wurde die 30-minütige Messung in zwei 15-Minuten-Intervalle aufgeteilt und aus diesen 15 Werten wiederum der Mittelwert für  $\text{VO}_2$  und  $\text{VCO}_2$  berechnet. Dabei wurden Ausreißer, definiert als Abweichung vom jeweiligen Mittelwert um mehr als 10%, manuell rausgenommen.

Die so ermittelten Werte für  $VO_2$  und  $VCO_2$  des jeweils zweiten Intervalls wurden für die weiteren Berechnungen des Energieumsatzes verwendet.

Anhand der Formel  $((16,18 \cdot VO_2 / 1.000) + (5,02 \cdot VCO_2 / 1.000) - 5,99 \cdot N)$  konnte daraus zunächst der REE in kJ/min errechnet werden. Der Stickstoff (N) wurde dabei als feste Größe von 0,006g/min in die Berechnung eingeschlossen. Anschließend erfolgte die Umrechnung in kcal/min und schließlich die Errechnung des REE in kcal/d, was dem Grundumsatz der Testperson entsprach. Außerdem erfolgte die Berechnung des RQ, definiert als Quotient aus  $VCO_2/VO_2$ .

Die Messungen mit der respiratorischen Kammer fanden am Charité-Campus Berlin-Buch statt. Bei der respiratorischen Kammer handelt es sich um einen luftdichten Raum mit einer Abmessung von 2,5 x 2,0 x 2,2 Metern (Breite x Tiefe x Höhe), der konstant mit frischer Luft versorgt wird (Mähler *et al.*, 2012). Die Kammer war ausgestattet mit einem Außenfenster, sowie einer großen Glastür in Richtung der angrenzenden Studienräumlichkeiten, was einen permanenten Kontakt zwischen Testperson und Studienpersonal ermöglichte. Ebenso befanden sich in der Kammer verschiedene Sitzmöglichkeiten. Die Messungen fanden morgens zu Beginn eines Untersuchungstages statt, nach einer mindestens 12-stündigen Nahrungskarenz der Testperson. Nach ungefähr 30-minütiger Kalibrierung der Kammer wurde über 40 Minuten zunächst der REE der Testperson bestimmt. Anschließend wurde von dem Probanden eine Testmahlzeit mit einer genau definierten Zusammensetzung der Makronährstoffe eingenommen und dann über 180 Minuten die EE bestimmt. Analog zum Verfahren bei der Haubenkalorimetrie wurde der Anstieg des Energieverbrauchs gegenüber des REE bestimmt und dieser Anstieg ins Verhältnis zur Nahrungsenergie der Testmahlzeit gesetzt. Die ppTh wurde daraus als prozentualer Anteil des Energiegehaltes der Testmahlzeit berechnet.

Die in dieser Studie ausgewerteten Daten des REE stammen aus der Messung mit der Haubenkalorimetrie. Die Daten der ppTh wurden mittels der respiratorischen Kammer erhoben.

### **2.2.5 Blutentnahmen und Laboranalysen**

Bei der initialen Charakterisierung der Probanden erfolgte die Bestimmung eines Routinelabors zum Ausschluss schwerer Erkrankungen. Dieses beinhaltete metabolische Parameter (Nüchternblutzucker, Nüchterninsulin, HbA1c, Cholesterol,

LDL- und HDL-Cholesterol, Triglyceride, freie, unveresterte Fettsäuren (NEFA)), ein kleines Blutbild (Hämoglobin, Erythrozyten, Thrombozyten, Leukozyten), Elektrolyte und Spurenelemente (Natrium, Kalium, Calcium, Phosphor, Eisen, Ferritin), sowie Nieren- und Leberwerte (Serum-Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, ALAT, ASAT).

Die Blutentnahmen erfolgten durch geschultes Studienpersonal morgens, am nüchternen Probanden nach einer mindestens 12-stündigen Nahrungskarenz. Die Serumröhrchen wurden bei Zimmertemperatur bis zur vollständigen Koagulation gelagert und anschließend zentrifugiert. Die EDTA-, Heparin und Fluoridröhrchen wurden sofort nach Abnahme zentrifugiert, abpipettiert und aliquotiert. Danach wurden sie eingefroren und anschließend bei -80°C bis zur Analyse der Proben gelagert. Diese erfolgte im Labor der medizinischen Klinik für Endokrinologie, Diabetes und Ernährungsmedizin.

Die Bestimmung der Serumelektrolyte, Cholesterol, HDL-/LDL-Cholesterol, Triglyceriden, Leber- und Nierenwerte erfolgte nach standardisierten Labormethoden mit Pentra 400 von Horiba Abx (Montpellier, Frankreich).

Zur Bestimmung des Seruminsulins wurde ein fluorimetrischer Test durchgeführt (AutoDelfia; Perkin Elmer, Rodgau, Deutschland). Der Nüchtern-Blutzucker und HbA1c-Wert wurden separat im kapillären Blut bestimmt. Dies erfolgte durch das Studienpersonal morgens am nüchternen Probanden. Die Blutprobe wurde nach gründlicher Desinfektion aus dem Ohrläppchen entnommen. Anschließend wurde der HbA1c bestimmt und die Werte in die Probandenakte übertragen. Der Nüchtern-Blutzucker wurde mittels Glucose-Oxidase-Methode bestimmt (Dr. Müller Super GL, Freital, Deutschland).

Die basale Gesamtkörperinsulinsensitivität wurde mittels eines Homöostase-Modells berechnet, HOMA-IR. Zunächst wurde das Produkt aus Nüchtern-Insulinspiegel in Milliunits pro Liter und Nüchtern-Glukosespiegel in Millimol pro Liter berechnet und anschließend durch 22,5 dividiert (Matthews *et al.*, 1985).

Die Analyse des kleinen Blutbildes erfolgte im Labor Berlin (Charité Vivantes GmbH, Berlin, Deutschland).

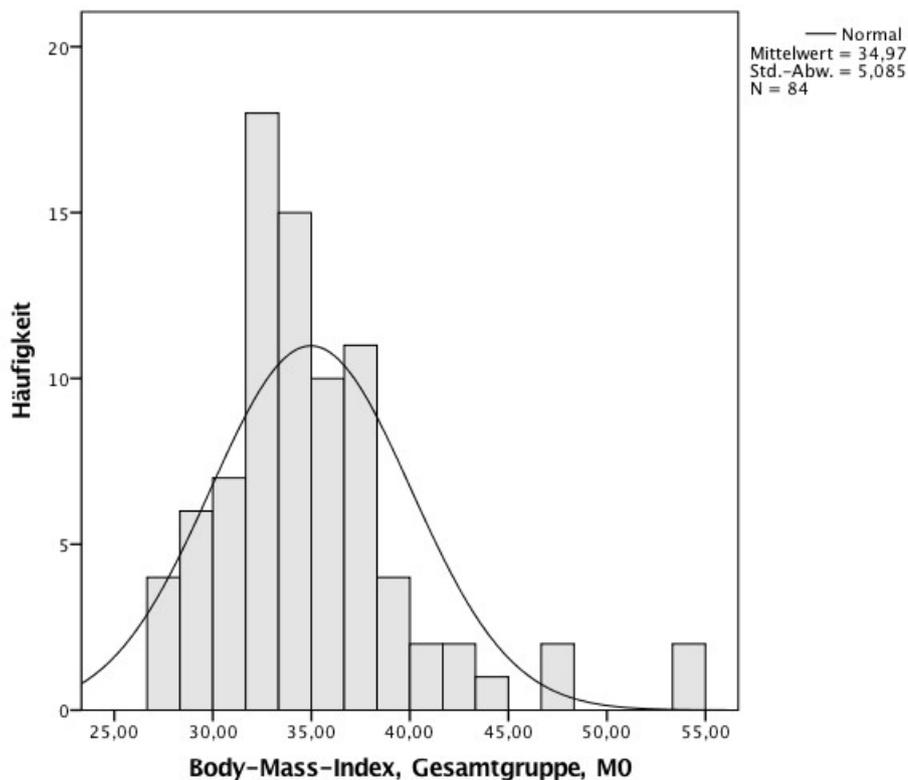
### **2.3 Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit IBM SPSS Statistics Version 23.0 für iOS. Die Tabellen und Abbildungen wurden mit Microsoft Word Version 15.26 für iOS und GraphPad Prism erstellt.



Aufgrund der Stichprobengröße und nach optischer Kontrolle anhand eines Histogramms konnte von einer Normalverteilung der Daten ausgegangen werden. Dies ist beispielhaft anhand der Verteilung des BMIs dargestellt (Abb. 2.5). Somit wurden zum Vergleich der Daten die jeweiligen Tests für Daten mit Normalverteilung verwendet. Der initiale Gruppenvergleich erfolgte mittels T-Test für unverbundene Stichproben. Die Ergebnisse sind in den Tabellen als Mittelwert  $\pm$  Standardfehler angegeben.

**Abbildung 2.5:** Verteilung des BMIs der Interventionsgruppe zum Studienbeginn M0 (eigene Darstellung)



### 2.3.1 Primäre und sekundäre Endpunkte

Zur Auswertung des primären Endpunkts der Studie (BMI) erfolgte eine Intention-to-treat-Analyse (ITT). Alle Probanden, die eine Randomisierung erhalten hatten, wurden in die Auswertung miteinbezogen, unabhängig von der Anzahl der Visiten. Somit wurden auch die Drop-outs in der Analyse berücksichtigt. Die sekundären Endpunkte (FM, FFM, REE, ppTh) wurden per-protokoll berechnet. Hierzu wurden alle Probanden ohne Randomisierung und Probanden ohne Follow-up-Visite nach M0 aus den

Berechnungen ausgeschlossen. Für die Auswertung der FM und FFM wurden ausschließlich die mittels ADP erhobenen Werte verwendet. Abschließend wurde dann ein Vergleich zu den mittels BIA erhobenen Daten durchgeführt (siehe Abschnitt 2.3.2 Methodenvergleich).

Für die Auswertung der Daten im zeitlichen Verlauf wurden gemischte Modelle berechnet. Damit wurde auch die Korrelation aufeinanderfolgender Werte eines Probanden berücksichtigt. Mithilfe des gemischten Modells wurde ein Vergleich zwischen den beiden Randomisierungsgruppen, sowie zwischen den einzelnen Zeitpunkten innerhalb einer Gruppe angestellt. Es wurden nacheinander der BMI, die FM und FFM, sowie die REE, die REE/FFM-Ratio und die ppTh als abhängige Zielvariable analysiert. Als unabhängige Variablen wurden die Randomisierungsgruppe, die Visite als zeitlicher Aspekt, das Alter und die Interaktion von Randomisierungsgruppe und Visite berücksichtigt. Die Kovarianzstruktur wurde als unstrukturiert definiert. Für Testwiederholungen erfolgte eine p-Wert-Adjustierung nach Bonferroni. Die Schätzungen erfolgten mittels Eingeschränkter Maximum Likelihood (REML).

Die Darstellung der Ergebnisse in den Tabellen entsprechen den geschätzten Randmitteln mit Standardfehlern. Zur graphischen Darstellung wurden die tatsächlichen Messwerte verwendet. Für alle durchgeführten Analysen wurde das Signifikanzniveau auf  $p < 0,05$  festgelegt.

### **2.3.2 Methodenvergleich**

Zur Gegenüberstellung der Messmethoden der Körperzusammensetzung wurden die Ergebnisse der BIA- und der ADP-Messung in einem Bland-Altman-Diagramm abgetragen.

Dazu wurde die Differenz beider Messungen gebildet, das heißt der mittels BIA gemessene Wert für die FM bzw. FFM wurde von dem Ergebnis der ADP-Messung subtrahiert. Die Differenz wurde gegen den Mittelwert der beiden Messergebnisse ( $(\text{BIA-Messwert} + \text{ADP-Messwert}) / 2$ ) in einem Koordinatensystem abgetragen.

Dies erfolgte für die Messgrößen FM und FFM, jeweils für die Zeitpunkte M0, M3 und M4.

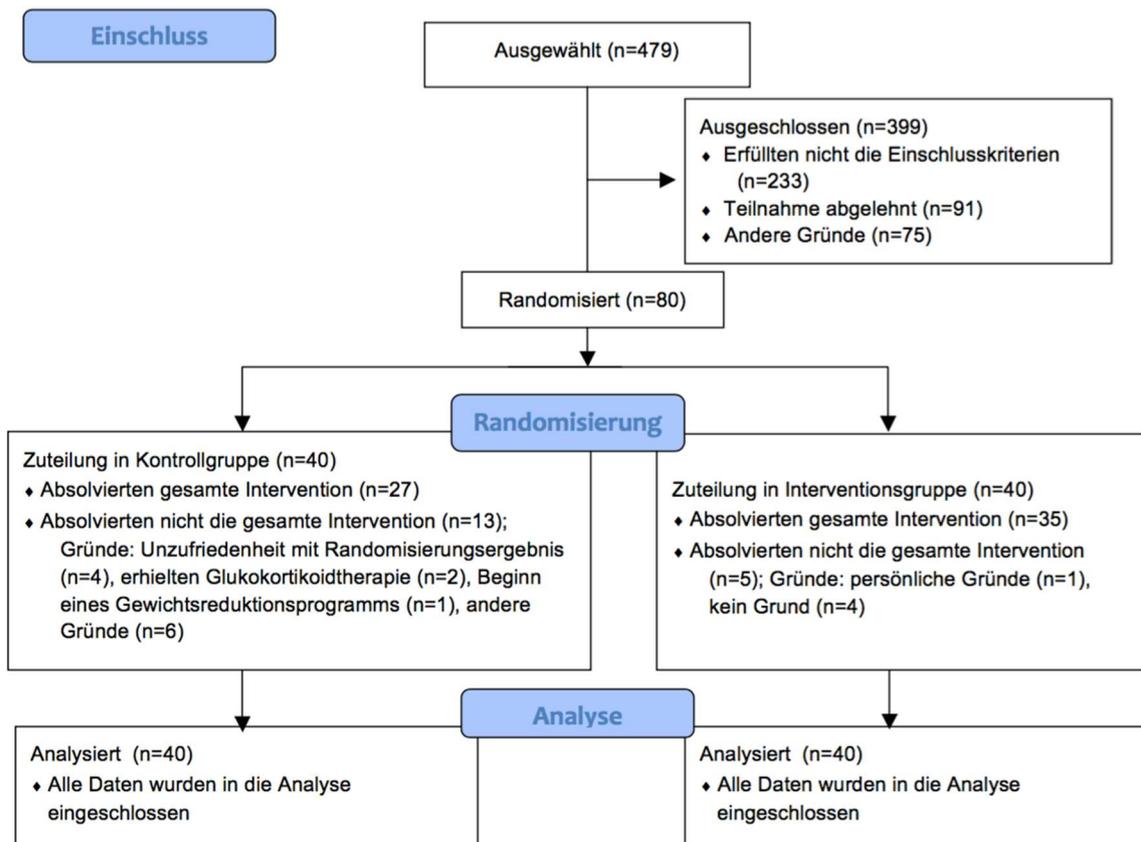
### **3. Ergebnisse**

#### **3.1 Basale Charakterisierung der Kohorte**

Zum Ausgangspunkt der Studie erfolgte zunächst die basale Charakterisierung des Studienkollektivs anhand von anthropometrischen, laborchemischen und metabolischen Parametern. Es erfolgte die erste Gegenüberstellung der beiden Randomisierungsgruppen, um anhand dieser Parameter zu prüfen, ob vor Studienbeginn eine Dysbalance zwischen den beiden Gruppen vorlag.

Insgesamt wurden 479 Frauen in der Postmenopause gescreent. Davon wurden 80 Probandinnen in die Studie eingeschlossen. 233 Probanden erfüllten nicht die Teilnahmebedingungen, 91 Frauen lehnten eine Teilnahme ab, weitere 74 Frauen wurden aus anderen Gründen nicht eingeschlossen. Zum Studienbeginn M0 waren 40 Probandinnen in die Kontrollgruppe randomisiert worden. Der Altersdurchschnitt in der Kontrollgruppe lag bei 60,2 Jahren. Die Interventionsgruppe umfasste insgesamt 40 Probandinnen mit einem Altersdurchschnitt von 58,6 Jahren. Von den Probandinnen der Kontrollgruppe absolvierten insgesamt 27 Frauen die gesamte Studienphase bis M4. Die insgesamt 13 Drop-outs der Kontrollgruppe beendeten ihre Teilnahme vor der zweiten Visite M3. Der am häufigsten angegebene Grund war die Unzufriedenheit mit dem Ergebnis der Randomisierung (n=4). Zwei Teilnehmerinnen mussten eine Glukokortikoidtherapie beginnen, eine Probandin begann eigenständig ein Gewichtsreduktionsprogramm. Sechs weitere Teilnehmerinnen verließen aus anderen Gründen vorzeitig die Studie. In der Interventionsgruppe beendeten fünf Probandinnen vorzeitig die Studienteilnahme, alle vor der zweiten Visite M3. Davon gab eine Teilnehmerin persönliche Gründe, die anderen vier keine Gründe für die Beendigung der Studienteilnahme an. Eine Übersicht über Screening und Randomisierung der Studienteilnehmerinnen, sowie über die Drop-outs während des Studienverlaufs gibt Abbildung 3.1.

**Abbildung 3.1:** Flow-Chart-Diagramm der Studie (eigene Darstellung)



### 3.1.1 Anthropometrische Daten und Körperzusammensetzung

Zum Studienbeginn zeigte sich im Gruppenvergleich kein signifikanter Unterschied bezüglich der anthropometrischen Daten und der Körperzusammensetzung. Körpergröße, Körpergewicht und BMI waren in beiden Randomisierungsgruppen gleich. In der Körperzusammensetzung sowie Hüft- und Taillenumfang zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied im Gruppenvergleich (Tabelle 3.1).

**Tabelle 3.1:** Basale anthropometrische Daten der beiden Randomisierungsgruppen

	<b>Interventionsgruppe</b> Mittelwert ± SEM	<b>Kontrollgruppe</b> Mittelwert ± SEM
<b>Körpergröße (m)</b>	1,64 ± 0,01	1,65 ± 0,01
<b>Körpergewicht (kg)</b>	93,11 ± 2,00	94,36 ± 2,01
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	34,74 ± 0,72	34,86 ± 0,73
<b>Hüftumfang (cm)</b>	118,73 ± 1,58	117,80 ± 1,49
<b>Tailenumfang (cm)</b>	105,34 ± 1,52	107,55 ± 1,81
<b>FM (kg)</b>	45,95 ± 1,37	45,91 ± 1,44
<b>FM (%)</b>	49,20 ± 0,66	48,59 ± 0,75
<b>FFM (kg)</b>	47,07 ± 0,93	47,93 ± 0,82
<b>FFM (%)</b>	50,80 ± 0,66	51,41 ± 0,75

### 3.1.2 Laborchemische Parameter

Zum Studienbeginn wurden zur basalen Charakterisierung des Studienkollektivs verschiedene Parameter des Lipid- und Glukosestoffwechsels sowie Leber- und Nierenwerte bestimmt.

Dabei ergaben sich bezüglich des Lipidstoffwechsels, gemessen an Gesamtcholesterin, HDL, LDL, Triglyceriden und NEFA, keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Randomisierungsgruppen (Tabelle 3.2).

**Tabelle 3.2:** Parameter des basalen Lipidstoffwechsels der beiden Randomisierungsgruppen

	<b>Interventionsgruppe</b> Mittelwert ± SEM	<b>Kontrollgruppe</b> Mittelwert ± SEM
<b>Cholesterin (mmol/L)</b>	5,33 ± 0,14	5,63 ± 0,15
<b>HDL (mmol/L)</b>	1,44 ± 0,04	1,39 ± 0,04
<b>LDL (mmol/L)</b>	3,10 ± 0,11	3,41 ± 0,13
<b>TG (mmol/L)</b>	1,33 ± 0,10	1,52 ± 0,10
<b>NEFA (mmol/L)</b>	0,79 ± 0,03	0,75 ± 0,03

Zur Beurteilung des Glukosestoffwechsels erfolgten die Bestimmung des HbA1c, sowie die Analyse der Gesamtkörper-Insulinresistenz anhand des HOMA-IR (Tabelle 3.3). Es zeigte sich für diese Parameter eine gleichmäßige Verteilung im Studienkollektiv. Auch hier waren die Ausgangswerte in beiden Gruppen nicht unterschiedlich, was eine gute Vergleichbarkeit der Gruppen ermöglichte.

**Tabelle 3.3:** Parameter des basalen Glukosestoffwechsels der beiden Randomisierungsgruppen

	<b>Interventionsgruppe</b> Mittelwert ± SEM	<b>Kontrollgruppe</b> Mittelwert ± SEM
<b>HbA1c (%)</b>	5,54 ± 0,11	5,66 ± 0,09
<b>HOMA-IR</b>	3,32 ± 0,45	3,45 ± 0,39

In den weiteren laborchemischen Untersuchungen hinsichtlich Nieren- und Leberfunktionsparameter zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied im Gruppenvergleich (Tabelle 3.4). Die Beurteilung der Leberfunktion erfolgte anhand der Transaminasen. Auch die Elektrolyte zeigten keine Auffälligkeiten und waren vergleichbar zwischen den beiden Gruppen.

**Tabelle 3.4:** Weitere basale laborchemische Parameter der beiden Randomisierungsgruppen

		<b>Interventionsgruppe</b> Mittelwert ± SEM	<b>Kontrollgruppe</b> Mittelwert ± SEM
<b>Leber</b>	<b>ALAT (IU/L)</b>	20,78 ± 2,01	23,14 ± 2,62
	<b>ASAT (IU/L)</b>	23,23 ± 1,03	26,34 ± 2,13
<b>Niere/Elektrolyte</b>	<b>Natrium (mmol/L)</b>	138,95 ± 0,31	138,53 ± 0,26
	<b>Kalium (mmol/L)</b>	3,99 ± 0,04	4,02 ± 0,04
	<b>Kreatinin (µmol/L)</b>	74,21 ± 1,66	73,62 ± 1,62
	<b>Harnsäure (µmol/L)</b>	283,88 ± 9,63	308,38 ± 10,87
	<b>Protein (g/L)</b>	66,15 ± 0,69	65,81 ± 0,59

### 3.1.3 Energiemetabolismus

Der Energiemetabolismus, gemessen an RQ, REE und ppTh, unterschied sich zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses nicht zwischen den beiden Gruppen (Tabelle 3.5).

**Tabelle 3.5:** Parameter des Energiestoffwechsels der beiden Randomisierungsgruppen zu Studienbeginn

	<b>Interventionsgruppe</b> Mittelwert ± SEM	<b>Kontrollgruppe</b> Mittelwert ± SEM
<b>Respiratorischer Quotient</b>	0,77 ± 0,01	0,77 ± 0,01
<b>REE (kcal/d)</b>	1558,46 ± 36,36	1641,44 ± 42,00
<b>ppTh (%)</b>	11,81 ± 0,56	10,53 ± 0,67

## 3.2 Effekte der Studienintervention

### 3.2.1 Primärer Endpunkt: BMI

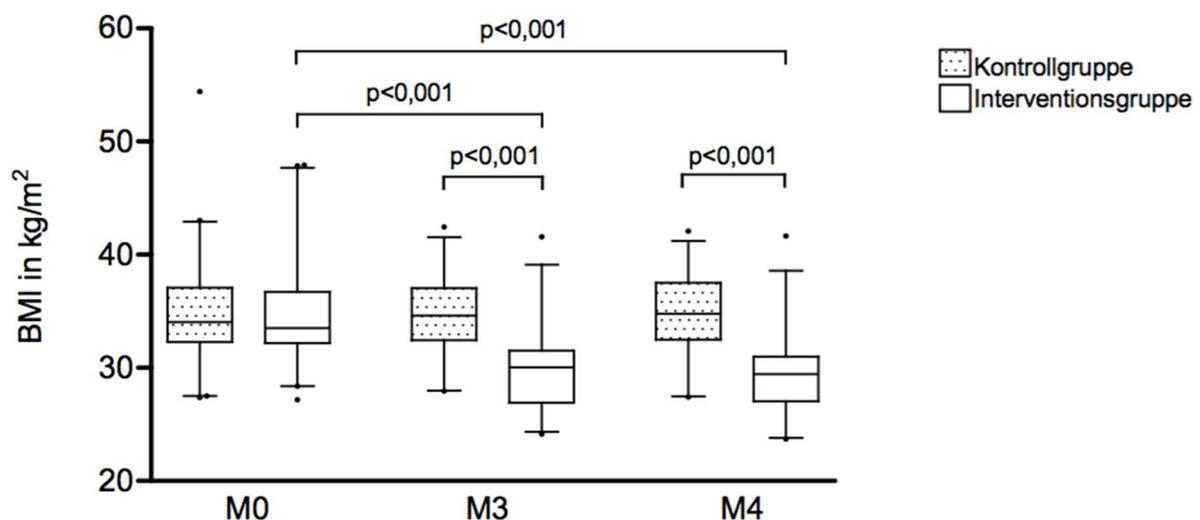
Es fand sich in der Analyse mittels der gemischten Modelle ein signifikant unterschiedlicher Verlauf zwischen den beiden Gruppen. Dabei zeigte sich in der Interventionsgruppe während der Gewichtsreduktionsphase von M0 zu M3 eine Abnahme des BMIs um 13,5%. In der Kontrollgruppe zeigte sich keine signifikante Änderung des BMIs, der zum Zeitpunkt M3 bei 34,35 kg/m<sup>2</sup> lag. Damit ergab sich zu diesem Zeitpunkt eine Gruppendifferenz im BMI von 4,29 ± 0,99 kg/m<sup>2</sup>, was einem Unterschied von circa 12,5% entspricht. Im weiteren Verlauf der Gewichtsstabilisierungsphase von M3 zu M4 blieb der BMI wie angestrebt in beiden Gruppen unverändert (Tabelle 3.6). Damit war auch zum Zeitpunkt M4 eine im Vergleich zu M0 signifikante Reduktion des BMI in der Interventionsgruppe vorhanden, während der BMI in der Kontrollgruppe zu M0 und M4 nicht unterschiedlich war. Die Analyse des primären Endpunktes erfolgte wie beschrieben mittels altersadjustiertem gemischtem Modell als ITT-Analyse.

**Tabelle 3.6:** Entwicklung des BMIs (altersadjustierte geschätzte Randmittel) in der Kontroll- und Interventionsgruppe im Verlauf von M0 zu M3 und M4

Zeitpunkt	BMI (Mittelwert ± SEM)		
	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Differenz
M0	34,77 ± 0,74	34,85 ± 0,73	-0,08 ± 1,04
M3	30,07 ± 0,70 <sup>***</sup>	34,48 ± 0,70 <sup>\$\$\$</sup>	-4,41 ± 0,99 <sup>\$\$\$</sup>
M4	29,90 ± 0,73 <sup>***</sup>	34,59 ± 0,74 <sup>\$\$\$</sup>	-4,68 ± 1,04 <sup>\$\$\$</sup>

<sup>\*\*\*</sup>p<0,001 vs. baseline; <sup>\$\$\$</sup>p<0,001 vs. Interventionsgruppe; <sup>\$\$\$</sup>p<0,001 im Gruppenvergleich

**Abbildung 3.2:** Entwicklung des BMIs (gemessene Werte) in der Kontroll- und Interventionsgruppe im Verlauf von M0 zu M3 zu M4 (eigene Darstellung)



### 3.2.2 Sekundäre Endpunkte

#### 3.2.2.1 Effekte auf die Körperzusammensetzung

Auch bei der Analyse der Körperzusammensetzung fand sich ein signifikant unterschiedlicher Verlauf zwischen den beiden Gruppen. In der Interventionsgruppe zeigte sich im Studienverlauf eine signifikante Änderung der Körperzusammensetzung. Es kam unter Gewichtsreduktion zu einer signifikanten Reduktion der FM zu M3, sowohl absolut (-11,03 kg) als auch prozentual (-24,1%). Bezüglich der FFM zeigte sich in der Interventionsgruppe zwischen den Visiten M0 und M3 eine signifikante Reduktion der absoluten FFM (-1,44 kg). In der Betrachtung der relativen Veränderung zeigte sich aber eine deutlich stärkere Reduktion der FM (-24,1%) als der FFM (-3,1%). Somit waren circa 88% der Gewichtsabnahme durch eine Reduktion der FM bedingt. Daraus ergab sich eine verbesserte Körperkomposition zu



M3 in der Interventionsgruppe mit einer Zunahme der prozentualen FFM von M0 zu M3. In der Kontrollgruppe war in diesem Zeitraum keine signifikante Änderung zu beobachten.

Zwischen den Visiten M3 und M4 zeigte sich in der Interventionsgruppe bei Gewichtsstabilität eine geringere Modifikation der Körperzusammensetzung. Im Detail kam es zu einer minimalen, aber signifikanten Reduktion der FM um 2,6%, während die prozentuale FFM signifikant anstieg (+1%). Dies führte zu einer weiteren Verbesserung des FFM/FM-Verhältnisses.

Innerhalb der Kontrollgruppe gab es zwischen den Visiten M3 und M4 keine weiteren Änderungen der Körperzusammensetzung. Der Anteil der FM blieb absolut und prozentual konstant.

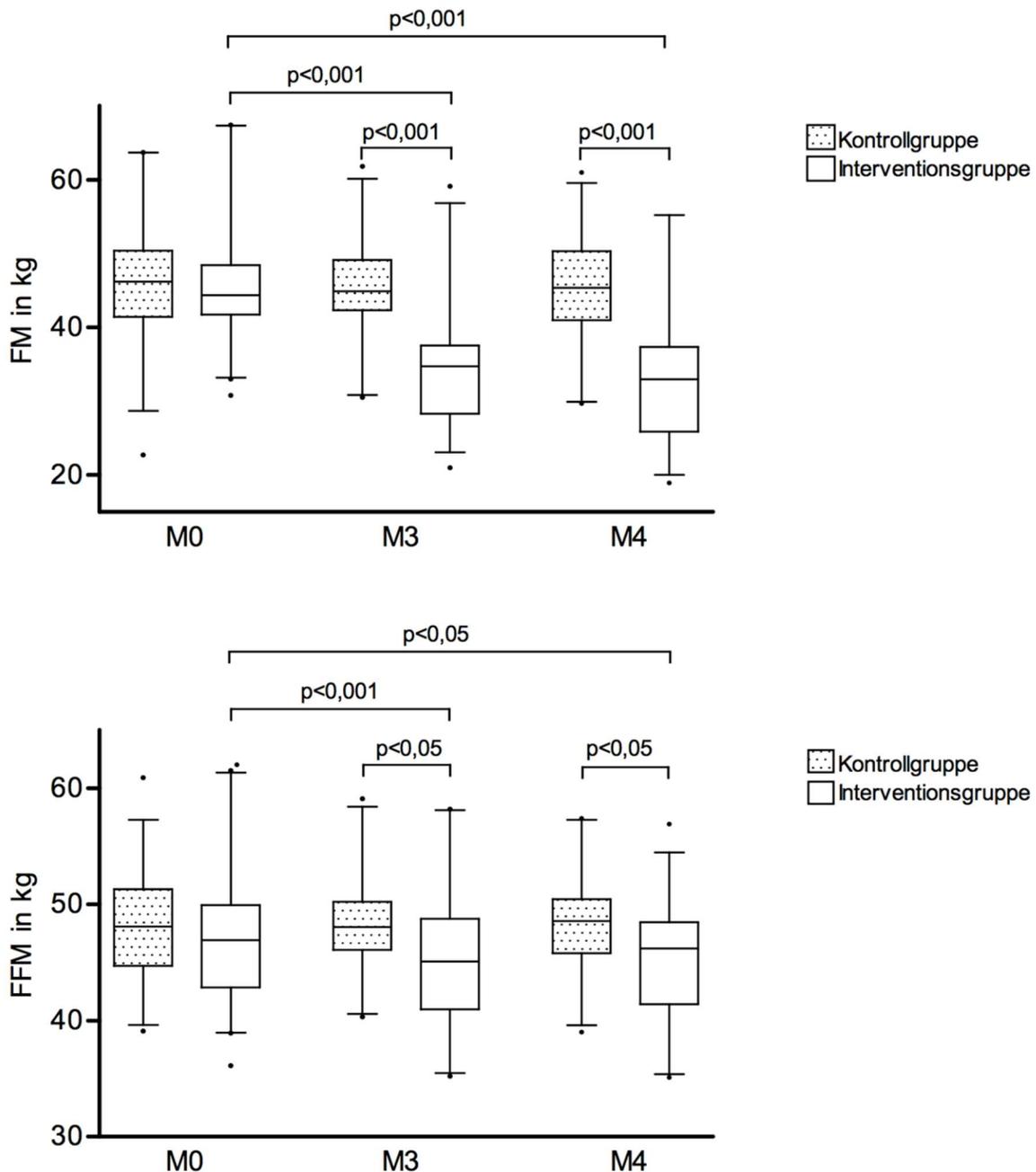
Verglichen mit der Interventionsgruppe war damit der Unterschied der FM und der FFM sowohl absolut (in kg) als auch prozentual zu den Visiten M3 und M4 signifikant.

**Tabelle 3.7:** Entwicklung der Körperzusammensetzung (altersadjustierte geschätzte Randmittel) in der Kontroll- und Interventionsgruppe im Verlauf von M0 zu M3 zu M4

		Interventionsgruppe		Kontrollgruppe		Differenz ± SEM	
		Mittelwert	± SEM	Mittelwert	± SEM		
<b>FM (kg)</b>	M0	45,85	± 1,27	46,38	± 1,50	-0,53	± 1,98
	M3	34,82	± 1,38 <sup>***</sup>	44,88	± 1,62 <sup>\$\$\$</sup>	-10,06	± 2,15 <sup>\$\$\$</sup>
	M4	33,92	± 1,49 <sup>***, #</sup>	45,17	± 1,74 <sup>\$\$\$</sup>	-11,25	± 2,3 <sup>\$\$\$</sup>
<b>FM (%)</b>	M0	49,44	± 0,66	49,12	± 0,77	0,32	± 1,02
	M3	43,13	± 0,93 <sup>***</sup>	47,97	± 1,09 <sup>\$\$</sup>	-4,84	± 1,44 <sup>\$\$</sup>
	M4	42,20	± 1,01 <sup>***, #</sup>	48,07	± 1,18 <sup>\$\$\$</sup>	-5,87	± 1,56 <sup>\$\$\$</sup>
<b>FFM (kg)</b>	M0	46,43	± 0,91	47,97	± 1,06	-1,54	± 1,41
	M3	44,99	± 0,87 <sup>***</sup>	48,50	± 1,03 <sup>§</sup>	-3,51	± 1,36 <sup>§</sup>
	M4	45,44	± 0,89 <sup>*</sup>	48,49	± 1,04 <sup>§</sup>	-3,05	± 1,38 <sup>§</sup>
<b>FFM (%)</b>	M0	50,56	± 0,66	50,88	± 0,77	-0,32	± 1,02
	M3	56,88	± 0,93 <sup>***</sup>	52,04	± 1,09 <sup>\$\$</sup>	4,84	± 1,43 <sup>\$\$</sup>
	M4	57,81	± 1,01 <sup>***, #</sup>	51,94	± 1,18 <sup>\$\$\$</sup>	5,87	± 1,55 <sup>\$\$\$</sup>

\*p<0,05; \*\*\*p<0,001 vs. baseline; #p<0,05 vs. M3; §p<0,05; \$\$p<0,01; \$\$\$p<0,001 vs. Interventionsgruppe; §p<0,05; \$\$p<0,01; \$\$\$p<0,001 im Gruppenvergleich

**Abbildung 3.3:** Entwicklung der Körperzusammensetzung (gemessene Werte) in der Kontroll- und Interventionsgruppe im Verlauf von M0 zu M3 und M4 (eigene Darstellung)



### 3.2.2.2 Effekte auf den Ruheenergieumsatz und Substratumsatz

#### 3.2.2.2.1 Effekte auf den Ruheenergieumsatz

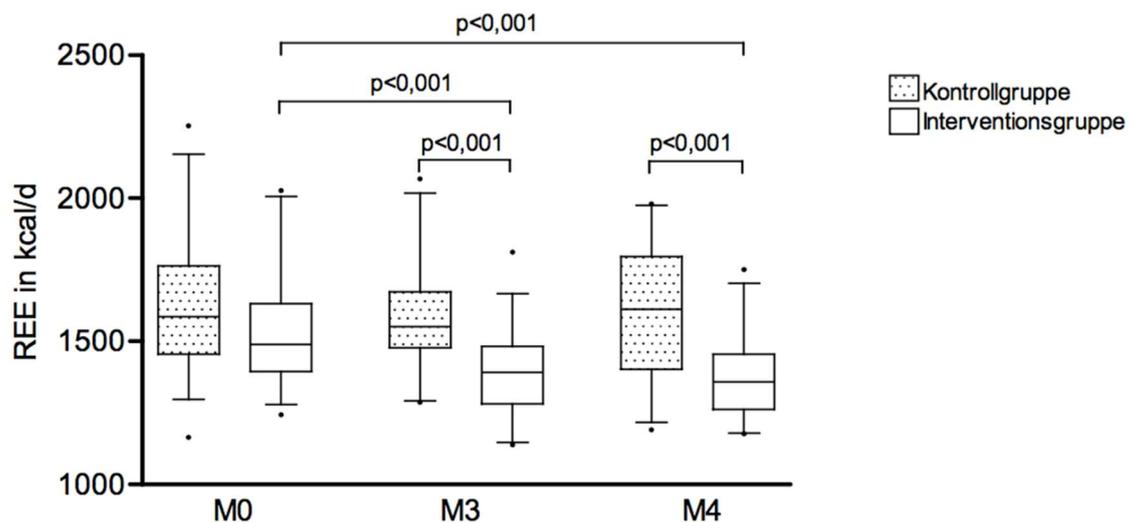
Es fand sich in der Analyse mittels der gemischten Modelle ein signifikant unterschiedlicher Verlauf zwischen den beiden Gruppen (Tab. 3.8). Dabei kam es während der Phase der Gewichtsreduktion von M0 bis M3 in der Interventionsgruppe zu einer signifikanten Reduktion des REE um circa 9,4%. In der Kontrollgruppe blieb

der REE in dieser Phase konstant ohne signifikante Veränderungen. Im Gruppenvergleich war der Unterschied des REE zum Zeitpunkt M3 signifikant mit einer Differenz von  $211,13 \pm 43,47$  kcal/d, was circa 13% entspricht.

In dem Zeitraum zwischen M3 und M4 kam es in der Interventionsgruppe zu keiner Veränderung des REE. Ebenso blieb der REE der Kontrollgruppe während dieser Phase konstant. Der REE der Interventionsgruppe war zu M4 gegenüber der Kontrollgruppe signifikant reduziert um  $228,47 \pm 48,24$  kcal/d, was circa 14% entspricht.

Während der gesamten Interventionsphase von M0 bis M4 reduzierte sich der REE der Interventionsgruppe signifikant um  $143,05 \pm 32,6$  kcal/d (entspricht 9%). Der REE in der Kontrollgruppe blieb während dieses Zeitraums konstant, sodass die Interventionsgruppe am Ende der Interventionsphase eine signifikante Reduktion des REE gegenüber der Kontrollgruppe aufwies ( $-143,05 \pm 32,6$  vs.  $-2,9 \pm 38,3$  kcal/d).

**Abbildung 3.4:** Entwicklung des REE (gemessene Werte) in der Kontroll- und Interventionsgruppe im Verlauf von M0 zu M3 und M4 (eigene Darstellung)

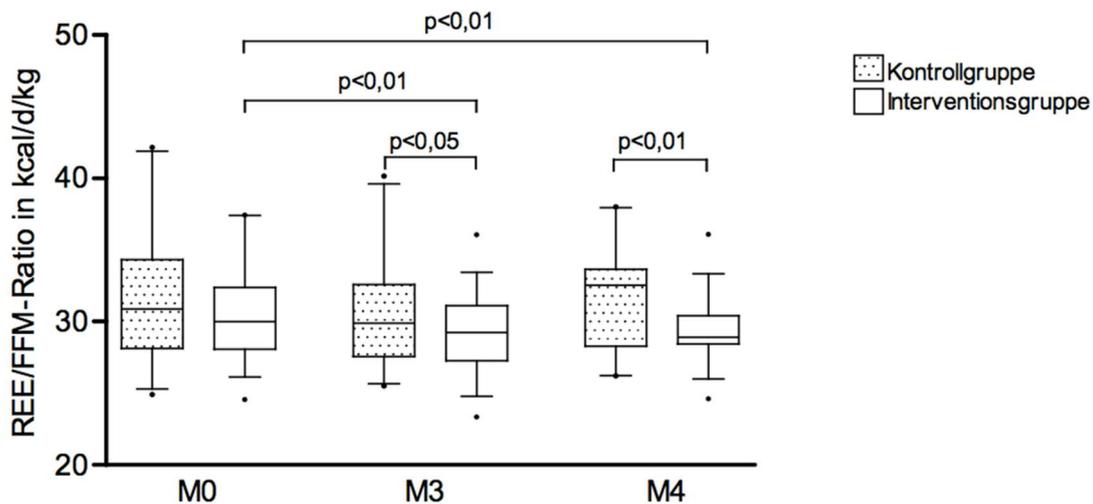


### 3.2.2.2.2. Effekte auf die REE/FFM-Ratio

In der Interventionsgruppe kam es zwischen M0 und M3 zu einer signifikanten Reduktion der REE/FFM-Ratio um  $2,1 \pm 0,5$  kcal/d/kg. Die Ratio der Kontrollgruppe blieb ohne signifikante Veränderung. Zum Zeitpunkt M3 zeigte sich somit eine signifikante Gruppendifferenz von  $1,98 \pm 0,88$  kcal/d/kg, was einem prozentualen Unterschied von 6% entspricht. Während der Erhaltungsphase von M3 zu M4 kam es

zu keiner weiteren Veränderung der REE/FFM-Ratio der Interventionsgruppe. Die Ratio der Kontrollgruppe blieb während dieser Phase konstant. Somit ergab sich zur Visite M4 ein signifikanter Gruppenunterschied, wobei die REE/FFM-Ratio der Interventionsgruppe um circa 8% gegenüber der Kontrollgruppe verringert war. Die Gesamtreduktion der REE/FFM-Ratio der Interventionsgruppe von M0 zu M4 lag bei 7,5%. Die Kontrollgruppe zeigte eine konstante Ratio während des gesamten Zeitraums M0 bis M4 (Tab. 3.8).

**Abbildung 3.5:** Entwicklung der REE/FFM-Ratio (gemessene Werte) in der Kontroll- und Interventionsgruppe im Verlauf von M0 zu M3 und M4 (eigene Darstellung)



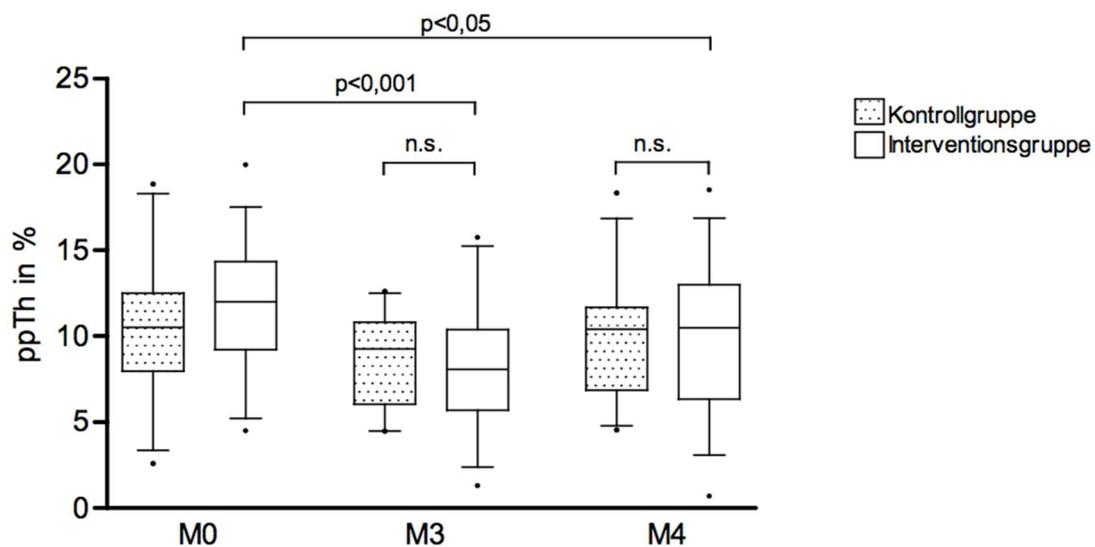
### 3.2.2.2.3 Effekte auf den RQ

Der RQ blieb in der Interventionsgruppe von M0 zu M3 ohne signifikante Veränderung. Auch in der Kontrollgruppe war der RQ konstant. Im Gruppenvergleich ergab sich kein Unterschied zwischen den Randomisierungsgruppen zum Zeitpunkt M3. In der zweiten Phase von M3 bis M4 blieb der RQ in der Interventions- und in der Kontrollgruppe konstant. Es zeigte sich keine signifikante Gruppendifferenz. Bei Betrachtung der gesamten Interventionsphase von M0 zu M4 gab es keine signifikanten Veränderungen des RQs in der Interventions- und Kontrollgruppe. Somit zeigten sich auch im Gruppenvergleich wiederum keine signifikanten Unterschiede (Tab. 3.8).

#### 3.2.2.2.4. Effekte auf die postprandiale Thermogenese

Bezüglich der ppTh zeigte sich in der Interventionsgruppe bis zur Visite M3 eine signifikante Reduktion um 35% ( $p=8,9524 \times 10^{-10}$ ). Die ppTh fiel auch in der Kontrollgruppe um circa 20% ( $p=0,006$ ). Der Gruppenvergleich zur Visite M3 ergab eine absolute Differenz von  $1,24 \pm 0,82\%$ , die jedoch nicht signifikant war ( $p=0,138$ ). Während des Zeitraums von Visite M3 bis Visite M4 zeigte sich ein signifikanter Anstieg der ppTh in der Interventionsgruppe um 28%. In der Kontrollgruppe blieb die ppTh während dieser Phase konstant. Im Gruppenvergleich zeigte sich zum Zeitpunkt M4 keine signifikante Differenz zwischen beiden Gruppen ( $0,25 \pm 0,99\%$ ,  $p=0,8$ ). Während der gesamten Interventionsphase von M0 bis M4 reduzierte sich die ppTh der Interventionsgruppe signifikant um 17%. Die in der Kontrollgruppe beobachtete Reduktion der ppTh um insgesamt 14% war nicht signifikant (Tab. 3.8).

**Abbildung 3.6:** Entwicklung der ppTh (gemessene Werte) in der Kontroll- und Interventionsgruppe im Verlauf von M0 zu M3 und M4 (eigene Darstellung)



**Tabelle 3.8:** Entwicklung des Energiemetabolismus (altersadjustierte geschätzte Randmittel) in der Kontroll- und Interventionsgruppe Im Verlauf von M0 zu M3 und M4

		Interventionsgruppe		Kontrollgruppe		Differenz	
		Mittelwert	± SEM	Mittelwert	± SEM	± SEM	± SEM
<b>REE (kcal/d)</b>	M0	1531,34	± 37,57	1619,64	± 44,07	-88,3	± 58,06
	M3	1386,75	± 28,04 <sup>***</sup>	1597,88	± 32,93 <sup>\$\$\$</sup>	-211,13	± 43,47 <sup>\$\$\$</sup>
	M4	1388,29	± 31,54 <sup>***</sup>	1616,76	± 36,26 <sup>\$\$\$</sup>	-228,47	± 48,24 <sup>\$\$\$</sup>
<b>REE/FFM-Ratio (kcal/d/kg)</b>	M0	33,14	± 0,65	34,05	± 0,78	-0,91	± 1,02
	M3	31,01	± 0,56 <sup>**</sup>	32,98	± 0,67 <sup>\$</sup>	-1,98	± 0,88 <sup>\$</sup>
	M4	30,67	± 0,59 <sup>**</sup>	33,19	± 0,68 <sup>\$\$</sup>	-2,53	± 0,91 <sup>\$\$</sup>
<b>RQ</b>	M0	0,77	± 0,01	0,76	± 0,01	0,004	± 0,02
	M3	0,75	± 0,01	0,76	± 0,01	-0,006	± 0,02
	M4	0,76	± 0,01	0,77	± 0,01	-0,006	± 0,02
<b>ppTh (%)</b>	M0	12,01	± 0,61	11,22	± 0,71	0,80	± 0,94
	M3	7,78	± 0,52 <sup>***</sup>	9,01	± 0,63 <sup>**</sup>	-1,24	± 0,82
	M4	9,92	± 0,64 <sup>*:##</sup>	9,67	± 0,75	0,25	± 0,99

\*p<0,05; \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001 vs. baseline; ##p<0,01 vs. M3; \$p<0,05; \$\$p<0,01; \$\$\$p<0,001 vs. Interventionsgruppe; \$p<0,05; \$\$p<0,01; \$\$\$p<0,001 im Gruppenvergleich

### 3.3 Methodenvergleich: ADP und BIA

#### 3.3.1 Evaluation der Körperzusammensetzung mittels Bioelektrischer Impedanzanalyse

Neben der Messung der Körperzusammensetzung mit dem ADP-Gerät wurde parallel die Messung mit der BIA durchgeführt, sodass für jeden Zeitpunkt und jeden Probanden zwei Werte für jeden Parameter der Körperzusammensetzung vorlagen. Die mit der BIA erhobenen Werte sind in Tabelle 3.9 aufgeführt. Im Folgenden soll eine Gegenüberstellung der beiden Messmethoden erfolgen.

Bei den Messungen mit der BIA zeigte sich in der Interventionsgruppe im Studienverlauf eine signifikante Änderung der Körperzusammensetzung. Bis zur Visite M3 reduzierte sich die FM um 9,47 kg, was 22,7% entsprach. Bezüglich der FFM zeigte

sich in absoluten Zahlen ebenfalls eine Reduktion, die mit 3,08 kg (6%) jedoch deutlich geringer ausfiel als die Abnahme der FM. Relativ betrachtet ergab sich daraus eine veränderte Körperzusammensetzung zum Zeitpunkt M3 mit einer prozentualen Zunahme der FFM von 4,9%. In der Kontrollgruppe war in diesem Zeitraum keine signifikante Änderung zu beobachten. Im Gruppenvergleich ergab sich daraus eine signifikante Differenz bezüglich der FM und FFM zum Zeitpunkt M3.

Zwischen den Visiten M3 und M4 ergaben die BIA-Messungen der Interventionsgruppe bei stabilem Körpergewicht eine konstante Körperzusammensetzung. Die minimalen Veränderungen von FM und FFM waren nicht signifikant. In der Kontrollgruppe zeigte sich in diesem Zeitraum ebenfalls eine konstant bleibende Körperzusammensetzung. Somit ergaben die BIA-Messungen für die Phase der Gewichtsstabilisierung eine gleichbleibende Körperzusammensetzung in beiden Randomisierungsgruppen.

**Tabelle 3.9:** Entwicklung der Körperzusammensetzung (altersadjustierte geschätzte Randmittel), gemessen mit BIA, in der Kontroll- und Interventionsgruppe im Verlauf von M0 zu M3 und M4

		<b>Interventionsgruppe</b>		<b>Kontrollgruppe</b>		Differenz ± SEM	
		Mittelwert	± SEM	Mittelwert	± SEM		
<b>FM (kg)</b>	M0	41,57	± 1,24	42,57	± 1,44	-1,00	± 1,91
	M3	32,10	± 1,21 <sup>***</sup>	42,16	± 1,39 <sup>\$\$\$</sup>	-10,06	± 1,85 <sup>\$\$\$</sup>
	M4	31,92	± 1,24 <sup>***</sup>	42,35	± 1,43 <sup>\$\$\$</sup>	-10,43	± 1,90 <sup>\$\$\$</sup>
<b>FM (%)</b>	M0	44,75	± 0,59	44,63	± 0,68	0,12	± 0,90
	M3	39,81	± 0,67 <sup>***</sup>	44,64	± 0,77 <sup>\$\$\$</sup>	-4,83	± 1,02 <sup>\$\$\$</sup>
	M4	39,80	± 0,69 <sup>***</sup>	44,61	± 0,79 <sup>\$\$\$</sup>	-4,82	± 1,05 <sup>\$\$\$</sup>
<b>FFM (kg)</b>	M0	50,81	± 0,85	52,44	± 0,99	-1,64	± 1,31
	M3	47,73	± 0,81 <sup>***</sup>	51,98	± 0,94 <sup>\$\$</sup>	-4,25	± 1,25 <sup>\$\$</sup>
	M4	47,49	± 0,88 <sup>***</sup>	52,25	± 1,01 <sup>\$\$</sup>	-4,76	± 1,35 <sup>\$\$</sup>
<b>FFM (%)</b>	M0	55,25	± 0,59	55,37	± 0,68	-0,12	± 0,90
	M3	60,19	± 0,67 <sup>***</sup>	55,36	± 0,77 <sup>\$\$\$</sup>	4,83	± 1,02 <sup>\$\$\$</sup>
	M4	60,20	± 0,69 <sup>***</sup>	55,39	± 0,79 <sup>\$\$\$</sup>	4,82	± 1,05 <sup>\$\$\$</sup>

<sup>\*\*\*</sup>p<0,001 vs. baseline; <sup>\$\$</sup>p<0,01; <sup>\$\$\$</sup>p<0,001 vs. Interventionsgruppe; <sup>\$</sup>p<0,05; <sup>\$\$</sup>p<0,01; <sup>\$\$\$</sup>p<0,001 im Gruppenvergleich

### **3.3.2 Vergleich der beiden Messmethoden der Körperzusammensetzung**

Für den Vergleich der beiden Messmethoden der Körperzusammensetzung wurden die jeweils mit ADP und BIA gemessenen Werte für FFM und FM in einem Bland-Altman-Diagramm aufgetragen.

Die Abbildungen 3.7-3.9 zeigen die in einem Bland-Altman-Diagramm abgetragenen Werte der FM in Kilogramm zu den Zeitpunkten M0 (Abbildung 3.7), M3 (Abbildung 3.8) und M4 (Abbildung 3.9).

Zum Zeitpunkt M0 zeigt sich in der Darstellung der FM eine gleichmäßige Verteilung der abgetragenen Werte in beiden Randomisierungsgruppen. Die Mittelwerte liegen deutlich im positiven Bereich bei 3,71 (Kontrollgruppe) bzw. 4,03 (Interventionsgruppe). Die mit BIA gemessenen FM-Werte sind somit niedriger als die mit ADP gemessenen Werte. Diese Differenz ist in beiden Randomisierungsgruppen annähernd gleich (Abb. 3.7).

In der Darstellung der FM zum Zeitpunkt M3 ist eine deutliche Streuung der abgetragenen Werte sowie eine klare Verteilung der beiden Randomisierungsgruppen zu erkennen. In beiden Gruppen sind die Mittelwerte weniger positiv. Der Unterschied zwischen FM-Werten gemessen mit BIA und ADP ist geringer. Die Mittelwerte beider Gruppen weisen eine etwas größere Differenz auf als zum Zeitpunkt M0 (Abb. 3.8).

Der Vergleich der FM-Erfassung zum Zeitpunkt M4 zeigt noch deutlichere Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe. Die Mittelwerte beider Gruppen weisen eine Differenz von 1,56 kg (Kontrollgruppe - Interventionsgruppe) auf. Die abgetragenen Werte und auch die Mittellinie der Interventionsgruppe sind weniger positiv als die der Kontrollgruppe. Im Verlauf von Visite M0, M3 bis M4 zeigt sich eine progrediente Annäherung der Interventionsgruppe an die Nulllinie, was einer geringeren werdenden Differenz der FM-Messwerte von BIA und ADP entspricht. Die Kontrollgruppe zeigt eine konstante Verteilung der Mittelwerte und eine konstante Position der Mittellinie. Die Differenz von BIA und ADP ist in diesem Fall konstant (Abb. 3.9).

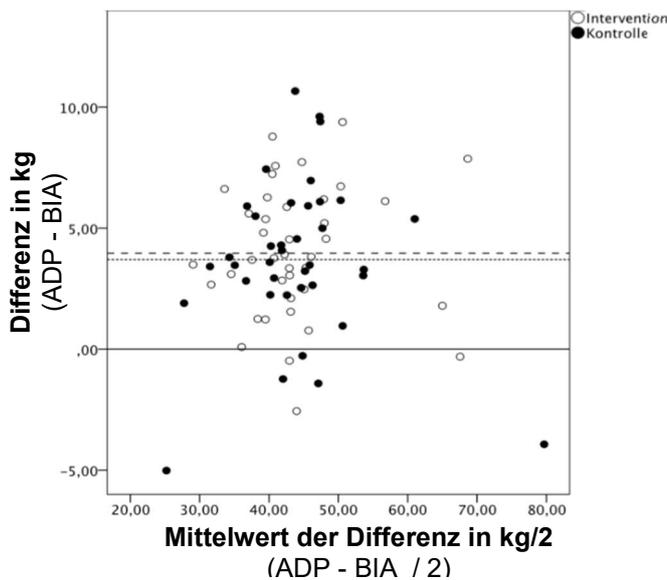
Somit ist insgesamt unter Gewichtsreduktion eine zunehmende Abweichung zwischen den mit ADP und mit BIA gemessenen Werten zu beobachten.



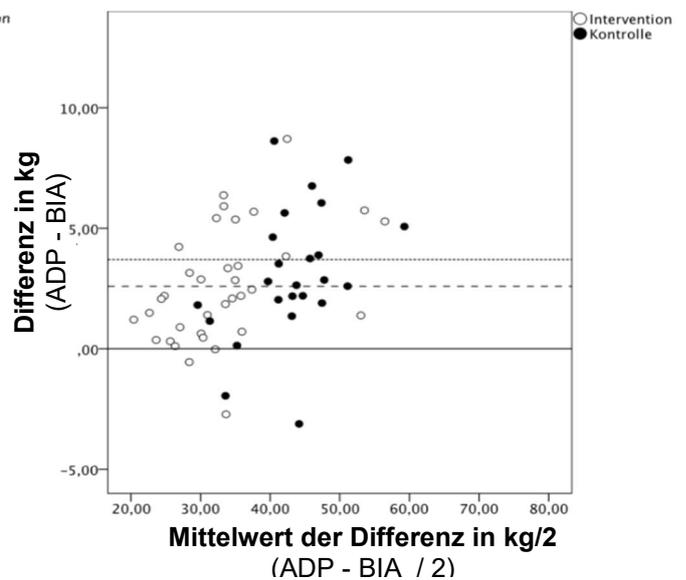
**Abbildungen 3.7-3.9:** Bland-Altman-Diagramme für die FM in Kilogramm zu den Zeitpunkten M0, M3 und M4 (eigene Darstellung)

Dargestellt sind die Differenzen der mit ADP gemessenen Werte abzüglich der mit BIA gemessenen Werte (y-Achse) gegenüber dem Mittelwert beider Messwerte (x-Achse). Die Bezugslinien zur x-Achse stellen die Mittelwerte der Interventions- ( \_ \_ \_ ) und der Kontrollgruppe (.....) dar.

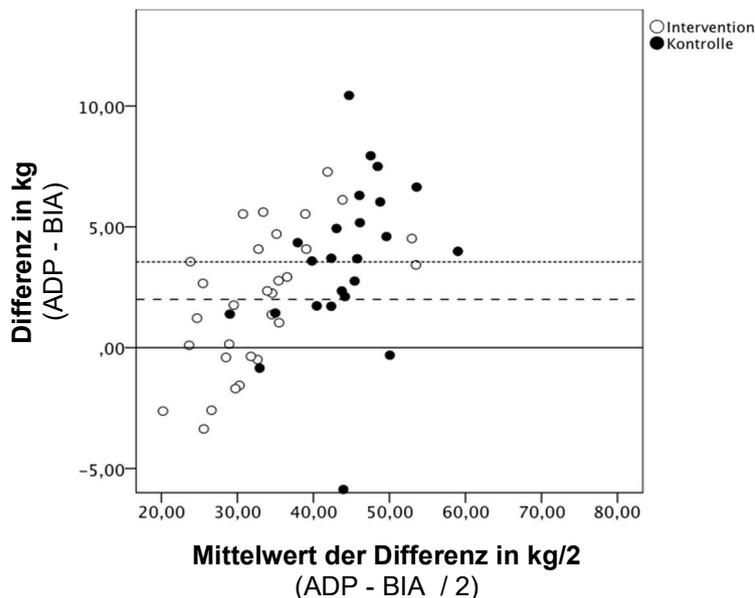
**Abbildung 3.7:** FM in kg zum Zeitpunkt M0



**Abbildung 3.8:** FM in kg zum Zeitpunkt M3



**Abbildung 3.9:** FM in kg zum Zeitpunkt M4



In den Abbildungen 3.10-3.12 sind die mit BIA und ADP gemessenen Werte für die FFM in Kilogramm zu den Visiten M0, M3 und M4 dargestellt. Verglichen mit den Diagrammen für die FM zeigt sich die Verteilung eines Großteils der abgetragenen

Werte im deutlich negativen Bereich. Die mit BIA gemessenen FFM-Werte sind größer als die Werte gemessen mit ADP. Zum Zeitpunkt M0 sieht man eine gleichmäßige Verteilung der abgetragenen Werte von Interventions- und Kontrollgruppe um die Mittellinien, welche in beiden Randomisierungsgruppen annähernd gleich ist. (Abb. 3.10).

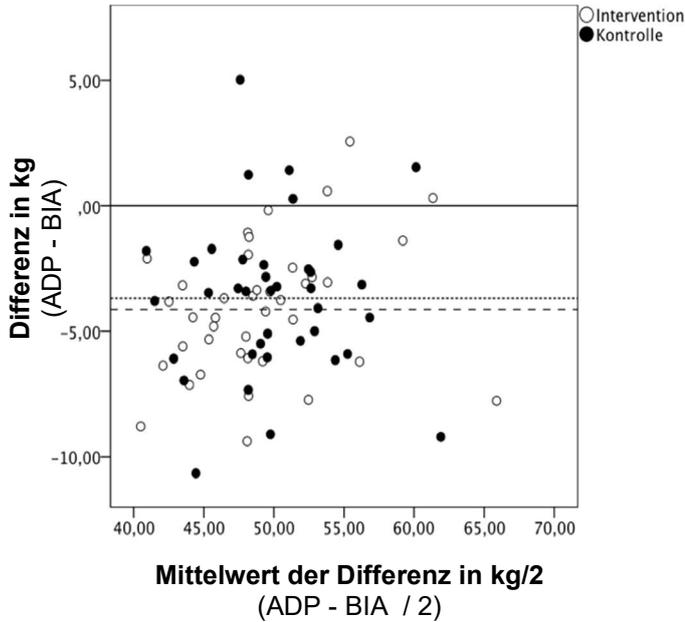
Im Vergleich dazu zeigt sich zur Visite M3 eine Verlagerung der Mittellinien beider Gruppen in Richtung Nulllinie, wobei dies bei der Interventionsgruppe ausgeprägter ist (Abb. 3.11).

In Abbildung 3.12 sieht man zur Visite M4 einen deutlichen Unterschied in der Verteilung von Interventions- und Kontrollgruppe. Der Mittelwert der Interventionsgruppe liegt im niedrigen negativen Bereich und die Differenzen sind breit gestreut um die Nulllinie, vom deutlich negativen in den deutlich positiven Bereich. Die Kontrollgruppe weist bezüglich der Differenzen eine weniger breite Streuung auf, die Werte befinden sich hauptsächlich im negativen Bereich. Auch die Mittellinien beider Randomisierungsgruppen zeigen eine deutliche Differenz. Verglichen mit den Visiten M0 und M3 hat sich der Mittelwert der Interventionsgruppe über den Studienverlauf der Nulllinie angenähert. Die Kontrollgruppe zeigte während dieses Zeitraums konstant bleibende Werte. Die Differenz der Messwerte von BIA und ADP für die FFM bleibt bei konstantem Gewicht und konstanter Körperzusammensetzung gleich. Eine Gewichtsreduktion geht auch mit einer veränderten Differenz der Analyse der FFM mittels BIA- und ADP-Messung einher.

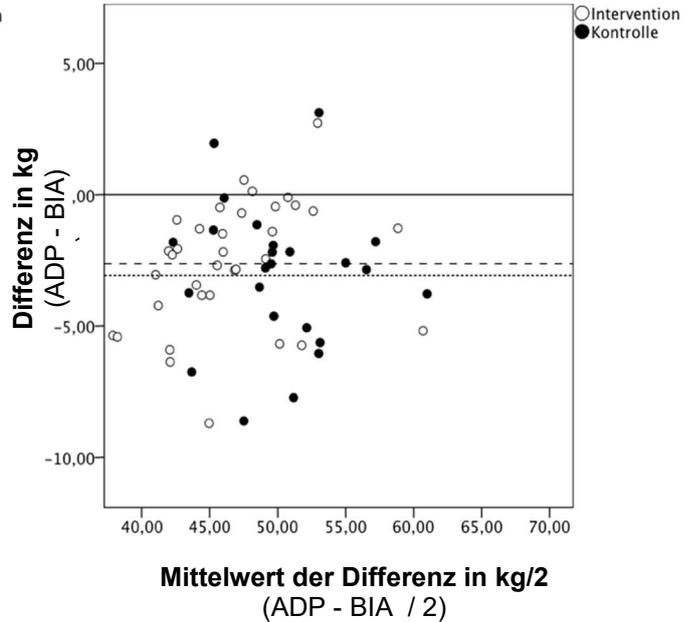
**Abbildungen 3.10-3.12:** Bland-Altman-Diagramme für die FFM in Kilogramm zu den Zeitpunkten M0, M3 und M4 (eigene Darstellung)

Dargestellt sind die Differenzen der mit ADP gemessenen Werte abzüglich der mit BIA gemessenen Werte (y-Achse) gegenüber dem Mittelwert beider Messwerte (x-Achse). Die Bezugslinien zur x-Achse stellen die Mittelwerte der Interventions- ( \_ \_ \_ ) und der Kontrollgruppe ( ..... ) dar.

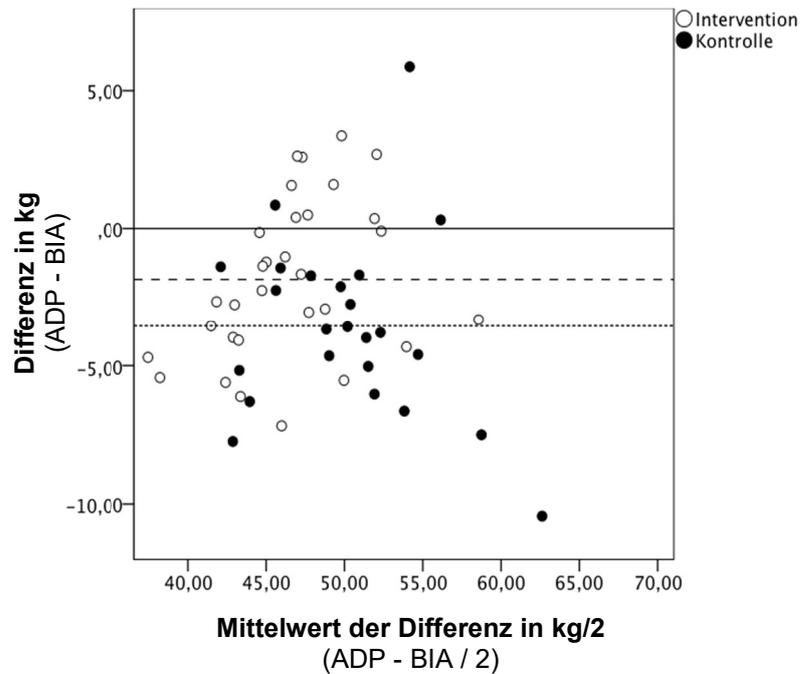
**Abbildung 3.10:** FFM in kg zum Zeitpunkt M0



**Abbildung 3.11:** FFM in kg zum Zeitpunkt M3



**Abbildung 3.12:** FFM in kg zum Zeitpunkt M4



### 3.3.3 Effekte der verwendeten Methode auf die Datenanalyse

Die beschriebenen Zusammenhänge führen zu veränderten Ergebnissen bei der Kalkulation der REE/FFM-Ratio, die sich deutlich von den Werten aus der Analyse mittels ADP unterscheiden (Tabelle 3.10).

Wie bereits oben beschrieben, kam es zu einer signifikanten Abnahme der REE/FFM-Ratio, gemessen mittels ADP in der Interventionsgruppe zwischen den Visiten M0 und M3. Im Verlauf von M3 zu M4 blieb die REE/FFM-Ratio stabil, wodurch sich zu M4 eine deutlich erniedrigte REE/FFM-Ratio im Vergleich zu M0 ergab. In der Analyse der REE/FFM-Ratio gemessen mit BIA zeigte sich jedoch keine signifikante Abnahme in der Interventionsgruppe von M0 bis M3 und von M0 bis M4. Innerhalb der Kontrollgruppe blieb die REE/FFM-Ratio gemessen mit ADP im Studienverlauf ohne signifikante Änderung. Die Messung nach BIA erbrachte das gleiche Ergebnis. Dies führte dazu, dass in der Interventionsgruppe nicht mehr die beschriebene Reduktion der REE/FFM-Ratio unter Gewichtsreduktion zu beobachten war. Damit verbunden zeigten sich nur kleine, und knapp signifikante Unterschiede der auf den BIA-Daten basierenden REE/FFM-Ratio im Vergleich von Interventions- und Kontrollgruppe zu den Visite M3 und M4.

**Tabelle 3.10:** Entwicklung der REE/FFM-Ratio bezogen auf die Messung mit BIA (altersadjustierte geschätzte Randmittel) in der Kontroll- und Interventionsgruppe im Verlauf von M0 zu M3 und M4

		<b>Interventionsgruppe</b>	<b>Kontrollgruppe</b>	
		Mittelwert ± SEM	Mittelwert ± SEM	Differenz ± SEM
<b>REE/FFM-Ratio (kcal/d/kg)</b>	M0	30,21 ± 0,63	31,11 ± 0,75	-0,91 ± 0,98
	M3	29,14 ± 0,53	30,88 ± 0,62 <sup>§</sup>	-1,74 ± 0,82 <sup>§</sup>
	M4	29,35 ± 0,49	31,35 ± 0,57 <sup>§</sup>	-2,00 ± 0,75 <sup>§</sup>

<sup>§</sup>p<0,05 vs. Interventionsgruppe; <sup>§</sup>p<0,05 im Gruppenvergleich

## 4. Diskussion

### 4.1 Verlauf des BMIs beider Behandlungsgruppen

Die Intervention erfolgte in Form einer Gewichtsreduktionsdiät, bei der über acht Wochen eine niedrigkalorische Formula-Diät durchgeführt wurde mit einer täglichen Kalorienzufuhr von 800 kcal. Im Anschluss wurde die Energierestriktion unter Verwendung normaler Lebensmittel fortgesetzt. Es folgte eine vierwöchige Phase des Gewichtserhalts mit einer täglichen Kalorienzufuhr von circa 1500 kcal. Ergänzt wurde die Lebensstiländerung durch Ernährungsberatungskurse über den gesamten Interventionszeitraum. Die achtwöchige Gewichtsreduktionsdiät führte in der Interventionsgruppe zu einer signifikanten Abnahme des BMIs um  $4,7 \pm 0,2 \text{ kg/m}^2$ . In der Kontrollgruppe kam es zu keiner Veränderung des BMIs. In der anschließenden Gewichtsstabilisierungsphase von M3 zur M4 blieb der BMI der Interventionsgruppe stabil. Am Ende der insgesamt 12-wöchigen Interventionsphase war somit der BMI der Interventionsgruppe um  $4,87 \pm 0,2 \text{ kg/m}^2$  gegenüber dem Ausgangswert reduziert. In der Kontrollgruppe blieb der BMI konstant.

Insgesamt wurde der angestrebte substantielle Gewichtsverlust von 8-10% in der Interventionsgruppe erreicht und lag mit durchschnittlich 14,1% deutlich über dem Zielwert. Damit konnten die Ergebnisse eigener Studien mit übereinstimmendem Interventionsprotokoll noch einmal übertroffen werden (Mai *et al.*, 2018).

Die Effektivität des Therapiemanagements dieser Gewichtsreduktion konnte somit bestätigt werden und zeigt, dass im Kurzzeitverlauf mittels konservativer Therapie ein großer Gewichtsverlust bei adipösen Probandinnen möglich ist. Analog zu bereits existierenden Studien bestätigen unsere Daten den Erfolg einer VLCD (very-low calorie diet) zur kurzfristigen Gewichtsabnahme (Ryttig and Rössner, 1995; Ryttig, Flaten and Rössner, 1997). Gegenüber einer nur moderaten Kalorienrestriktion im Sinne einer LCD (low calorie diet) führt die VLCD zu einem größeren initialen Gewichtsverlust (Hemmingsson *et al.*, 2012). Dieser zeigte in mehreren Studien eine Assoziation zu einem größeren Gesamtgewichtsverlust und längerfristigem Gewichtserhalt (Hadžiabdić *et al.*, 2015; Rolland *et al.*, 2014; Svetkey *et al.*, 2012). Eine große Übersichtsarbeit kam sogar zu dem Ergebnis, dass der initiale Gewichtsverlust der einzige prädiktive Faktor bezüglich eines langfristigen Gewichtsverlustes ist (Elfhag and Rössner, 2005), was somit impliziert, dass die durchgeführte Gewichtsintervention langfristige Erfolge verspricht. Die Problematik einer erneuten Gewichtszunahme wurde bereits erläutert und in vielen Langzeitstudien

mit unterschiedlichen Therapieansätzen beobachtet (Kaukua *et al.*, 2003; Barte *et al.*, 2010). Hier scheint die Effektivität mittelfristig angelegter Interventionen begrenzt. So konnte auch in einer Studie mit ähnlichem Gewichtsabnahmeprotokoll wie in der hier vorliegenden Arbeit kein additiver Effekt einer nachfolgenden 12-monatigen Gewichtserhaltungsintervention im Vergleich zu einer alleinigen Gewichtsreduktion ohne Anschlusstherapie festgestellt werden, auch wenn beide Gruppen nach 18 Monaten noch einen deutlichen Benefit hinsichtlich des Gewichtsverlustes aufwiesen (Mai *et al.*, 2018).

Möglicherweise ist eine Verbesserung durch noch längerfristig angelegte Interventionen möglich. Eine Metaanalyse von elf Studien stellte dar, dass regelmäßige Kontaktaufnahmen und Anschlussvisiten zu einer längeren Gewichtsstabilisierung und geringeren Gewichtszunahme gegenüber den Kontrollgruppen führen können (Middleton, Patidar and Perri, 2012). Die durchschnittliche Follow-up-Periode der ausgewerteten Studien betrug 16 Monate (6-30 Monate). In dieser Zeit konnten die Probanden gegenüber den jeweiligen Kontrollgruppen durchschnittlich zusätzliche 3,2 kg des verlorenen Gewichts halten. Bei Betrachtung der einzelnen Studien zeigte sich, dass eine alleinige Kontaktierung der Teilnehmer im Sinne eines Langzeit-Follow-ups keine Vorteile bezüglich des Gewichtserhalts brachte (Wing *et al.*, 1996). Hingegen waren auf verhaltenstherapeutischen Grundlagen basierende Gruppentreffen mit einem längerfristigen Gewichtserhalt assoziiert (Perri *et al.*, 1987). Die Autoren des Reviews diskutierten in den Limitationen die kleine Anzahl der eingeschlossenen Studien, sowie die teilweise mehrere Jahrzehnte zurückliegende Publikation einiger Studien. Nichtsdestotrotz konnte anhand dieser Meta-Analyse zumindest teilweise der Vorteil einer langfristigen Erhaltungstherapie nach Beendigung der Gewichtsreduktion gezeigt werden.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die von uns angestrebte Gewichtsreduktionsintervention sehr erfolgreich war. Die anschließende kurzfristige Gewichtserhaltungsphase führte wie beabsichtigt zu einer Stabilisierung des Gewichts auf dem erreichten Niveau, was den Ergebnissen einer Studie mit ähnlicher Gewichtsintervention entspricht. Darin führte eine vierwöchige Gewichtserhaltungsphase ebenso zu einem konstanten Gewicht über diesen Zeitraum (Nymo *et al.*, 2018). Damit ist es im Rahmen der Studie gelungen, ein Modell zu

erschaffen, bei dem die Effekte einer negativen Energiebilanz und einer veränderten Körperkomposition als Teilelemente einer Gewichtsreduktion unterschieden werden können.

#### **4.2 Veränderung der Körperzusammensetzung im Studienverlauf**

Während der Gewichtsreduktionsphase kam es in der Interventionsgruppe neben der Veränderung des BMIs auch zu einer veränderten Körperzusammensetzung. Neben der erwarteten und angestrebten Reduktion der FM kam es auch zu einer geringen Abnahme der FFM. Da diese jedoch deutlich unterhalb des Verlustes an FM lag, stieg prozentual gesehen der Anteil der FFM an der Gesamtkörpermasse an, sodass insgesamt am Ende der Gewichtsreduktionsphase eine metabolisch günstigere Körperzusammensetzung vorlag. In der Kontrollgruppe blieben die FM und FFM erwartungsgemäß relativ konstant, die geringen Schwankungen lagen im physiologischen Bereich und außerhalb statistischer Signifikanz.

Bei starker Kalorienrestriktion im Sinne einer VLCD wurde der Verlust der FM bereits in ähnlichem Ausmaß in anderen Studien beschrieben. Somit bestätigen die vorliegenden Resultate die Ergebnisse bisheriger Publikationen mit vergleichbarem Studienprotokoll bezüglich des Verlustes der FM (Rosenbaum *et al.*, 2003; Nymo *et al.*, 2018; Rytting and Rössner, 1995; Rytting, Flaten and Rössner, 1997; Fogelholm *et al.*, 2000). In einer Analyse von 16 Studien zeigte eine alleinige Kalorienrestriktion zur Gewichtsreduktion einen größeren FFM-Verlust als eine Kombination von hypokalorischer Ernährung und körperlicher Bewegung (max.  $-4,1 \pm 1,9$  kg vs.  $-3,4 \pm 2$  kg) (Miller *et al.*, 2013). So zeigte eine Studie an älteren übergewichtigen Probanden einen FFM-Verlust von  $1,8 \pm 1,5$  kg bei einer Gewichtsintervention bestehend aus Diät und körperlicher Bewegung, wohingegen eine alleinige Diät zu einem Verlust der FFM von  $3,5 \pm 2,1$  kg führte (Frimel, Sinacore and Villareal, 2008), was etwas mehr als in der Interventionsgruppe unserer Studie ist. In einer anderen Untersuchung kam es unter alleiniger Diät zu Verlust der Skelettmuskulatur von  $7,3 \pm 2,8\%$ , wohingegen in Kombination mit körperlichem Training keine signifikante Reduktion zu beobachten war (Rice *et al.*, 1999). Ein Erhalt der FFM ist insofern erstrebenswert, da sie das metabolisch aktivere Gewebe des Körpers darstellt und der Anteil der FFM an der Gesamtkörpermasse die REE beeinflusst (Ravussin *et al.*, 1988; Seidell *et al.*, 1992). Ein geringerer Verlust an FFM ist also mit einer geringeren Beeinflussung des Energieverbrauchs assoziiert und könnte sich somit auch positiv auf den

Langzeitgewichtserhalt auswirken (Menozzi *et al.*, 2000). Umgekehrt dürfte eine starke Reduktion der FFM eine erneute Gewichtszunahme begünstigen. So zeigte sich in einer Studie eine Assoziation zwischen FFM-Verlust und erneuter Gewichtszunahme nach beendeter Intervention (Vink *et al.*, 2016). Die in der hier vorliegenden Arbeit dargestellten Veränderungen der Körperzusammensetzung sind somit als positive Entwicklung zu betrachten und entsprechen den angestrebten Zielwerten. So entsprach die relative Zunahme der FFM mit  $6,3 \pm 0,5\%$ , welche durch die stärkere Reduktion der FM bedingt ist, ähnlichen Werten wie in der oben erwähnten Studie von Frimel *et al.* in der Diät-Gruppe  $5,4 \pm 3,7\%$  (Frimel, Sinacore and Villareal, 2008).

Bei Betrachtung der Gewichtsstabilisierungsphase fällt auf, dass auch in der Zeit zwischen Visite M3 und M4 eine geringe, jedoch statistisch signifikante Abnahme der FM in der Interventionsgruppe zu beobachten war, sowohl in absoluten Zahlen als auch prozentual gesehen (-0,9kg; -2%). Gleichzeitig kam es zu einer Zunahme der FFM während der vier Wochen des Gewichtserhalts. Diese war jedoch nur prozentual gesehen signifikant (+1%). In absoluten Zahlen kam es ebenfalls zu einem Anstieg, der jedoch keine vollständige Regeneration auf das Niveau vor der Intervention darstellte und statistisch nicht signifikant war (+0,45 kg). Möglicherweise erfolgt hier trotz neutraler Energiebilanz zwischen M3 und M4 eine weitere Umverteilung zwischen FM und FFM nach Gewichtsreduktion. Allerdings waren diese Veränderungen sehr gering, sodass dies möglicherweise durch eine noch existierende minimale negative Energiebilanz in der Interventionsgruppe bedingt sein kann. Inwieweit hierbei auch hormonelle Adaptationsvorgänge wie eine Veränderung der Leptinspiegel oder diverser Myokine eine Rolle spielt wird in nachfolgenden Fragestellungen in unserer Arbeitsgruppe untersucht werden und geht über das hier bearbeitete wissenschaftliche Projekt hinaus.

Solch ein günstiger Einfluss einer Gewichtsstabilisierungsphase konnte bereits mehrfach gezeigt werden und kann in Abhängigkeit von dem Therapieregime auch zu einer weiteren Gewichtsabnahme führen (Martin, O'Neil and Pawlow, 2006; Gripeteg *et al.*, 2010; Rytting and Rössner, 1995). Die dargestellten Veränderungen in der Körperzusammensetzung wurden in diesem Rahmen jedoch noch nicht beschrieben. Diesbezügliche Studien konzentrieren sich oft auf den Langzeitverlauf des Gewichts und es erfolgt keine Bestimmung der Körperzusammensetzung nach



Gewichtsstabilisierungsphase. Da es während der Gewichtsstabilisierungsphase zu keiner signifikanten Veränderung des Körpergewichts kam, scheint angesichts unserer Ergebnisse der BMI allein keine ausreichende Methode darzustellen, um die Effekte und Erfolge einer Gewichtsintervention im langfristigen Verlauf zu beurteilen. Wäre dies in der vorliegenden Studie der Fall gewesen, hätte sich in der Phase der Gewichtsstabilisierung ein konstantes Körpergewicht gezeigt, ohne Hinweis auf weitere Veränderungen in der Körperkomposition. Daher sollten während und im Anschluss an eine Gewichtsintervention zur korrekten Einschätzung des Therapieverlaufs neben dem Körpergewicht auch immer die Körperzusammensetzung zur Darstellung von FM und FFM erfasst werden.

So könnte in zukünftigen Studien eine Reproduzierbarkeit der Ergebnisse überprüft und untersucht werden, ob das Therapieregime zu diesen anhaltenden Veränderungen der Körperzusammensetzung führte, oder ob Anpassungsmechanismen des Körpers existieren, die nach einer Phase hypokalorischer Ernährung aktiv einen Abbau der FFM verhindern. Zudem kann der Erhalt der FFM, wie bereits beschrieben, durch körperliche Bewegung (Miller *et al.*, 2013; Tsai, Sandretto and Chung, 2003), sowie eine erhöhte Protein-Zufuhr (Farnsworth *et al.*, 2003; Layman *et al.*, 2003) unterstützt werden. Dies scheint aber nicht wesentlich zu unseren Ergebnissen beigetragen zu haben, da es während Gewichtsreduktions- und Gewichtsstabilisierungsphase keine spezifischen Empfehlungen zur körperlichen Bewegung oder Zusammensetzung der Makronährstoffe gab. Der einzige Unterschied bestand in der Kalorienzufuhr im Sinne einer negativen oder neutralen Energiebilanz. Hier war für die Stabilisierungsphase eine isokalorische Ernährung mit 1500 kcal pro Tag vorgesehen, die im Verlauf an etwaige unterschiedliche Bedürfnisse (in Abhängigkeit von der Gewichtsentwicklung), angepasst wurde. Nichtsdestotrotz kann im Einzelfall, wie oben bereits argumentiert, ein Kaloriendefizit vorgelegen haben, sodass dies als Erklärung für den fortgesetzten Abbau der FM denkbar wäre. Eine Bestätigung dieser Ergebnisse in zukünftigen Studien wäre notwendig, um weitere Ursachen zu erforschen und auch um feststellen zu können, wie lange die Veränderung der Körperzusammensetzung anhält und ob dies auch ohne eine kontrollierte Phase der Gewichtsstabilisierung eintreten würde. Anhand der hier vorliegenden Studie wäre, insbesondere wie oben beschrieben, zu untersuchen, ob auch physiologische Mechanismen existieren, die einen Abbau der FM über die Phase einer negativen Kalorienbilanz hinaus fördern oder begünstigen.

Hier bleiben daher weitere Studien, die eine größere Fallzahl und gegebenenfalls eine längere Periode der neutralen Energiebilanz beinhalten, abzuwarten.

### **4.3 Einfluss der Intervention auf den Energiestoffwechsel und den Substratverbrauch**

#### **4.3.1 Veränderungen der REE und der REE/FFM-Ratio**

Da der Energieverbrauch des Menschen zum größten Teil aus dem REE besteht und diese hauptsächlich vom Anteil der FFM an der Gesamtkörpermasse bestimmt wird, ist einhergehend mit einer Reduktion der FFM auch mit einem reduzierten Energieverbrauch zu rechnen. Bei den Probanden der Interventionsgruppe kam es daher erwartungsgemäß während der Gewichtsreduktionsphase M0 bis M3 zu einer signifikanten Abnahme des REE (-145 kcal/d), während der REE der Kontrollgruppe konstant blieb. Eine Reduktion des REE während oder direkt im Anschluss an eine Phase der Gewichtsintervention wurde bereits in mehreren Studien nachgewiesen und bestätigt somit die Ergebnisse früherer Publikationen, in denen die REE-Reduktion in ähnlichem Ausmaß beschrieben wurde (Doucet *et al.*, 2001; Rosenbaum and Leibel, 2016; Nymo *et al.*, 2018; Camps, Verhoef and Westerterp, 2013; Weinsier *et al.*, 2000). Ein niedriger REE erschwert die Gewichtsabnahme und kann eine Wiederzunahme nach Abschluss der Intervention begünstigen (Dulloo, Jacquet and Girardier, 1996; Bosy-Westphal *et al.*, 2013). Um dem entgegenzuwirken wird versucht, den Verlust an FFM während einer Gewichtsreduktion so gering wie möglich zu halten. Wie bereits beschrieben, kann das durch eine anteilig erhöhte Proteinzufuhr (Farnsworth *et al.*, 2003; Layman *et al.*, 2003) sowie durch eine vermehrte körperliche Betätigung erreicht werden (Tsai, Sandretto and Chung, 2003; Belko *et al.*, 1987). Darüber hinaus scheint eine direkte Beeinflussung des REE durch körperliche Bewegung nicht möglich zu sein (Hunter *et al.*, 2015).

Zusätzlich kommt es unter einer Gewichtsreduktion aber zu einer Abnahme des REE über die erwartete FFM-bedingte Reduktion hinaus. Um dies darzustellen und damit FFM-unabhängige Veränderungen des REE feststellen zu können, wurde die REE/FFM-Ratio berechnet. Auch dieser Wert zeigte in der Interventionsgruppe im Zeitraum M0 bis M3 eine signifikante Abnahme (-2,13 kcal/d/kg), was bedeutet, dass auch der Energiebedarf pro Kilogramm Muskelmasse durch die Gewichtsreduktion reduziert wurde. Der REE nahm also über das Maß hinaus ab, als durch die Reduktion der FFM zu erklären wäre. Analog konnte in der Vergangenheit mehrfach gezeigt

werden, dass die Abnahme des REE während einer Gewichtsreduktionsdiät größer war als vorhergesagt und als allein durch den Verlust an FFM und auch FM zu erklären war (Sumithran and Proietto, 2013; Westerterp *et al.*, 1995; Camps, Verhoef and Westerterp, 2013; Rosenbaum and Leibel, 2016; Verga *et al.*, 1989). Für dieses Phänomen der gewichtsunabhängigen Abnahme des REE wurde der Begriff der Adaptiven Thermogenese (AT) (Müller and Bosy-Westphal) geprägt und bereits 1950 von Keys *et al.* beschrieben (Keys *et al.*, 1950). Mittlerweile versteht man unter der AT die FFM-unabhängigen Veränderungen der einzelnen Komponenten der TDEE, also neben dem REE auch die ppTh und AEE. Dafür verantwortlich zu sein scheint eine metabolische Adaptation des Körpers. Über hormonelle und neuronale Regulationsmechanismen passt sich der Körper der aktuellen Energiezufuhr und dem Körpergewicht an, um dieses konstant zu halten (Müller and Bosy-Westphal, 2013). Wie genau diese Adaptation funktioniert, ist Gegenstand aktueller Forschungen. Die REE/FFM-Ratio scheint auch von der Zusammensetzung der FFM beeinflusst zu werden. Diese besteht aus metabolisch hoch-aktiven Bestandteilen, wie den inneren Organen Herz, Lunge, Gehirn und Niere, die circa  $450 \text{ kcal/kg}^{-1}/\text{d}^{-1}$  des REE ausmachen. Die Skelettmuskulatur ist zwar mit circa  $15 \text{ kcal/kg}^{-1}/\text{d}^{-1}$  geringer metabolisch aktiv, trägt aber aufgrund des großen Anteils wesentlich zum REE bei. Der metabolische Anteil der Knochenmasse und extrazellulären Flüssigkeit ist verschwindend gering (Weinsier, Schutz and Bracco, 1992; Muller *et al.*, 2002). Da ein Gewichtsverlust neben der Körperzusammensetzung auch die Zusammensetzung der FFM beeinflussen kann (Bosy-Westphal *et al.*, 2009; Bosy-Westphal *et al.*, 2011), ist es denkbar, dass eine veränderte REE/FFM-Ratio durch eine Verschiebung des Verhältnisses von metabolisch aktiven und gering-aktiven Bestandteilen bewirkt wird. So würde ein größerer Verlust an metabolisch aktiveren Organen gegenüber der Skelettmuskulatur, beziehungsweise bei gleichzeitigem Erhalt der Skelettmuskulatur zu einer Reduktion der REE/FFM-Ratio führen. So konnte in einer Studie gezeigt werden, dass eine Gewichtsreduktion zu einem proportional größeren Verlust an Organmasse gegenüber Skelettmuskulatur führte (Bosy-Westphal *et al.*, 2009). Wurde dieser Aspekt in die Berechnungen der REE-Veränderungen einbezogen, verringerte sich das Ausmaß, in dem sich der REE über die durch die alleinige Verminderung der Muskelmasse zu erwartende Reduktion hinaus verkleinerte (Bosy-Westphal *et al.*, 2009). Somit scheint zumindest zu einem gewissen Anteil eine veränderte FFM-Zusammensetzung zu der verringerten REE/FFM-Ratio während des

Gewichtsverlustes beizutragen. Daneben sind diverse neuroendokrine Mechanismen in die Regulation der REE/FFM-Ratio unter Gewichtsreduktion involviert. Eine wichtige Rolle spielen die für die Regulation der Nahrungsaufnahme essentiellen Neuronenpopulationen im Hypothalamus und Hirnstamm (NPY-/AgRP- und POMC-/CART-exprimierende Neurone), die über die Integration peripherer Signale auf die aktuelle metabolische Situation des Organismus reagieren. Neben der Entstehung von Hunger- und Sättigungsgefühl zeigte sich besonders für zentrales NPY am korrespondierenden Y-Rezeptor ein inhibierender Effekt auf die EE (Loh, Herzog and Shi, 2015). Die zugrundeliegenden Signalwege auf molekularer Ebene wurden noch nicht komplett verstanden. Es konnte jedoch eine Assoziation zwischen NPY und SNS-Aktivität gezeigt werden, sodass anzunehmen ist, dass NPY inhibierend auf das SNS wirkt, was wiederum zu einer Reduktion der EE führen würde (Lundberg, Rudehill and Sollevi, 1989). Da über die sogenannte „Gut-Brain-Axis“ eine Signaltransduktion zwischen Darm und ZNS möglich ist, wäre es auch denkbar, dass intestinale Peptide (wie Peptid YY (PYY), Ghrelin oder CCK) indirekt, über die Aktivierung der Signalzentren im ZNS, regulierend auf den REE wirken. So konnte für PYY bei intravenöser Applikation ein Anstieg der EE beobachtet werden (Sloth *et al.*, 2007). Ebenso wurde in einer Studie ein Anstieg der EE in Nagetieren durch die Applikation von GLP-1 und Oxyntomodulin (OXM, ein Produkt des Proglucagon-Gens) beobachtet (Hwa *et al.*, 1998). Niedrige Spiegel dieser Peptidhormone könnten somit den gegenteiligen Effekt haben und zu einer Reduktion der EE führen. Diese Studien wurden bislang jedoch nur im Tierversuch oder an sehr kleinen Studienpopulationen durchgeführt, mit Hormonkonzentrationen oberhalb des physiologischen Levels, und sollten daher mit Vorsicht interpretiert werden. Weiterhin erfolgte keine differenzierte Untersuchung bezüglich der einzelnen Anteile der TDEE. Sumithran *et al.* untersuchte in einer Langzeitstudie die hormonellen Veränderungen während und nach einer 10-wöchigen Gewichtsreduktion (durchschnittlicher Gewichtsverlust 14 kg). Dabei zeigten sich ein Jahr postinterventionell noch verringerte Serumspiegel von Leptin, PYY, CKK, Insulin und Amylin, sowie erhöhte Spiegel von Ghrelin, Gastric Inhibitory Polypeptide und Pancreatic Polypeptide (Sumithran *et al.*, 2011). Allerdings ist der Stellenwert dieser Veränderungen noch nicht ganz klar, da auch das Ausgangsgewicht noch nicht wieder erreicht wurde. Zudem konnte bislang noch kein direkter Effekt dieser Hormone auf die EE des Menschen nachgewiesen werden (außer der Effekt von PYY, der bislang jedoch nur in einer Studie mit einer sehr geringen Probandenzahl festgestellt

wurde). Nichtsdestotrotz ist es möglich, dass diese langfristigen hormonellen Veränderungen neben dem bekannten Effekt einer erhöhten Nahrungsaufnahme durch vermehrtes Hunger- und verringertes Sättigungsgefühl auch über die Beeinflussung des REE eine erneute Gewichtszunahme nach Reduktionsdiät begünstigen.

Eine Verringerung der Leptin-Spiegel, was in mehreren Studien während eines Gewichtsverlustes nachgewiesen wurde, könnte ebenfalls zu einer erhöhten REE-Reduktion führen (Rosenbaum *et al.*, 2005). So zeigte sich beispielsweise, dass hohe Leptin-Spiegel zu einer verstärkten Thermogenese durch braunes Fettgewebe (BAT) über eine Erhöhung der SNS-Aktivität führen (Gautron and Elmquist, 2011; Leibel, 2008). Dieser Effekt würde bei niedrigen Leptin-Spiegeln wegfallen und somit zu einer reduzierten Thermogenese und REE führen. In diesem Zusammenhang ist es von besonderem Interesse, dass unsere Arbeitsgruppe die Bedeutung der Veränderungen der sympathischen Aktivität hinsichtlich des Langzeitgewichtserhaltes zeigen konnte (Mai, Diabetes 2019).

Eine andere Studie kam zu dem Schluss, dass die Reduktion der  $REE_{adj}$  durch eine höhere Effizienz der Skelettmuskulatur nach erfolgtem Gewichtsverlust bedingt ist (Baldwin *et al.*, 2011).

Weiterhin diskutiert wurden in der Literatur auch ein inhibierender Effekt von niedrigen Leptin-Spiegeln auf die Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse und damit einhergehend verringerter  $T_3$ -Konzentrationen (Lecoultre, Ravussin and Redman, 2011). Da die Schilddrüsenhormone, insbesondere das metabolisch aktivere  $T_3$ , den REE beeinflussen, würde ein geringerer  $T_3$ -Spiegel zu einer Reduktion des REE führen (Onur *et al.*, 2005; Silvestri *et al.*, 2005). Verringerte Spiegel von  $T_3$  unter Kalorienrestriktion konnten in mehreren Studien festgestellt werden (Lecoultre, Ravussin and Redman, 2011; Gardner *et al.*, 1979; Rosenbaum *et al.*, 2000). Die Annahme, dass niedrige Leptin-Spiegel über Beeinflussung von  $T_3$  zu einer Reduktion des REE führen, wurde durch eine Studie von Rosenbaum *et al.* bekräftigt (Rosenbaum *et al.*, 2018). Darin untersuchten die Autoren den Einfluss einer  $T_3$ -Substitution während der Gewichtsintervention auf den Energiehaushalt. Verglichen wurden die Daten mit den Ergebnissen einer früheren Studie, die den Effekt einer Leptin-Substitution unter Gewichtsverlust untersuchte. Sowohl die  $T_3$ - als auch die Leptin-Gabe führten zu den gleichen Effekten: es kam bei einem zehnpromzentigen Gewichtsverlust zu einer Zunahme von REE,  $REE_{adj}$  und TDEE verglichen mit dem

Ausgangswert und mit der Placebo-Gruppe. Weiterhin zeigte sich eine signifikant größere Gewichtsabnahme. Ob die Beeinflussung des REE über Leptin durch den T<sub>3</sub>-Spiegel erfolgt, kann nicht abschließend geklärt werden, stellt jedoch einen interessanten Ansatzpunkt für zukünftige Forschungen dar. Weiterhin wäre zu untersuchen, wie lange nach erfolgter Gewichtsreduktion niedrige Leptin- und T<sub>3</sub>-Spiegel nachzuweisen sind. In einer Gewichtsreduktionsstudie (1 Jahr Lifestyle-Intervention, 1 Jahr Follow-up) mit 477 übergewichtigen Kindern konnte eine Assoziation zwischen T<sub>3</sub>-Abnahme und postinterventioneller Gewichtszunahme gezeigt werden. Daraus leiteten die Autoren ab, dass die Veränderungen der Schilddrüsenhormone einen konstanten Einfluss auf den Energiemetabolismus und somit REE haben (Wolters, Lass and Reinehr, 2013).

Die dargestellten Mechanismen sind mögliche Erklärungen für die in dieser Studie festgestellte Reduktion der REE/FFM-Ratio im Laufe der Gewichtsreduktion. Bislang existieren keine eindeutigen Beweise für oder gegen einen Zusammenhang von REE<sub>adj</sub> und der beschriebenen hormonellen und neuronalen Veränderung. So konnten in verschiedenen Studien einerseits eine Assoziation zwischen der Reduktion von Leptin, SNS-Aktivität, Schilddrüsenhormonen und REE<sub>adj</sub> gezeigt werden (Butte *et al.*, 2015; Camps, Verhoef and Westerterp, 2015; Lecoultre, Ravussin and Redman, 2011). Andererseits existieren Publikationen mit widersprüchlichen Ergebnissen, die keine derartige Assoziation nachweisen konnten (Müller *et al.*, 2015; Fothergill *et al.*, 2016). Für ein besseres Verständnis der zugrundeliegenden molekularen Vorgänge sind weitere Studien notwendig.

Ein weiterer wichtiger Aspekt der reduzierten REE und REE/FFM-Ratio ist die zeitliche Dimension. In der vorliegenden Arbeit zeigte sich in der Interventionsgruppe während der Gewichtsstabilisierungsphase von M3 bis M4 eine konstante REE und REE/FFM-Ratio. Das bedeutet, dass nicht die negative Energiebilanz an sich zu dieser Veränderung führt, sondern dass es ein Effekt der veränderten Körperzusammensetzung zu sein scheint. Daher ergibt sich die Frage, wie lange diese Reduktion andauert und ob und wann es zu einem Wiederanstieg kommt.

Würden die beschriebenen Veränderungen persistieren, wäre eine dauerhaft weiter erniedrigte Energiezufuhr notwendig, um die erreichte Gewichtsabnahme zu erhalten. So ergaben die Analysen mehrerer Studien, dass ein 10%-iger Gewichtsverlust durchschnittlich zu einer Abnahme der TDEE um 20-25% führt und eine

Gewichtsstabilisierung damit eine Kalorienrestriktion notwendig machen würde, die circa 300-400 kcal/d unterhalb dessen liegt, was eine Person mit gleichem Gewicht und gleicher Körperzusammensetzung benötigt, die keine Phase der Gewichtsreduktion durchlaufen hat (Leibel, Rosenbaum and Hirsch, 1995; Weigle *et al.*, 1988). Der Anteil des REE an der Reduktion der TDEE wurde in der Literatur mit 10-15% beschrieben (Leibel, Rosenbaum and Hirsch, 1995; Weigle *et al.*, 1988; Astrup *et al.*, 1999a). Selbst wenn die Kalorienzufuhr an das reduzierte Körpergewicht und die veränderte Körperzusammensetzung angepasst wird, könnte durch einen darüber hinausgehenden anhaltend reduzierten REE somit eine erneute Gewichtszunahme begünstigt werden. Um jedoch den Einfluss des REE auf den weiteren Gewichtsverlauf evaluieren zu können, müsste bekannt sein, wie lange genau der Effekt der reduzierten REE/FFM-Ratio nach einer Gewichtsreduktionsphase anhält. Eine konstant reduzierte REE/FFM-Ratio könnte mitverantwortlich sein für die oft unbefriedigenden Langzeitergebnisse einer konservativen Adipositas therapie.

Es konnte bereits früher in einer nicht-randomisierten Studie, die die langfristigen Auswirkungen einer Gewichtsreduktion auf den Energiehaushalt untersuchte, gezeigt werden, dass REE und REE/FFM-Ratio konstant blieben, wenn das reduzierte Gewicht gehalten wurde. So wurde eine reduzierte REE<sub>adj</sub> bis zu einem Jahr nach Gewichtsintervention nachgewiesen (Camps, Verhoef and Westerterp, 2013). Damit belegen die in der aktuell durchgeführten kontrollierten und randomisierten Studie gefundenen Ergebnisse diesen Effekt. In einer weiteren Studie, die diese Annahme unterstützt, wurden die REE<sub>adj</sub> von ehemals übergewichtigen Probanden mit der von Probanden, die niemals übergewichtig waren, verglichen. Darin zeigte sich ein signifikanter Unterschied mit einer um 2,9% reduzierten REE<sub>adj</sub> der ehemals übergewichtigen Probanden (Astrup *et al.*, 1999a). Anhand dieser Ergebnisse erscheint die Erklärung einer anhaltend reduzierten REE<sub>adj</sub> nach Gewichtsverlust als eine Ursache der häufig zu beobachtenden Gewichtszunahme als sehr wahrscheinlich.

Es darf aber auch nicht unerwähnt bleiben, dass auch Studien existieren, die diesen Ergebnissen widersprechen. In einer Studie mit kleiner Fallzahl (n=16) von de Peuter *et al.* wurden keine Differenzen bezüglich der REE/FFM-Ratio zwischen ehemals übergewichtigen und niemals übergewichtigen Frauen festgestellt (de Peuter *et al.*, 1992; Weinsier *et al.*, 2000). Auch in einer weiteren kleinen Studie konnte keine signifikante Beeinflussung des adaptierten REE durch Gewichtsverlust festgestellt

werden: nach fünf- und zehnprozentigem Gewichtsverlust wurde kein signifikanter Unterschied zwischen dem vorhergesagten und gemessenen REE gefunden (Siervo *et al.*, 2015). Untersucht wurden dabei insgesamt 18 übergewichtige Männer in drei verschiedenen Randomisierungsgruppen. Somit lag hier im Vergleich zu unserer Analyse eine sehr geringe Fallzahl vor, sodass diese Daten mit Vorsicht zu betrachten sind.

Zudem existieren bezüglich der Verringerung der REE/FFM-Ratio unter Gewichtsreduktion auch Daten, die keine wesentliche Änderung bzw. ein rasches Verschwinden des Effektes berichten. Eine jüngst publizierte Studie mit vergleichbarem Studienprotokoll wie in der hier vorliegenden Arbeit untersuchte den Einfluss einer Gewichtsreduktion auf übergewichtige Frauen (n=13) und Männer (n=18). Acht Wochen Kalorienrestriktion wurden von vier Wochen Gewichtserhalt gefolgt. Die Parameter Körpergewicht, REE und REE<sub>adj</sub> wurden zu Studienbeginn, an Tag drei, nach fünfprozentigem und zehnprozentigem Gewichtsverlust sowie jeweils nach Beendigung der Gewichtsreduktion- und Gewichtserhaltungsphase erhoben (Nymo *et al.*, 2018). Bezüglich der für FFM und FM adjustiertem REE war in der männlichen Kohorte zum Zeitpunkt des zehnprozentigen Gewichtsverlustes und nach Beendigung der Gewichtsreduktion eine signifikante Abnahme zu beobachten. Nach den vier Wochen des Gewichtserhalts zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied mehr im Vergleich zum Ausgangswert, obwohl das Gewicht wie beabsichtigt stabil blieb. Die REE<sub>adj</sub> der Frauen-Kohorte blieb während der gesamten Studie konstant. Dies könnte einerseits auf die deutlich geringere Fallzahl im Vergleich zur männlichen Kohorte zurückzuführen sein. Weiterhin zeigte sich in der männlichen Kohorte ein deutlich höherer Ausgangswert, sowie ein größerer Gewichtsverlust. Die Autoren der Studie diskutierten als weiteren Einflussfaktor den generell größeren FFM-Verlust bei männlichen Probanden (Millward *et al.*, 2014; Nymo *et al.*, 2018). Im Vergleich zu unserer Arbeit zeigten sich somit abweichende Ergebnisse sowohl bezüglich der Frauen-Kohorte als auch der Gesamtauswertung. Dabei entsprachen die Messmethoden mittels indirekter Kalorimetrie und ADP sowie die statistische Auswertung weitestgehend unserem eigenen Studienprotokoll. Die unterschiedlichen Ergebnisse könnten somit am ehesten auf die kleine Fallzahl bei der von Nymo *et al.* durchgeführten Studie zurückgeführt werden. Der offensichtlich bestehende



Geschlechterunterschied bezüglich der  $REE_{adj}$  wäre in zukünftigen Arbeiten ein interessanter Forschungsansatz.

Auch in einem Review von Schwartz et al. wurden 35 verschiedene Studien ausgewertet und keine Beeinflussung der REE festgestellt, die über das Maß an FFM-Reduktion hinausging (Schwartz *et al.*, 2012; Siervo *et al.*, 2015). Eine Limitation dieser Auswertung stellt auch hier die Heterogenität der Gewichtsinterventionen dar, ebenso wie die nicht einheitlichen Zeitpunkte der REE-Messungen. Eine genaue Auflistung der verschiedenen Studienprotokolle ist in dem Review nicht beinhaltet. Diese Faktoren lassen eine Vergleichbarkeit schwer zu.

Ein wichtiger Einflussfaktor der  $REE_{adj}$  scheint die Größe des jeweiligen Gewichtsverlustes zu sein. So wurde in der Studie von Nymo et al. sowie Rosenbaum und Leibel bei einem zehnpromzentigen Gewichtsverlust eine FFM-adjustierte REE-Reduktion beschrieben, in der Studie von Leibel et al. 1995 erst bei einem 20-prozentigen Gewichtsverlust (Nymo *et al.*, 2018; Rosenbaum and Leibel, 2016; Leibel, Rosenbaum and Hirsch, 1995). Dass ein größerer Gewichtsverlust mit einer größeren Reduktion der  $REE_{adj}$  einhergeht, konnte auch durch Camps et al. bestätigt werden (Camps, Verhoef and Westerterp, 2013; Nymo *et al.*, 2018; Rosenbaum and Leibel, 2016; Astrup *et al.*, 1999b). Dies könnte ebenfalls einen Teil der divergenten Daten erklären. Zusammenfassend lässt sich anhand der in unserer Studie erhobenen Daten feststellen, dass eine Verminderung des REE durch Gewichtsreduktion größer ist, als sie durch die Abnahme der FFM zu erwarten ist und dies auch über die Phase der negativen Energiebilanz hinaus anhalten kann. Somit scheint nicht allein die negative Energiebilanz ursächlich zu sein, sondern mit dem Gewichtsverlust einhergehend Mechanismen einzusetzen, die eine konstant verringerte REE/FFM-Ratio bewirken. Nach derzeitigem Kenntnisstand könnte die hormonelle Adaptation unter Gewichtsreduktion entscheidend dazu beitragen (Greenfield and Campbell, 2008; Lecoultre, Ravussin and Redman, 2011). Weitere Forschungen hinsichtlich der genauen Regulationsmechanismen, die diesen Veränderungen zugrunde liegen, würden ein besseres Verständnis und eventuell auch neue Therapieperspektiven ermöglichen.

#### **4.3.2 Veränderungen der ppTh**

Die AT bezieht sich jedoch nicht nur auf den REE, sondern auf alle Komponenten der TDEE, somit auch auf die ppTh (Rosenbaum *et al.*, 2008). In dieser Studie wurde

zusätzlich zum REE auch die ppTh im Verlauf der Intervention erhoben. Dabei zeigten sich in beiden Behandlungsgruppen signifikante Veränderungen. In der Interventionsgruppe verringerte sich die ppTh während der Gewichtsreduktionsphase signifikant gegenüber dem Ausgangswert (-35%,  $p \leq 0,001$ ). Auch in der Kontrollgruppe zeigte sich eine signifikante Reduktion der ppTh (-19%,  $p \leq 0,01$ ). Die ppTh-Reduktion der Interventionsgruppe war numerisch größer als in der Kontrollgruppe. Trotz der deutlichen Differenz ( $-1,24 \pm 0,82$  %) konnte im Gruppenvergleich kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden. Dies könnte durch die immer noch überschaubare Fallzahl bedingt gewesen sein. Um ein eindeutigeres Ergebnis zu erzielen, müssten anhand einer größeren Studienkohorte diese Untersuchungen wiederholt werden. Weitere mögliche Erklärungen für das nicht eindeutige Ergebnis sind die verschiedenen Einflussfaktoren der ppTh. So unterliegt sie neben der Nahrungszusammensetzung aus den Makronährstoffen noch weiteren Einflussfaktoren. Die Geschwindigkeit der Nahrungsaufnahme kann zu signifikanten Änderungen der ppTh führen, wobei eine erhöhte Geschwindigkeit mit einer reduzierten ppTh assoziiert ist (Reddy *et al.*, 2015; Toyama *et al.*, 2015). Somit ist denkbar, dass die beobachtete signifikante Reduktion der ppTh in der Kontrollgruppe zustande kam, da die Testmahlzeit durch die Probanden bei den Folgevisiten schneller konsumiert wurde. Obwohl versucht wurde, die dafür verwendete Zeit durch ein geregeltes Studienprotokoll zu vereinheitlichen, sind trotzdem geringfügige Schwankungen möglich. Eine Gewöhnung der Probanden an die Studiensituation könnte ebenfalls dazu beigetragen haben, dass die ppTh auch in der Kontrollgruppe im Studienverlauf abnahm, da Stress und Aufregung während der Untersuchungen die Messergebnisse beeinflussen können.

Die beobachtete Reduktion der ppTh in der Interventionsgruppe könnte durch eine reduzierte SNS-Aktivität aufgrund der Gewichtsabnahme verursacht worden sein, wie dies auch kürzlich in unserer Arbeitsgruppe gezeigt wurde (Mai *et al.* 2018). Normalerweise wird die SNS-Aktivität durch Nahrungsaufnahme verstärkt, was somit direkt zur ppTh beiträgt (van Baak, 2008). Wie bereits in dem vorherigen Abschnitt beschrieben, kann durch Gewichtsreduktion und Kalorienrestriktion die SNS-Aktivität reduziert werden, was ebenso zu einer Verringerung der ppTh führen kann.

Es existieren nur wenige Studien, die den direkten Einfluss einer Gewichtsreduktion auf die ppTh untersuchten. In diesen Publikationen finden sich sehr unterschiedliche Ergebnisse, was teilweise durch das variable Studiendesign bedingt sein könnte. So

zeigte sich in einer Studie mit normalgewichtigen Männern zweier unterschiedlicher Altersgruppen durch eine 20-tägige Phase hypokalorischer Ernährung eine signifikante Verringerung der ppTh in beiden Altersgruppen (Roberts *et al.*, 1996b). Die Probandenzahl war jedoch mit 19 Teilnehmern sehr gering. In mehreren Studien fanden sich keine signifikanten Veränderungen der ppTh durch Gewichtsverlust (Leibel, Rosenbaum and Hirsch, 1995; Rosenbaum and Leibel, 2010; Weinsier *et al.*, 1995). Auch in diesen Studien lagen relativ geringe Fallzahlen vor (n=41; 48). Im Vergleich von vormals übergewichtigen mit stets normalgewichtigen Frauen konnten keine Unterschiede der ppTh festgestellt werden (de Peuter *et al.*, 1992). In dieser Studie mit 16 Teilnehmerinnen wurde keine Gewichtsreduktionsintervention durchgeführt, sodass kein direkter Vergleich mit den hier vorliegenden Daten möglich ist. Dennoch würden die Ergebnisse von de Peuter *et al.* zumindest gegen eine dauerhaft reduzierte ppTh nach Gewichtsverlust sprechen.

In der erwähnten Studie von Leibel *et al.* wurde nicht nur die ppTh unter Gewichtsreduktion, sondern auch bei Gewichtszunahme untersucht. Dabei konnte ein signifikanter Anstieg der ppTh bei einer zehnpromzentigen Gewichtszunahme nachgewiesen werden. Dies wurde in einer weiteren Studie, ähnlich der bereits erwähnten Arbeit von Roberts *et al.* ebenfalls beschrieben (Roberts *et al.*, 1996a). Somit scheint trotz allem eine Beeinflussung der ppTh durch Gewichtsveränderungen möglich zu sein.

In der Gewichtsstabilisierungsphase stieg die ppTh der Interventionsgruppe wieder an. Während der gesamten Interventionsphase von M0 bis M4 reduzierte sich die ppTh der Interventionsgruppe signifikant um 17%. Die in der Kontrollgruppe beobachtete Reduktion der ppTh um insgesamt 14% war statistisch nicht signifikant. Insgesamt würde die Reduktion der ppTh unter Gewichtsreduktion ebenfalls einen Mechanismus darstellen, der eine Gewichtswiederzunahme unterstützen würde.

Da nur wenige Studien mit meist geringer Teilnehmerzahl diesen Effekt bislang untersucht haben, wären weitere Forschungsarbeiten notwendig, um die bestehenden Ergebnisse zu bestätigen und eine bessere Einordnung bisheriger Resultate zu ermöglichen. Obwohl die Ergebnisse der vorliegenden Studie keine eindeutige Schlussfolgerung zulassen, zeigen sich doch deutliche Schwankungen der ppTh unter Kalorienrestriktion und Gewichtsverlust, sodass diese Daten durchaus Anlass zu weiteren Forschungen in dieser Richtung sein sollten. Angesichts der Ergebnisse in der Kontrollgruppe liegt möglicherweise auch ein Wiederholungseffekt vor, der

Einfluss auf die Untersuchungsergebnisse nimmt. Daher sollten zukünftige Untersuchungen zwingend im Rahmen weiterer randomisierter, kontrollierter Studien erfolgen.

#### **4.3.3 Veränderungen des respiratorischen Quotienten**

Einen weiteren den Energiestoffwechsel betreffenden Parameter stellte der RQ als Maß der Nüchtern-Fettsäureoxidation dar. Ein geringerer RQ spricht dabei für eine erhöhte Rate der Nüchtern-Lipidoxidation. Die Veränderung des RQs in der Interventionsgruppe im Studienverlauf war weder im Gruppenvergleich noch verglichen mit dem Ausgangswert signifikant. Nichtsdestotrotz scheint es hier individuelle Unterschiede zu geben, welche auch für den Langzeitverlauf entscheidend zu sein scheinen. Eine kürzlich publizierte Studie unserer Arbeitsgruppe zeigte eine hohe Variabilität der RQ-Veränderungen unter Gewichtsverlust, sodass auch diese Variabilität dazu beigetragen haben kann, dass der RQ-Abfall nicht signifikant war. In dieser Arbeit zeigte sich auch eine Assoziation von RQ-Reduktion und Gewichtserhalt: Probanden mit einer größeren RQ-Abnahme konnten im Langzeitverlauf das reduzierte Gewicht besser halten (Mai *et al.*, 2019).

#### **4.4 Vergleich von BIA und ADP als Messmethoden der Körperzusammensetzung**

Aufgrund der steigenden Prävalenz von Übergewicht und Adipositas besteht ein hoher Bedarf an leicht verfügbaren aber genauen Bestimmungsmethoden zur Evaluation der Körperfettmasse und deren Veränderung unter Therapie. Es zeigte sich in der Vergangenheit, dass eine Erhebung von Körpergewicht und BMI diesbezüglich bedingt aussagekräftig ist und die Bestimmung der Körperzusammensetzung einen viel umfassenderen Einblick gewährt (Kyle *et al.*, 2003). Der bei übergewichtigen und adipösen Menschen pathologisch erhöhte Anteil der FM am Gesamtkörpergewicht und insbesondere der Anteil an viszeralem Fettgewebe führt zu einer dysregulierten Sekretion von Adiponektinen, wodurch es zu einer gestörten Regulation von Energiehaushalt, Nahrungsaufnahme und Blutzuckerspiegel kommen kann (Nigro *et al.*, 2014; Achari and Jain, 2017). Chronisch erhöhte Leptin-Level könnten ebenfalls an der Induktion einer Leptinresistenz beteiligt sein, was zu einer erhöhten Nahrungsaufnahme und einem verminderten Energieverbrauch führen könnte (Cui, López and Rahmouni, 2017; Crujeiras *et al.*, 2015). Außerdem wird das Auftreten einer

Insulinresistenz und eines Diabetes mellitus durch die chronische Inflammation aufgrund erhöhter Zytokin-Spiegel (TNF-alpha, Il-6) und einer verminderten Produktion von Adiponektin begünstigt (Galic, Oakhill and Steinberg, 2010).

Daher ist das Therapieziel der Adipositas nicht nur die Gewichtsreduktion, sondern das Erlangen einer metabolisch günstigeren Körperzusammensetzung durch die gezielte Reduktion der FM bei gleichzeitigem Erhalt der FFM. Der Erfolg der Therapie bezüglich der Körperzusammensetzung wurde im Rahmen dieser Studie mit zwei unterschiedlichen Messmethoden, ADP und BIA, erfasst, um einen Vergleich der beiden Bestimmungsmethoden durchzuführen. Dabei ist die BIA weit verbreitet, transportabel, einfach durchführbar und erfordert weniger Investitionsaufwand und Raumbedarf. Inwiefern mittels BIA die unter Gewichtsreduktion eintretenden Veränderungen adäquat erfasst werden können, sollte daher im Rahmen eines Methodenvergleiches analysiert werden. Daher ging es neben dem basalen Vergleich bei konstantem Körpergewicht vor allem um die vergleichende Analyse der beiden Messmethoden bezüglich der Erfassung von Veränderungen der FM während einer Phase der Gewichtsreduktion. Bei dem Vergleich wurde die ADP als Referenzmethode betrachtet, da sie sich als valides Messinstrument zur Bestimmung der Körperzusammensetzung erwiesen hat (Bosy-Westphal *et al.*, 2003). Auch bei der Messung adipöser Probanden zeigte sich eine gute Übereinstimmung mit anderen Referenzmethoden wie der DEXA (Wingfield *et al.*, 2014) und der Hydrodensitometrie (Ginde *et al.*, 2005), sowie valide Ergebnisse bei extrem adipösen Menschen (Petroni *et al.*, 2003; Ginde *et al.*, 2005).

Ebenso zeigte die ADP während eines Gewichtsverlustes eine genaue Erfassung der veränderten Körperzusammensetzung im Vergleich mit mehreren Referenzmethoden (Mahon *et al.*, 2007).

#### **4.4.1 Basaler Vergleich**

Die in den Bland-Altman-Diagrammen dargestellten Ergebnisse zeigen, dass die BIA bei der basalen Messung in beiden Behandlungsgruppen den Anteil an FFM höher einschätzt als die ADP-Messung und gleichzeitig der Anteil der FM am Gesamtkörpergewicht geringer eingeschätzt wird. Dies konnte bereits in ähnlichen Vergleichen der beiden Messmethoden in normal- und übergewichtigen Kindern und Jugendlichen nachgewiesen werden (Azcona, Köek and Frühbeck, 2006) sowie in Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (Flakoll *et al.*, 2004). Auch im Vergleich mit

anderen Messmethoden (DEXA) wurde eine basale Überschätzung der FFM durch die BIA beschrieben (Frisard, Greenway and Delany, 2005; Verdich *et al.*, 2011; Leahy *et al.*, 2012; Sillanpää *et al.*, 2014). Es existieren jedoch auch Studien, die eine gute Übereinstimmung von BIA und Referenzmethoden, wie dem 4C-Modell (Moon *et al.*, 2013) und der DEXA ergaben (Ling *et al.*, 2011). Ebenso konnte in einer anderen Studie eine Unterschätzung der FFM im Vergleich zu CT und DEXA gezeigt werden (Tewari *et al.*, 2018).

Bei der BIA-Messung werden Impedanz,  $R_z$ ,  $X_c$  und/oder PW gemessen. Daraus können mithilfe unterschiedlicher Gleichungen einzelne Parameter der Körperzusammensetzung ermittelt werden. Diese Gleichungen sind populationsspezifisch, da der statistische Zusammenhang von  $L^2/R$  und Körperzusammensetzung von Faktoren wie Alter, Geschlecht und ethnischer Zugehörigkeit beeinflusst wird. Um ein valides Ergebnis zu erhalten, ist die Auswahl der richtigen Gleichung zur Berechnung der Körperzusammensetzung essentiell und stellt bei Nicht-Beachtung eine mögliche Fehlerquelle dar (Buchholz, Bartok and Schoeller, 2004). Bei der automatischen Berechnung der Körperzusammensetzung mittels Gerätesoftware sind die verwendeten Gleichungen oft nicht einsehbar. Weiterhin existieren diese Gleichungen für bestimmte Bevölkerungsgruppen nur eingeschränkt. So zeigten die derzeit verfügbaren Formeln in früheren Untersuchungen eine eingeschränkte Präzision ab einem BMI  $\geq 34\text{kg/m}^2$  (Kyle *et al.*, 2001; Kushner, Gudivaka and Schoeller, 1996). Adipositas stellt einen Zustand veränderter Hydrierung dar, was bei den Messungen mit der BIA zu falschen Ergebnissen führen kann (O'Brien, Young and Sawka, 2002). Die durch Übergewicht und Adipositas entstehenden Abweichungen des Hydrierungsgrades sind jedoch individuell so verschieden, dass daraus keine validen Gleichungen für diese Bevölkerungsgruppe abgeleitet werden können. So zeigten sich Veränderungen in Hydrierung, Zusammensetzung und Dichte der FFM mit großen interindividuellen Schwankungen (Wang and Pierson, 1976; Waki *et al.*, 1991). Da in der vorliegenden Studie die Kohorte ausschließlich aus adipösen Frauen bestand, könnte dies einen entscheidenden Einflussfaktor darstellen. So belegten frühere Studien einen erhöhten Hydrierungsgrad der FFM adipöser Frauen (Ritz *et al.*, 2007; Das *et al.*, 2003), sowie eine Erhöhung des TBW im Vergleich zu normalgewichtigen Frauen (Sartorio *et al.*, 2005). Bei der Messung mit der BIA würde dies zu einer falsch hohen Einschätzung

der FFM führen. Weiterhin konnten in adipösen Frauen erhöhte Werte für ECW und ICW, sowie eine erhöhte ECW/ICW-Ratio nachgewiesen werden (Waki *et al.*, 1991), was ebenfalls eine falsch hohe Messung der FFM und falsch niedrige Messung der FM bedeuten würde (Coppini, Waitzberg and Campos, 2005; Deurenberg, 1996). Die Abweichungen in der Hydrierung der FFM und des Wasserhaushalts aufgrund der Adipositas sind eine denkbare Erklärung für die Messergebnisse dieser Studie. Die Annahme einer konstanten FFM-Hydrierung ist jedoch nicht nur problematisch bei Abweichungen vom Normalgewicht. Auch in Abhängigkeit von Alter und körperlicher Fitness kann der Hydrierungsgrad schwanken (Heymsfield *et al.*, 1995; Visser *et al.*, 1997) und zeigte bei gesunden Probanden Werte zwischen 0,68 und 0,77 (Streat, Beddoe and Hill, 1985). Eine große Untersuchung von Männern und Frauen aller Altersklassen im Vergleich von BIA und DEXA ergab ebenfalls eine systematische Überschätzung der FFM bei gleichzeitiger Unterschätzung der FM durch die BIA (Sillanpää *et al.*, 2014). Somit stellen nicht nur Übergewicht und Adipositas Zustände einer eingeschränkten Präzision der BIA dar.

Unabhängig von der Körperkonstitution der Testprobanden muss beachtet werden, dass die zahlreichen derzeit existierenden Gleichungen zur Berechnung der Körperkompartimente mit BIA-Messungen anhand von unterschiedlichen Referenzmethoden validiert wurden. Häufig verwendete Methoden sind die DEXA, Dilutionsmethoden, die Bestimmung des Ganzkörperkaliums und die Hydrodensitometrie (Pietrobelli, Wang and Heymsfield, 1998; Wagner and Heyward, 1999; Dittmar and Reber, 2001). Diese Methoden haben jedoch ihre eigenen Limitationen, wodurch auch die abgeleiteten Regressionsgleichungen in ihrer Präzision beeinflusst werden können.

Die bereits in der Einleitung erläuterten Limitationen der als Referenz für die BIA genutzten Methoden können zu einer eingeschränkten Genauigkeit der abgeleiteten Gleichung führen und erklären, warum die Ergebnisse in der Literatur teilweise widersprüchlich sind. Die BIA wird aufgrund ihrer Vorteile als schnell verfügbare, sichere und kostengünstige Methode gerne zur Bestimmung der Körperzusammensetzung verwendet. Die Messung dauert nur wenige Sekunden und ist untersucherunabhängig. Um die Präzision und Validität der BIA-Messung zu überprüfen, wurden zahlreiche Studien durchgeführt, die jedoch schwierig untereinander zu vergleichen sind, da sie sich in Studienpopulation, der jeweiligen Referenzmethode, der verwendeten Geräte und der Gleichung unterscheiden. Trotz

der einfachen Handhabung der BIA, unterliegen die Messungen einer Vielzahl von Einflussfaktoren (Hauttemperatur, Körperposition, Elektrodenposition, Blasenfüllung), sodass bestimmte Bedingungen eingehalten werden müssen, um valide Ergebnisse zu erhalten (Andreoli *et al.*, 2009). Dies bedarf einer exakten Vorbereitung und Durchführung, weshalb genau abgewogen werden muss, ob die Vorteile der BIA bezüglich der einfachen Handhabung tatsächlich gegenüber alternativen Messmethoden überwiegen, um die basale Körperzusammensetzung zu bestimmen. Die ADP zeigte valide Ergebnisse in früheren Studien und wurde daher in dieser Arbeit als Referenzmethode verwendet (Noreen and Lemon, 2006; Anderson, 2007). Trotzdem sollte nicht außer Acht gelassen werden, dass auch diese Methode ihre Limitationen hat. So konnte im Vergleich mit der Deuterium-Dilutions-Methode (Plasqui *et al.*, 2011), beziehungsweise DEXA (Frisard, Greenway and Delany, 2005) eine Tendenz der ADP zur Überschätzung der basalen FM festgestellt werden, sodass die beobachtete Differenz von ADP und BIA bezüglich der FM auch teilweise durch eine Überschätzung durch die ADP zustande kommen könnte. Ebenso wie bei der BIA erfolgt bei der ADP die Errechnung der FFM unter Annahme einer konstanten Dichte mit einer Zusammensetzung entsprechend 72% Wasser, 21% Proteine, 7% Mineralien, die bei adipösen Personen oder während einer Gewichtsreduktion nicht immer gegeben ist (Siri, 1993). Die Nicht-Beachtung eines veränderten Hydrierungsgrades kann auch die Präzision der Messergebnisse des ADP-Geräts beeinflussen (Ritz *et al.*, 2007). Für Zustände mit unterschiedlicher Hydrierung konnte in einigen Studien eine eingeschränkte Genauigkeit der Messung mit ADP gezeigt werden (Baumgartner *et al.*, 1991; Goran, Toth and Poehlman, 1998; Hopkinson *et al.*, 1997). Dies ist bei der Interpretation der ADP-Messungen zu beachten.

#### **4.4.2 Vergleich während der Interventionsphase**

Gerade während eines Gewichtsverlustes ist die Erfassung der Körperzusammensetzung von großer Bedeutung. Anhand des Verlaufs von FM und FFM kann der Therapieerfolg eingeschätzt werden und gegebenenfalls können Aussagen über den weiteren Verlauf getroffen werden. Durch den bereits beschriebenen Zusammenhang von FFM und REE kann ein FFM-Verlust durch Reduktion des Energieverbrauchs den Erfolg der Gewichtsabnahme reduzieren und eine erneute Gewichtszunahme begünstigen. Daher ist ein wesentliches Ziel einer



Gewichtsintervention der größtmögliche Erhalt der FFM und eine präzise Erfassung derselben ist im zeitlichen Verlauf essentiell.

In der Interventionsgruppe zeigte sich bei den Verlaufskontrollen mit der BIA während der Gewichtsreduktionsphase eine deutliche Unterschätzung des Effektes auf die FM. Während der Verlust der FM als geringer eingeschätzt wurde als mit der ADP, wurde die Abnahme der FFM höher eingeschätzt. Aufgrund des durch die BIA überschätzten Verlustes der FFM, konnte bei der Berechnung des Energieverbrauchs pro Kilogramm FFM die wiederholt beschriebene Abnahme des REE pro FFM unter Gewichtsreduktion nicht festgestellt werden. Diese Veränderungen der REE/FFM-Ratio konnten nur anhand der Messwerte der ADP erfasst werden.

Die in der Interventionsgruppe während der Phase der Gewichtsstabilisierung auftretenden Veränderungen der FM waren nach Auswertung anhand der BIA-Messungen ebenfalls nicht signifikant ( $-0,18 \pm 0,24$  kg). Die Signifikanz zeigte sich nur anhand der Daten des ADP-Geräts ( $-0,9 \pm 0,3$  kg).

Die in dieser Studie gezeigte Unterschätzung der FM-Reduktion unter Gewichtsverlust durch die BIA, ist ebenfalls im Vergleich mit DEXA (Webber *et al.*, 1994), Densitometrie (van der Kooy *et al.*, 1992) und 4C-Modell beschrieben (Fogelholm *et al.*, 1997; Ritz *et al.*, 2007). Allerdings zeigt die Literatur auch unter Gewichtsverlust sehr heterogene Ergebnisse der BIA im Vergleich mit den Referenzmethoden. So wurde unter Gewichtsverlust der Verlust an FFM durch die BIA geringer gemessen im Vergleich zur Densitometrie (Deurenberg, Weststrate and Hautvast, 1989). Das Studienprotokoll dieser Arbeit war ähnlich des hier vorliegenden. Mit 13 postmenopausalen Frauen handelte es sich jedoch um eine sehr geringe Teilnehmerzahl. Vor und nach acht Wochen einer Gewichtsreduktionsdiät wurde die Körperzusammensetzung mittels Densitometrie und BIA erhoben, wobei der FFM-Verlust gemessen mit Densitometrie signifikant größer war als gemessen mit BIA ( $-2,3 \pm 1,7$  kg vs.  $0,6 \pm 1,9$  kg).

Andere Studien ergaben eine sehr gute Übereinstimmung der BIA mit den jeweiligen Referenzmethoden. Thomson *et al.* verglichen in ihrer Studie BIA und DEXA (Thomson *et al.*, 2007). Dazu wurden 24 junge übergewichtige Frauen während einer Gewichtsreduktionsdiät untersucht. Dabei kam es zu keiner signifikanten Differenz zwischen BIA- und DEXA-Messungen. Aufgrund der begrenzten Fallzahl dieser Studie ist die Aussagekraft jedoch eingeschränkt und kleinere, aber relevante Unterschiede sind hier methodisch schwer zu entdecken gewesen.

Ebenso zeigte sich in einer Studie von Das et al. eine gute Übereinstimmung von BIA und einem 3C-Modell als Referenzmethode zur Bestimmung der FM. Untersucht wurden 20 junge, übergewichtige Frauen (Das *et al.*, 2003). Jedoch zeigten sich hierbei deutliche Unterschiede in Abhängigkeit von der verwendeten Gleichung zur Berechnung der FM aus den gemessenen BIA-Daten, wobei die Gleichung nach Segal keine gute Übereinstimmung ergab. Eine gute Übereinstimmung mit einem 4C-Modell zeigte ebenfalls die Studie von Evans et al. an 27 jungen, übergewichtigen Frauen und die von Jebb et al. an 58 übergewichtigen Frauen im Alter zwischen 24 und 65 Jahren durchgeführte Studie im Vergleich zu einem Multikompartiment-Modell (Evans *et al.*, 1999; Jebb *et al.*, 2007). Diesen aufgeführten Studien ist gemein, dass sie im Vergleich zu der hier vorliegenden Arbeit eine deutlich geringere Studienpopulation hatten und diese bis auf die Studie von Jebb et al. aus jungen, prämenopausalen Frauen bestanden. Weiterhin war im Gegensatz zu der hier vorliegenden Arbeit der Gewichtsverlust geringer, bis auf die Studie von Das et al., in der durch Einsatz eines Magenbandes ein deutlich größerer Gewichtsverlust erzielt werden konnte. Trotzdem zeigte sich hier, wie auch in den anderen Studien, ein deutlich größerer Bereich der „limit of agreements“. Laut Das et al. wäre daher die BIA für Populationsgruppen geeignet, für den individuellen Verlauf jedoch nur eingeschränkt nutzbar (Das *et al.*, 2003).

Eine Ursache der großen Variabilität der Studienergebnisse in der Analyse mittels BIA könnten Veränderungen im Flüssigkeitshaushalt aufgrund der Gewichtsreduktion darstellen. So kann ein Gewichtsverlust eine Veränderung des Hydrierungsgrades der FFM verursachen. Allerdings finden sich in der Literatur diesbezüglich widersprüchliche Angaben. Sowohl eine Abnahme des Hydrierungsgrades (Das *et al.*, 2003; Ritz *et al.*, 2007) als auch eine Zunahme wurden unter Gewichtsverlust bei adipösen Probanden beschrieben (Fogelholm *et al.*, 1997). Somit würde eine Gewichtsreduktion Veränderungen des Wasserhaushaltes verursachen, was - wie bereits beschrieben - für die BIA einen Zustand eingeschränkter Präzision darstellt (O'Brien, Young and Sawka, 2002). Da die Veränderungen des Wasserhaushalts unter Gewichtsreduktion schwer vorherzusagen sind, sind Messfehler in beide Richtungen denkbar. Wenn man anhand der in dieser Studie erhobenen Daten davon ausgeht, dass die basale Überschätzung der FFM durch erhöhte Werte von TBW und ECW zustande gekommen sind, könnte wiederum eine Reduktion von TBW und ECW im Rahmen des Gewichtsverlustes zu der Annahme eines falsch hohen Verlustes an FFM

führen. Da die FM als Differenz aus FFM und Körpergewicht errechnet wird, führt dies gleichermaßen zu einer Unterschätzung der FM-Reduktion.

Es konnte in früheren Arbeiten gezeigt werden, dass die ADP unter Gewichtsreduktion eine valide Messmethode zur Bestimmung der Körperzusammensetzung ist (Das *et al.*, 2003). Dies konnte in der besagten Studie im Vergleich mit einem 3C-Modell gezeigt werden. Hier zeigte sich zwar eine leichte Überschätzung der prozentualen FM im Vergleich zur Referenzmethode. Diese Abweichung von der Referenzmethode war jedoch im Studienverlauf vor und nach einem massiven Gewichtsverlust nahezu gleichbleibend ( $1,8\pm 0,4$  vs.  $1,8\pm 0,5$ ), sodass hier von einer sehr guten Eignung der ADP als Verlaufskontrolle während eines Gewichtsverlustes ausgegangen werden kann. Auch eine andere Studie, die die Körperzusammensetzung von zwölf Frauen und zehn Männern während einer ähnlichen Gewichtsintervention wie in der hier vorliegenden Arbeit untersuchte, zeigte signifikante Abweichungen der ADP-Messungen im Vergleich zur DEXA (FM geringer und FFM höher gemessen durch ADP verglichen mit DEXA), jedoch keinen signifikanten Unterschied der gemessenen Differenzen für FM und FFM nach dem Gewichtsverlust (Weyers *et al.*, 2002). Sodass auch in dieser Studie eine sehr gute Sensitivität der ADP bezüglich Veränderungen der Körperzusammensetzung bei moderatem Gewichtsverlust übergewichtiger Probanden gezeigt werden konnte. Dies konnte auch in weiteren Vergleichen mit DEXA sowie der Deuteriums-Methode und im Vergleich mit 4C-Modellen gezeigt werden (Mahon *et al.*, 2007; Plasqui *et al.*, 2011).

Anhand der Datenlage kann also davon ausgegangen werden, dass die ADP eine sensitive Methode zur Erfassung von Änderungen der Körperzusammensetzung unter Gewichtsverlust bei übergewichtigen Erwachsenen ist.

In der Kontrollgruppe zeigte sich im zeitlichen Verlauf eine annähernd gleichbleibende Differenz zwischen BIA und ADP. Daraus lässt sich ableiten, dass der systematische Fehler der BIA (Überschätzung der FFM) unter gleichbleibenden Bedingungen konstant bleibt. In gewichtsstabilen Probanden konnte bereits in früheren Studien eine sehr gute Replizierbarkeit der Messergebnisse über einen Zeitraum von mehreren Wochen festgestellt werden (Steiner *et al.*, 2002). Werden also bei der Auswertung der Messergebnisse die Limitationen der BIA beachtet, kann diese durchaus zur Verlaufskontrolle der Körperzusammensetzung unter konstanten Bedingungen und stabilem Körpergewicht als unkomplizierte Methode für gesunde Probanden genutzt

werden. Allerdings ist bei Adipositas in der Regel die Gewichtsreduktion ein wesentliches Ziel. Hier besitzt die Analyse mittels BIA deutliche Schwächen, die aus wissenschaftlicher Sicht zu Fehlinterpretationen führen können (keine Detektion der adaptiven Thermogenese) und auch hinsichtlich der therapeutischen Konsequenzen (Ausmaß der Reduktion des Fettgewebes) keine optimale Einschätzung erlauben.

Um die Ergebnisse der BIA-Messungen unter Gewichtsverlust besser einordnen zu können, sind weitere Studien notwendig, die sich dieser Fragestellung widmen. Trotz der vielfältigen Studien bezüglich der Erfassung der Körperzusammensetzung existiert in der Literatur kein direkter Vergleich von ADP und BIA im Rahmen eines Gewichtsverlustes. Die vorliegenden Resultate sprechen für eine eingeschränkte Präzision der BIA im Rahmen einer Gewichtsintervention, wodurch diese Methode ungeeignet ist, spezifische Fragestellungen im Rahmen klinischer Studien zu beantworten.

Die ADP zeigte im Vergleich mit der BIA eine höhere Präzision bei der Erfassung von Veränderungen der Körperzusammensetzung unter Gewichtsreduktion. Durch die hohe Präzision konnten auch geringere Veränderungen während der Gewichtsstabilisierungsphase detektiert werden. Insgesamt kann anhand der Datenlage davon ausgegangen werden, dass bei der basalen Messung eine Tendenz zur Überschätzung der FM durch die ADP vorliegt. Diese bleibt jedoch auch unter veränderten Bedingungen während einer Gewichtsreduktion konstant, sodass sich die ADP gut als Verlaufskontrolle eignet. Während einer Gewichtsreduktion liefert sie präzise Ergebnisse auch geringer Veränderungen der Körperzusammensetzung.

#### **4.3 Stärken und Limitationen der Studie**

Eine wichtige Limitation der vorliegenden Studie war die immer noch geringe Fallzahl. Obwohl im Vergleich mit ähnlichen Studien deutlich mehr Probanden eingeschlossen wurden, wären die Ergebnisse zukünftig an größeren Studienpopulationen zu überprüfen. Weiterhin wurden in die vorliegende Studie nur postmenopausale Frauen eingeschlossen, was einerseits eine Stärke darstellt, da es sich um eine sehr homogene Studienpopulation handelt. Andererseits wäre in Zukunft auch die Vergleichbarkeit mit männlichen und jüngeren, weiblichen Probanden interessant. Eine Stärke der Studie ist das strenge Studienprotokoll. Durch die genaue Einhaltung eines Ernährungsprotokolls konnten die geplanten Gewichtsverluste erzielt werden.

Auch an den Tagen der Messungen wurde anhand exakter Protokolle und mehrmaliger Messungen Messfehler verringert.

In der vorliegenden Arbeit wurden nur die während der Gewichtsintervention erhobenen Daten ausgewertet, die Langzeit „Follow-ups“ wurden nicht mit einbezogen. Um die Fragestellung nach langfristigen Auswirkungen der Intervention zu beantworten, wäre die Auswertung der Daten über die reine Interventionsphase hinaus notwendig gewesen. Insbesondere bezüglich der Körperzusammensetzung wäre der Verlauf in kurzen Intervallen nach Beendigung der Gewichtsintervention interessant gewesen, um die Frage nach einem anhaltenden Effekt auf die FM und FFM untersuchen zu können. Ebenso wären weitere Daten im Langzeitverlauf notwendig, um eine Beurteilung der These zu ermöglichen, dass die beobachteten Veränderungen des Energieverbrauchs langfristig zu einer erneuten Gewichtszunahme führen können.

Ein wichtiges Ergebnis der hier vorliegenden Arbeit ist die mögliche Beeinflussung der  $ppTh$  durch den Gewichtsverlust. Aufgrund der diesbezüglich geringen Fallzahl konnte keine eindeutige Aussage darüber getroffen werden. Untersuchungen an größeren Studienpopulationen und im Langzeitverlauf wären notwendig, um hier Gewissheit zu erlangen.

Bezüglich der Messmethoden wäre zu erwähnen, dass die in dieser Arbeit als Referenzmethode verwendete ADP trotz der bereits dargelegten Validität teilweise zu einer Überschätzung der FM neigt. Wie bereits in der Diskussion beschrieben, gibt es zur Erfassung der Körperzusammensetzung Multikompartment-Modelle, die durch Kombination mehrerer Messmethoden noch präzisere Ergebnisse erzielen können. Somit könnte in zukünftigen Studien noch mehr auf die Erfassung der Körperzusammensetzung fokussiert werden, indem beispielsweise durch Kombination mit der DEXA noch bessere Vergleiche der einzelnen Methoden und den verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten angestellt werden.

## 5. Literaturverzeichnis

- Achari, A. E. and Jain, S. K. (2017) 'Adiponectin, a Therapeutic Target for Obesity, Diabetes, and Endothelial Dysfunction', *Int J Mol Sci*, 18(6).
- Acheson, K. J. (1987) 'Obesity and thermogenesis in man', *Diabete Metab*, 13(5), pp. 549-53.
- Albanese, C. V., Diessel, E. and Genant, H. K. (2003) 'Clinical applications of body composition measurements using DXA', *J Clin Densitom*, 6(2), pp. 75-85.
- Alberti, K. G., Zimmet, P. and Shaw, J. (2006) 'Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation', *Diabet Med*, 23(5), pp. 469-80.
- Anderson, D. E. (2007) 'Reliability of air displacement plethysmography', *J Strength Cond Res*, 21(1), pp. 169-72.
- Andreoli, A., Scalzo, G., Masala, S., Tarantino, U. and Guglielmi, G. (2009) 'Body composition assessment by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA)', *Radiol Med*, 114(2), pp. 286-300.
- Aronne, L., Shanahan, W., Fain, R., Glicklich, A., Soliman, W., Li, Y. and Smith, S. (2014) 'Safety and efficacy of lorcaserin: a combined analysis of the BLOOM and BLOSSOM trials', *Postgrad Med*, 126(6), pp. 7-18.
- Astrup, A., Gøtzsche, P. C., van de Werken, K., Ranneries, C., Toubro, S., Raben, A. and Buemann, B. (1999a) 'Meta-analysis of resting metabolic rate in formerly obese subjects', *Am J Clin Nutr*, 69(6), pp. 1117-22.
- Astrup, A., Toubro, S., Dalgaard, L. T., Urhammer, S. A., Sorensen, T. I. and Pedersen, O. (1999b) 'Impact of the v/v 55 polymorphism of the uncoupling protein 2 gene on 24-h energy expenditure and substrate oxidation', *Int J Obes Relat Metab Disord*, 23(10), pp. 1030-4.
- Avenell, A., Broom, J., Brown, T. J., Poobalan, A., Aucott, L., Stearns, S. C., Smith, W. C., Jung, R. T., Campbell, M. K. and Grant, A. M. (2004) 'Systematic review of the long-term effects and economic consequences of treatments for obesity and implications for health improvement', *Health Technol Assess*, 8(21), pp. iii-iv, 1-182.
- Azcona, C., Köek, N. and Frühbeck, G. (2006) 'Fat mass by air-displacement plethysmography and impedance in obese/non-obese children and adolescents', *Int J Pediatr Obes*, 1(3), pp. 176-82.
- Baldwin, K. M., Joanisse, D. R., Haddad, F., Goldsmith, R. L., Gallagher, D., Pavlovich, K. H., Shamoan, E. L., Leibel, R. L. and Rosenbaum, M. (2011) 'Effects of weight loss and leptin on skeletal muscle in human subjects', *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 301(5), pp. R1259-66.
- Barte, J. C., ter Bogt, N. C., Bogers, R. P., Teixeira, P. J., Blissmer, B., Mori, T. A. and Bemelmans, W. J. (2010) 'Maintenance of weight loss after lifestyle interventions for overweight and obesity, a systematic review', *Obes Rev*, 11(12), pp. 899-906.
- Baumeister, H. and Härter, M. (2007) 'Mental disorders in patients with obesity in comparison with healthy probands', *Int J Obes (Lond)*, 31(7), pp. 1155-64.
- Baumgartner, R. N., Heymsfield, S. B., Lichtman, S., Wang, J. and Pierson, R. N. (1991) 'Body composition in elderly people: effect of criterion estimates on predictive equations', *Am J Clin Nutr*, 53(6), pp. 1345-53.
- Beauchamp, M. R. (2013) 'Myths, presumptions, and facts about obesity', *N Engl J Med*, 368(23), pp. 2235-6.
- Belko, A. Z., Van Loan, M., Barbieri, T. F. and Mayclin, P. (1987) 'Diet, exercise, weight loss, and energy expenditure in moderately overweight women', *Int J Obes*, 11(2), pp. 93-104.

Berrington de Gonzalez, A., Hartge, P., Cerhan, J. R., Flint, A. J., Hannan, L., MaInnis, R. J., Moore, S. C., Tobias, G. S., Anton-Culver, H., Freeman, L. B., Beeson, W. L., Clipp, S. L., English, D. R., Folsom, A. R., Freedman, D. M., Giles, G., Hakansson, N., Henderson, K. D., Hoffman-Bolton, J., Hoppin, J. A., Koenig, K. L., Lee, I. M., Linet, M. S., Park, Y., Pocobelli, G., Schatzkin, A., Sesso, H. D., Weiderpass, E., Willcox, B. J., Wolk, A., Zeleniuch-Jacquotte, A., Willett, W. C. and Thun, M. J. (2010) 'Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults', *N Engl J Med*, 363(23), pp. 2211-9.

Bettge, K., Kahle, M., Abd El Aziz, M. S., Meier, J. J. and Nauck, M. A. (2017) 'Occurrence of nausea, vomiting and diarrhoea reported as adverse events in clinical trials studying glucagon-like peptide-1 receptor agonists: A systematic analysis of published clinical trials', *Diabetes Obes Metab*, 19(3), pp. 336-347.

Biesalski, H. K., Grimm, P. and Nowitzki-Grimm, S. (2017) *Taschenatlas Ernährung*. Georg Thieme Verlag, pp. 36, 44, 372.

Biesalski, H. K. and Pirlich, M. (2017) *Ernährungsmedizin: Nach dem Curriculum Ernährungsmedizin der Bundesärztekammer*. Georg Thieme Verlag, p. 79.

Bischoff, S. C., Damms-Machado, A., Betz, C., Herpertz, S., Legenbauer, T., Löw, T., Wechsler, J. G., Bischoff, G., Austel, A. and Ellrott, T. (2012) 'Multicenter evaluation of an interdisciplinary 52-week weight loss program for obesity with regard to body weight, comorbidities and quality of life--a prospective study', *Int J Obes (Lond)*, 36(4), pp. 614-24.

BMJ Journals (2017) 'Naltrexone/bupropion for obesity', *Drug Ther Bull*, 55(11), pp. 126-129.

Bohula, E. A., Scirica, B. M., Inzucchi, S. E., McGuire, D. K., Keech, A. C., Smith, S. R., Kanevsky, E., Murphy, S. A., Leiter, L. A., Dwyer, J. P., Corbalan, R., Hamm, C., Kaplan, L., Nicolau, J. C., Ophuis, T. O., Ray, K. K., Ruda, M., Spinar, J., Patel, T., Miao, W., Perdomo, C., Francis, B., Dhadda, S., Bonaca, M. P., Ruff, C. T., Sabatine, M. S., Wiviott, S. D. and Investigators, C.-T. S. C. (2018) 'Effect of lorcaserin on prevention and remission of type 2 diabetes in overweight and obese patients (CAMELLIA-TIMI 61): a randomised, placebo-controlled trial', *Lancet*.

Bosy-Westphal, A., Kossel, E., Goele, K., Later, W., Hitze, B., Settler, U., Heller, M., Gluer, C. C., Heymsfield, S. B. and Muller, M. J. (2009) 'Contribution of individual organ mass loss to weight loss-associated decline in resting energy expenditure', *Am J Clin Nutr*, 90(4), pp. 993-1001.

Bosy-Westphal, A., Later, W., Schautz, B., Lagerpusch, M., Goele, K., Heller, M., Gluer, C. C. and Muller, M. J. (2011) 'Impact of intra- and extra-osseous soft tissue composition on changes in bone mineral density with weight loss and regain', *Obesity (Silver Spring)*, 19(7), pp. 1503-10.

Bosy-Westphal, A., Mast, M., Eichhorn, C., Becker, C., Kutzner, D., Heller, M. and Müller, M. J. (2003) 'Validation of air-displacement plethysmography for estimation of body fat mass in healthy elderly subjects', *Eur J Nutr*, 42(4), pp. 207-16.

Bosy-Westphal, A., Schautz, B., Lagerpusch, M., Pourhassan, M., Braun, W., Goele, K., Heller, M., Gluer, C. C. and Muller, M. J. (2013) '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)*, 37(10), pp. 1371-7.

Brachs, M., Wiegand, S., Leupelt, V., Ernert, A., Kintscher, U., Jumpertz von Schwarzenberg, R., Decker, A. M., Bobbert, T., Hubner, N., Chen, W., Krude, H., Spranger, J. and Mai, K. (2016) 'ANP system activity predicts variability of fat mass reduction and insulin sensitivity during weight loss', *Metabolism*, 65(6), pp. 935-43.

- Bray, M. S., Loos, R. J., McCaffery, J. M., Ling, C., Franks, P. W., Weinstock, G. M., Snyder, M. P., Vassy, J. L., Agurs-Collins, T. and Group, C. W. (2016) 'NIH working group report-using genomic information to guide weight management: From universal to precision treatment', *Obesity (Silver Spring)*, 24(1), pp. 14-22.
- Bredella, M. A., Ghomi, R. H., Thomas, B. J., Torriani, M., Brick, D. J., Gerweck, A. V., Misra, M., Klibanski, A. and Miller, K. K. (2010) 'Comparison of DXA and CT in the assessment of body composition in premenopausal women with obesity and anorexia nervosa', *Obesity (Silver Spring)*, 18(11), pp. 2227-33.
- Browning, M. G., Franco, R. L., Cyrus, J. C., Celi, F. and Evans, R. K. (2016) 'Changes in Resting Energy Expenditure in Relation to Body Weight and Composition Following Gastric Restriction: A Systematic Review', *Obes Surg*, 26(7), pp. 1607-15.
- Brozek, J., Grande, F., Anderson, J. T. and Keys, A. (1963) 'Densitometric Analysis of Body Composition: Revision of Some Quantitative Assumptions', *Ann N Y Acad Sci*, 110, pp. 113-40.
- Buchholz, A. C., Bartok, C. and Schoeller, D. A. (2004) 'The validity of bioelectrical impedance models in clinical populations', *Nutr Clin Pract*, 19(5), pp. 433-46.
- Butte, N. F., Brandt, M. L., Wong, W. W., Liu, Y., Mehta, N. R., Wilson, T. A., Adolph, A. L., Puyau, M. R., Vohra, F. A., Shypailo, R. J. and Zakeri, I. F. (2015) 'Energetic adaptations persist after bariatric surgery in severely obese adolescents', *Obesity (Silver Spring)*, 23(3), pp. 591-601.
- Campos, C. A., Bowen, A. J., Schwartz, M. W. and Palmiter, R. D. (2016) 'Parabrachial CGRP Neurons Control Meal Termination', *Cell Metab*, 23(5), pp. 811-20.
- Camps, S. G., Verhoef, S. P. and Westerterp, K. R. (2013) 'Weight loss, weight maintenance, and adaptive thermogenesis', *Am J Clin Nutr*, 97(5), pp. 990-4.
- Camps, S. G., Verhoef, S. P. and Westerterp, K. R. (2015) 'Leptin and energy restriction induced adaptation in energy expenditure', *Metabolism*, 64(10), pp. 1284-90.
- Canoy, D., Boekholdt, S. M., Wareham, N., Luben, R., Welch, A., Bingham, S., Buchan, I., Day, N. and Khaw, K. T. (2007) 'Body fat distribution and risk of coronary heart disease in men and women in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition in Norfolk cohort: a population-based prospective study', *Circulation*, 116(25), pp. 2933-43.
- Coppini, L. Z., Waitzberg, D. L. and Campos, A. C. (2005) 'Limitations and validation of bioelectrical impedance analysis in morbidly obese patients', *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 8(3), pp. 329-32.
- Crujeiras, A. B., Carreira, M. C., Cabia, B., Andrade, S., Amil, M. and Casanueva, F. F. (2015) 'Leptin resistance in obesity: An epigenetic landscape', *Life Sci*, 140, pp. 57-63.
- Cui, H., López, M. and Rahmouni, K. (2017) 'The cellular and molecular bases of leptin and ghrelin resistance in obesity', *Nat Rev Endocrinol*, 13(6), pp. 338-351.
- DAG e.V. - Deutsche Adipositas Gesellschaft (2014) *Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur „Prävention und Therapie der Adipositas“*. Available at: [https://www.adipositas-gesellschaft.de/fileadmin/PDF/Leitlinien/S3\\_Adipositas\\_Praevention\\_Therapie\\_2014.pdf](https://www.adipositas-gesellschaft.de/fileadmin/PDF/Leitlinien/S3_Adipositas_Praevention_Therapie_2014.pdf) (Accessed: 28. Oktober 2018).
- Das, S. K. (2005) 'Body composition measurement in severe obesity', *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 8(6), pp. 602-6.
- Das, S. K., Roberts, S. B., Kehayias, J. J., Wang, J., Hsu, L. K., Shikora, S. A., Saltzman, E. and McCrory, M. A. (2003) 'Body composition assessment in extreme



obesity and after massive weight loss induced by gastric bypass surgery', *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 284(6), pp. E1080-8.

Davies, M. J., Bergenstal, R., Bode, B., Kushner, R. F., Lewin, A., Skjøth, T. V., Andreasen, A. H., Jensen, C. B., DeFronzo, R. A. and Group, N.-S. (2015) 'Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes: The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial', *JAMA*, 314(7), pp. 687-99.

de Jonge, L. and Bray, G. A. (1997) 'The thermic effect of food and obesity: a critical review', *Obes Res*, 5(6), pp. 622-31.

de Peuter, R., Withers, R. T., Brinkman, M., Tomas, F. M. and Clark, D. G. (1992) 'No differences in rates of energy expenditure between post-obese women and their matched, lean controls', *Int J Obes Relat Metab Disord*, 16(10), pp. 801-8.

Dempster, P. and Aitkens, S. (1995) 'A new air displacement method for the determination of human body composition', *Med Sci Sports Exerc*, 27(12), pp. 1692-7.

Després, J. P., Lemieux, I. and Prud'homme, D. (2001) 'Treatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients', *BMJ*, 322(7288), pp. 716-20.

Deurenberg, P. (1996) 'Limitations of the bioelectrical impedance method for the assessment of body fat in severe obesity', *Am J Clin Nutr*, 64(3 Suppl), pp. 449S-452S.

Deurenberg, P., Weststrate, J. A. and Hautvast, J. G. (1989) 'Changes in fat-free mass during weight loss measured by bioelectrical impedance and by densitometry', *Am J Clin Nutr*, 49(1), pp. 33-6.

Deurenberg-Yap, M. and Deurenberg, P. (2002) 'Validity of deuterium oxide dilution for the measurement of body fat among Singaporeans', *Food Nutr Bull*, 23(3 Suppl), pp. 34-7.

Deurenberg-Yap, M., Schmidt, G., van Staveren, W. A., Hautvast, J. G. and Deurenberg, P. (2001) 'Body fat measurement among Singaporean Chinese, Malays and Indians: a comparative study using a four-compartment model and different two-compartment models', *Br J Nutr*, 85(4), pp. 491-8.

Diaz, E. O., Prentice, A. M., Goldberg, G. R., Murgatroyd, P. R. and Coward, W. A. (1992) 'Metabolic response to experimental overfeeding in lean and overweight healthy volunteers', *Am J Clin Nutr*, 56(4), pp. 641-55.

Dittmar, M. and Reber, H. (2001) 'New equations for estimating body cell mass from bioimpedance parallel models in healthy older Germans', *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 281(5), pp. E1005-14.

Doucet, E., St-Pierre, S., Alméras, N., Després, J. P., Bouchard, C. and Tremblay, A. (2001) 'Evidence for the existence of adaptive thermogenesis during weight loss', *Br J Nutr*, 85(6), pp. 715-23.

Du Bois, D. and Du Bois, E. F. (1989) 'A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916', *Nutrition*, 5(5), pp. 303-11; discussion 312-3.

Dulloo, A. G. and Jacquet, J. (1998) 'Adaptive reduction in basal metabolic rate in response to food deprivation in humans: a role for feedback signals from fat stores', *Am J Clin Nutr*, 68(3), pp. 599-606.

Dulloo, A. G., Jacquet, J. and Girardier, L. (1996) 'Autoregulation of body composition during weight recovery in human: the Minnesota Experiment revisited', *Int J Obes Relat Metab Disord*, 20(5), pp. 393-405.

Dériaz, O., Fournier, G., Tremblay, A., Després, J. P. and Bouchard, C. (1992) 'Lean-body-mass composition and resting energy expenditure before and after long-term overfeeding', *Am J Clin Nutr*, 56(5), pp. 840-7.

Elfhag, K. and Rössner, S. (2005) 'Who succeeds in maintaining weight loss? A conceptual review of factors associated with weight loss maintenance and weight regain', *Obes Rev*, 6(1), pp. 67-85.

EMA - European Medicines Agency (2015) *Saxenda: EPAR - Product Information*. Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/saxenda-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/saxenda-epar-product-information_en.pdf) (Accessed: 19. Januar 2020).

Evans, E. M., Saunders, M. J., Spano, M. A., Arngrimsson, S. A., Lewis, R. D. and Cureton, K. J. (1999) 'Body-composition changes with diet and exercise in obese women: a comparison of estimates from clinical methods and a 4-component model', *Am J Clin Nutr*, 70(1), pp. 5-12.

Fabricatore, A. N., Wadden, T. A., Higginbotham, A. J., Faulconbridge, L. F., Nguyen, A. M., Heymsfield, S. B. and Faith, M. S. (2011) 'Intentional weight loss and changes in symptoms of depression: a systematic review and meta-analysis', *Int J Obes (Lond)*, 35(11), pp. 1363-76.

Farnsworth, E., Luscombe, N. D., Noakes, M., Wittert, G., Argyiou, E. and Clifton, P. M. (2003) 'Effect of a high-protein, energy-restricted diet on body composition, glycemic control, and lipid concentrations in overweight and obese hyperinsulinemic men and women', *Am J Clin Nutr*, 78(1), pp. 31-9.

Fields, D. A., Goran, M. I. and McCrory, M. A. (2002) 'Body-composition assessment via air-displacement plethysmography in adults and children: a review', *Am J Clin Nutr*, 75(3), pp. 453-67.

Filippatos, T. D., Panagiotopoulou, T. V. and Elisaf, M. S. (2014) 'Adverse Effects of GLP-1 Receptor Agonists', *Rev Diabet Stud*, 11(3-4), pp. 202-30.

Flakoll, P. J., Kent, P., Neyra, R., Levenhagen, D., Chen, K. Y. and Ikizler, T. A. (2004) 'Bioelectrical impedance vs air displacement plethysmography and dual-energy X-ray absorptiometry to determine body composition in patients with end-stage renal disease', *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 28(1), pp. 13-21.

Fogelholm, G. M., Sievänen, H. T., van Marken Lichtenbelt, W. D. and Westerterp, K. R. (1997) 'Assessment of fat-mass loss during weight reduction in obese women', *Metabolism*, 46(8), pp. 968-75.

Fogelholm, M., Kukkonen-Harjula, K., Nenonen, A. and Pasanen, M. (2000) 'Effects of walking training on weight maintenance after a very-low-energy diet in premenopausal obese women: a randomized controlled trial', *Arch Intern Med*, 160(14), pp. 2177-84.

Fosbøl, M. and Zerahn, B. (2015) 'Contemporary methods of body composition measurement', *Clin Physiol Funct Imaging*, 35(2), pp. 81-97.

Fothergill, E., Guo, J., Howard, L., Kerns, J. C., Knuth, N. D., Brychta, R., Chen, K. Y., Skarulis, M. C., Walter, M., Walter, P. J. and Hall, K. D. (2016) 'Persistent metabolic adaptation 6 years after "The Biggest Loser" competition', *Obesity (Silver Spring)*, 24(8), pp. 1612-9.

Freake, H. C. and Oppenheimer, J. H. (1995) 'Thermogenesis and thyroid function', *Annu Rev Nutr*, 15, pp. 263-91.

Frimel, T. N., Sinacore, D. R. and Villareal, D. T. (2008) 'Exercise attenuates the weight-loss-induced reduction in muscle mass in frail obese older adults', *Med Sci Sports Exerc*, 40(7), pp. 1213-9.

Frisard, M. I., Greenway, F. L. and Delany, J. P. (2005) 'Comparison of methods to assess body composition changes during a period of weight loss', *Obes Res*, 13(5), pp. 845-54.

Gadde, K. M. (2014) 'Current pharmacotherapy for obesity: extrapolation of clinical trials data to practice', *Expert Opin Pharmacother*, 15(6), pp. 809-22.

Gadde, K. M., Allison, D. B., Ryan, D. H., Peterson, C. A., Troupin, B., Schwiers, M. L. and Day, W. W. (2011) 'Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial', *Lancet*, 377(9774), pp. 1341-52.

Galic, S., Oakhill, J. S. and Steinberg, G. R. (2010) 'Adipose tissue as an endocrine organ', *Mol Cell Endocrinol*, 316(2), pp. 129-39.

Gallagher, D., Visser, M., Wang, Z., Harris, T., Pierson, R. N. and Heymsfield, S. B. (1996) 'Metabolically active component of fat-free body mass: influences of age, adiposity, and gender', *Metabolism*, 45(8), pp. 992-7.

Gardner, D. F., Kaplan, M. M., Stanley, C. A. and Utiger, R. D. (1979) 'Effect of tri-iodothyronine replacement on the metabolic and pituitary responses to starvation', *N Engl J Med*, 300(11), pp. 579-84.

Garvey, W. T., Ryan, D. H., Look, M., Gadde, K. M., Allison, D. B., Peterson, C. A., Schwiers, M., Day, W. W. and Bowden, C. H. (2012) 'Two-year sustained weight loss and metabolic benefits with controlled-release phentermine/topiramate in obese and overweight adults (SEQUEL): a randomized, placebo-controlled, phase 3 extension study', *Am J Clin Nutr*, 95(2), pp. 297-308.

Gautron, L. and Elmquist, J. K. (2011) 'Sixteen years and counting: an update on leptin in energy balance', *J Clin Invest*, 121(6), pp. 2087-93.

Genton, L., Hans, D., Kyle, U. G. and Pichard, C. (2002) 'Dual-energy X-ray absorptiometry and body composition: differences between devices and comparison with reference methods', *Nutrition*, 18(1), pp. 66-70.

Ginde, S. R., Geliebter, A., Rubiano, F., Silva, A. M., Wang, J., Heshka, S. and Heymsfield, S. B. (2005) 'Air displacement plethysmography: validation in overweight and obese subjects', *Obes Res*, 13(7), pp. 1232-7.

Goran, M. I., Toth, M. J. and Poehlman, E. T. (1998) 'Assessment of research-based body composition techniques in healthy elderly men and women using the 4-compartment model as a criterion method', *Int J Obes Relat Metab Disord*, 22(2), pp. 135-42.

Greenfield, J. R. and Campbell, L. V. (2008) 'Role of the autonomic nervous system and neuropeptides in the development of obesity in humans: targets for therapy?', *Curr Pharm Des*, 14(18), pp. 1815-20.

Greenway, F. L., Shanahan, W., Fain, R., Ma, T. and Rubino, D. (2016) 'Safety and tolerability review of lorcaserin in clinical trials', *Clin Obes*, 6(5), pp. 285-95.

Gregg, E. W., Jakicic, J. M., Blackburn, G., Bloomquist, P., Bray, G. A., Clark, J. M., Coday, M., Curtis, J. M., Egan, C., Evans, M., Foreyt, J., Foster, G., Hazuda, H. P., Hill, J. O., Horton, E. S., Hubbard, V. S., Jeffery, R. W., Johnson, K. C., Kitabchi, A. E., Knowler, W. C., Kriska, A., Lang, W., Lewis, C. E., Montez, M. G., Nathan, D. M., Neiberg, R. H., Patricio, J., Peters, A., Pi-Sunyer, X., Pownall, H., Redmon, B., Regensteiner, J., Rejeski, J., Ribisl, P. M., Safford, M., Stewart, K., Trencce, D., Wadden, T. A., Wing, R. R., Yanovski, S. Z. and Group, L. A. R. (2016) '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*, 4(11), pp. 913-921.

Greig, S. L. and Keating, G. M. (2015) 'Naltrexone ER/Bupropion ER: A Review in Obesity Management', *Drugs*, 75(11), pp. 1269-80.

Gripeteg, L., Torgerson, J., Karlsson, J. and Lindroos, A. K. (2010) 'Prolonged refeeding improves weight maintenance after weight loss with very-low-energy diets', *Br J Nutr*, 103(1), pp. 141-8.

Hadžiabdić, M. O., Mucalo, I., Hrabač, P., Matic, T., Rahelić, D. and Božikov, V. (2015) 'Factors predictive of drop-out and weight loss success in weight management of obese patients', *J Hum Nutr Diet*, 28 Suppl 2, pp. 24-32.

Harris, J. A. and Benedict, F. G. (1918) 'A Biometric Study of Human Basal Metabolism', *Proc Natl Acad Sci U S A*, 4(12), pp. 370-3.

Heitmann, B. L., Kondrup, J., Engelhart, M., Kristensen, J. H., Pødenphant, J., Høie, H. and Andersen, V. (1994) 'Changes in fat free mass in overweight patients with rheumatoid arthritis on a weight reducing regimen. A comparison of eight different body composition methods', *Int J Obes Relat Metab Disord*, 18(12), pp. 812-9.

Hemming, W. and Höhne, G. (1980) *Grundlagen der Kalorimetrie*. Chemie.

Hemmingsson, E., Johansson, K., Eriksson, J., Sundström, J., Neovius, M. and Marcus, C. (2012) 'Weight loss and dropout during a commercial weight-loss program including a very-low-calorie diet, a low-calorie diet, or restricted normal food: observational cohort study', *Am J Clin Nutr*, 96(5), pp. 953-61.

Heymsfield, S. B., Ebbeling, C. B., Zheng, J., Pietrobelli, A., Strauss, B. J., Silva, A. M. and Ludwig, D. S. (2015) 'Multi-component molecular-level body composition reference methods: evolving concepts and future directions', *Obes Rev*, 16(4), pp. 282-94.

Heymsfield, S. B., Gallagher, D., Visser, M., Nuñez, C. and Wang, Z. M. (1995) 'Measurement of skeletal muscle: laboratory and epidemiological methods', *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 50 Spec No, pp. 23-9.

Heymsfield, S. B. and Waki, M. (1991) 'Body composition in humans: advances in the development of multicompartiment chemical models', *Nutr Rev*, 49(4), pp. 97-108.

Higgins, P. B., Fields, D. A., Hunter, G. R. and Gower, B. A. (2001) 'Effect of scalp and facial hair on air displacement plethysmography estimates of percentage of body fat', *Obes Res*, 9(5), pp. 326-30.

Hills, A. P., Mokhtar, N. and Byrne, N. M. (2014) 'Assessment of physical activity and energy expenditure: an overview of objective measures', *Front Nutr*, 1, pp. 5.

Hoffer, E. C., Meador, C. K. and Simpson, D. C. (1969) 'Correlation of whole-body impedance with total body water volume', *J Appl Physiol*, 27(4), pp. 531-4.

Hopkinson, J. M., Butte, N. F., Ellis, K. J., Wong, W. W., Puyau, M. R. and Smith, E. O. (1997) 'Body fat estimation in late pregnancy and early postpartum: comparison of two-, three-, and four-component models', *Am J Clin Nutr*, 65(2), pp. 432-8.

Huang, Y. T., Maccani, J. Z. J., Hawley, N. L., Wing, R. R., Kelsey, K. T. and McCaffery, J. M. (2015) 'Epigenetic patterns in successful weight loss maintainers: a pilot study', *Int J Obes (Lond)*, 39(5), pp. 865-868.

Hunter, G. R., Fisher, G., Neumeier, W. H., Carter, S. J. and Plaisance, E. P. (2015) 'Exercise Training and Energy Expenditure following Weight Loss', *Med Sci Sports Exerc*, 47(9), pp. 1950-7.

Hwa, J. J., Ghibaudi, L., Williams, P., Witten, M. B., Tedesco, R. and Strader, C. D. (1998) 'Differential effects of intracerebroventricular glucagon-like peptide-1 on feeding and energy expenditure regulation', *Peptides*, 19(5), pp. 869-75.

Ipsen, E. W., Torekov, S. S. and Holst, J. J. (2015) 'Liraglutide for Type 2 diabetes and obesity: a 2015 update', *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 13(7), pp. 753-67.

Jebb, S. A., Siervo, M., Murgatroyd, P. R., Evans, S., Frühbeck, G. and Prentice, A. M. (2007) 'Validity of the leg-to-leg bioimpedance to estimate changes in body fat during weight loss and regain in overweight women: a comparison with multi-compartment models', *Int J Obes (Lond)*, 31(5), pp. 756-62.

Jensen, M. D., Ryan, D. H., Apovian, C. M., Ard, J. D., Comuzzie, A. G., Donato, K. A., Hu, F. B., Hubbard, V. S., Jakicic, J. M., Kushner, R. F., Loria, C. M., Millen, B. E., Nonas, C. A., Pi-Sunyer, F. X., Stevens, J., Stevens, V. J., Wadden, T. A., Wolfe, B.

- M., Yanovski, S. Z., Guidelines, A. C. o. C. A. H. A. T. F. o. P. and Society, O. (2014) '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', *J Am Coll Cardiol*, 63(25 Pt B), pp. 2985-3023.
- Johannsen, D. L., Knuth, N. D., Huizenga, R., Rood, J. C., Ravussin, E. and Hall, K. D. (2012) 'Metabolic slowing with massive weight loss despite preservation of fat-free mass', *J Clin Endocrinol Metab*, 97(7), pp. 2489-96.
- Kakkar, A. K. and Dahiya, N. (2015) 'Drug treatment of obesity: current status and future prospects', *Eur J Intern Med*, 26(2), pp. 89-94.
- Kaukua, J., Pekkarinen, T., Sane, T. and Mustajoki, P. (2003) 'Health-related quality of life in obese outpatients losing weight with very-low-energy diet and behaviour modification--a 2-y follow-up study', *Int J Obes Relat Metab Disord*, 27(10), pp. 1233-41.
- Kennedy, G. C. (1966) 'The hypothalamus and obesity', *Proc R Soc Med*, 59(12), pp. 1276-7.
- Keys, A. (1946) 'Human starvation and its consequences', *J Am Diet Assoc*, 22, pp. 582-7.
- Keys, A., Brozek, J., Henschel, A., Mickelsen, O. and Longstreet Taylor, H. (1950) *The Biology of Human Starvation*. University of Minnesota Press.
- Knoll, K.-P. and Hauner, H. (2008) 'Kosten der Adipositas in der Bundesrepublik Deutschland - Eine aktuelle Krankheitskostenstudie', *Adipositas*, 2(Heft 4), pp. 204-210.
- Krumbiegel, P. (2010) *Assessment of body composition and total energy expenditure in humans using stable isotope techniques*. Available at: [https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/Pub1370\\_web.pdf](https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/Pub1370_web.pdf) (Accessed: 28. Oktober 2018).
- Kushner, R. F., Gudivaka, R. and Schoeller, D. A. (1996) 'Clinical characteristics influencing bioelectrical impedance analysis measurements', *Am J Clin Nutr*, 64(3 Suppl), pp. 423S-427S.
- Kyle, U. G., Bosaeus, I., De Lorenzo, A. D., Deurenberg, P., Elia, M., Gómez, J. M., Heitmann, B. L., Kent-Smith, L., Melchior, J. C., Pirlich, M., Scharfetter, H., Schols, A. M., Pichard, C. and Group, C. o. t. E. W. (2004a) 'Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods', *Clin Nutr*, 23(5), pp. 1226-43.
- Kyle, U. G., Bosaeus, I., De Lorenzo, A. D., Deurenberg, P., Elia, M., Manuel Gómez, J., Lienthal Heitmann, B., Kent-Smith, L., Melchior, J. C., Pirlich, M., Scharfetter, H., M W J Schols, A., Pichard, C. and ESPEN (2004b) 'Bioelectrical impedance analysis--part II: utilization in clinical practice', *Clin Nutr*, 23(6), pp. 1430-53.
- Kyle, U. G., Genton, L., Karsegard, L., Slosman, D. O. and Pichard, C. (2001) 'Single prediction equation for bioelectrical impedance analysis in adults aged 20--94 years', *Nutrition*, 17(3), pp. 248-53.
- Kyle, U. G., Schutz, Y., Dupertuis, Y. M. and Pichard, C. (2003) 'Body composition interpretation. Contributions of the fat-free mass index and the body fat mass index', *Nutrition*, 19(7-8), pp. 597-604.
- Laferrère, B. (2011) 'Diabetes remission after bariatric surgery: is it just the incretins?', *Int J Obes (Lond)*, 35 Suppl 3, pp. S22-5.
- LaForgia, J., Dollman, J., Dale, M. J., Withers, R. T. and Hill, A. M. (2009) 'Validation of DXA body composition estimates in obese men and women', *Obesity (Silver Spring)*, 17(4), pp. 821-6.
- Lau, D. C., Douketis, J. D., Morrison, K. M., Hramiak, I. M., Sharma, A. M., Ur, E. and Panel, O. C. C. P. G. E. (2007) '2006 Canadian clinical practice guidelines on the

management and prevention of obesity in adults and children [summary]', *CMAJ*, 176(8), pp. S1-13.

Layman, D. K., Boileau, R. A., Erickson, D. J., Painter, J. E., Shiue, H., Sather, C. and Christou, D. D. (2003) 'A reduced ratio of dietary carbohydrate to protein improves body composition and blood lipid profiles during weight loss in adult women', *J Nutr*, 133(2), pp. 411-7.

Leahy, S., O'Neill, C., Sohun, R. and Jakeman, P. (2012) 'A comparison of dual energy X-ray absorptiometry and bioelectrical impedance analysis to measure total and segmental body composition in healthy young adults', *Eur J Appl Physiol*, 112(2), pp. 589-95.

Lean, M. E., Han Ts Fau - Morrison, C. E. and Morrison, C. E. 'Waist circumference as a measure for indicating need for weight management', (0959-8138 (Print)).

Lecoultre, V., Ravussin, E. and Redman, L. M. (2011) 'The fall in leptin concentration is a major determinant of the metabolic adaptation induced by caloric restriction independently of the changes in leptin circadian rhythms', *J Clin Endocrinol Metab*, 96(9), pp. E1512-6.

Leibel, R. L. (2008) 'Molecular physiology of weight regulation in mice and humans', *Int J Obes (Lond)*, 32 Suppl 7, pp. S98-108.

Leibel, R. L., Rosenbaum, M. and Hirsch, J. (1995) 'Changes in energy expenditure resulting from altered body weight', *N Engl J Med*, 332(10), pp. 621-8.

Leonard, W. R. (2012) 'Laboratory and field methods for measuring human energy expenditure', *Am J Hum Biol*, 24(3), pp. 372-84.

Levine, J. A. (2003) 'Non-exercise activity thermogenesis', *Proc Nutr Soc*, 62(3), pp. 667-79.

Lighton, J. R. and Halsey, L. G. (2011) 'Flow-through respirometry applied to chamber systems: pros and cons, hints and tips', *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*, 158(3), pp. 265-75.

Ling, C. H., de Craen, A. J., Slagboom, P. E., Gunn, D. A., Stokkel, M. P., Westendorp, R. G. and Maier, A. B. (2011) 'Accuracy of direct segmental multi-frequency bioimpedance analysis in the assessment of total body and segmental body composition in middle-aged adult population', *Clin Nutr*, 30(5), pp. 610-5.

Loh, K., Herzog, H. and Shi, Y. C. (2015) 'Regulation of energy homeostasis by the NPY system', *Trends Endocrinol Metab*, 26(3), pp. 125-35.

Lohman, T. G. (1986) 'Applicability of body composition techniques and constants for children and youths', *Exerc Sport Sci Rev*, 14, pp. 325-57.

Lukaski, H. C., Johnson, P. E., Bolonchuk, W. W. and Lykken, G. I. (1985) 'Assessment of fat-free mass using bioelectrical impedance measurements of the human body', *Am J Clin Nutr*, 41(4), pp. 810-7.

Lundberg, J. M., Rudehill, A. and Sollevi, A. (1989) 'Pharmacological characterization of neuropeptide Y and noradrenaline mechanisms in sympathetic control of pig spleen', *Eur J Pharmacol*, 163(1), pp. 103-13.

Ma, C., Avenell, A., Bolland, M., Hudson, J., Stewart, F., Robertson, C., Sharma, P., Fraser, C. and MacLennan, G. (2017) 'Effects of weight loss interventions for adults who are obese on mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and meta-analysis', *BMJ*, 359, pp. j4849.

Mackie, G. M., Samocha-Bonet, D. and Tam, C. S. (2017) 'Does weight cycling promote obesity and metabolic risk factors?', *Obes Res Clin Pract*, 11(2), pp. 131-139.

Madigan, C. D., Pavey, T., Daley, A. J., Jolly, K. and Brown, W. J. (2018) 'Is weight cycling associated with adverse health outcomes? A cohort study', *Prev Med*, 108, pp. 47-52.

Magro, D. O., Ueno, M., Coelho-Neto, J. S., Callejas-Neto, F., Pareja, J. C. and Cazzo, E. (2018) 'Long-term weight loss outcomes after banded Roux-en-Y gastric bypass: a prospective 10-year follow-up study', *Surg Obes Relat Dis*.

Mahon, A. K., Flynn, M. G., Iglay, H. B., Stewart, L. K., Johnson, C. A., McFarlin, B. K. and Campbell, W. W. (2007) 'Measurement of body composition changes with weight loss in postmenopausal women: comparison of methods', *J Nutr Health Aging*, 11(3), pp. 203-13.

Mai, K., Brachs, M., Leupelt, V., Jumpertz-von Schwartzberg, R., Maurer, L., Gruters-Kieslich, A., Ernert, A., Bobbert, T., Krude, H. and Spranger, J. (2018) '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', *Metabolism*, 83, pp. 60-67.

Mai, K., Li, L., Wiegand, S., Brachs, M., Leupelt, V., Ernert, A., Kuhnen, P., Hubner, N., Robinson, P., Chen, W., Krude, H. and Spranger, J. (2019) 'An Integrated Understanding of the Molecular Mechanisms of How Adipose Tissue Metabolism Affects Long-term Body Weight Maintenance', *Diabetes*, 68(1), pp. 57-65.

Malietzis, G., Aziz, O., Bagnall, N. M., Johns, N., Fearon, K. C. and Jenkins, J. T. (2015) 'The role of body composition evaluation by computerized tomography in determining colorectal cancer treatment outcomes: a systematic review', *Eur J Surg Oncol*, 41(2), pp. 186-96.

Martin, C. K., O'Neil, P. M. and Pawlow, L. (2006) 'Changes in food cravings during low-calorie and very-low-calorie diets', *Obesity (Silver Spring)*, 14(1), pp. 115-21.

Matthews, D. R., Hosker, J. P., Rudenski, A. S., Naylor, B. A., Treacher, D. F. and Turner, R. C. (1985) 'Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man', *Diabetologia*, 28(7), pp. 412-9.

Mazariegos, M., Wang, Z. M., Gallagher, D., Baumgartner, R. N., Allison, D. B., Wang, J., Pierson, R. N. and Heymsfield, S. B. (1994) 'Differences between young and old females in the five levels of body composition and their relevance to the two-compartment chemical model', *J Gerontol*, 49(5), pp. M201-8.

McCrorry, M. A., Gomez, T. D., Bernauer, E. M. and Mole, P. A. (1995) 'Evaluation of a new air displacement plethysmograph for measuring human body composition', *Med Sci Sports Exerc*, 27(12), pp. 1686-91.

McNeely, W. and Benfield, P. (1998) 'Orlistat', *Drugs*, 56(2), pp. 241-9; discussion 250.

Medical Healthcare GmbH a, M. C. H. *Praktische Durchführung von Impedanzmessungen*. Available at: <https://www.medi-cal.de/files/medi-cal/pdf/01-durchfuehrung-der-bia-messung.pdf> (Accessed 15. Februar 2020).

Medical Healthcare GmbH b, M. C. H. *BIACORPUS RX 4000: Segmentale Impedanzmessungen*. Available at: <https://www.medi-cal.de/files/medi-cal/pdf/Kapitel-Segmentalmessung-V25-03-2013-4.pdf> (Accessed 15. Februar 2020).

Melby, C. L., Paris, H. L., Foright, R. M. and Peth, J. (2017) 'Attenuating the Biologic Drive for Weight Regain Following Weight Loss: Must What Goes Down Always Go Back Up?', *Nutrients*, 9(5), p. 468.

Mellbin, L. G., Anselmino, M. and Rydén, L. (2010) 'Diabetes, prediabetes and cardiovascular risk', *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 17 Suppl 1, pp. S9-14.

Menzio, R., Bondi, M., Baldini, A., Venneri, M. G., Velardo, A. and Del Rio, G. (2000) 'Resting metabolic rate, fat-free mass and catecholamine excretion during weight loss in female obese patients', *Br J Nutr*, 84(4), pp. 515-20.

Middleton, K. M., Patidar, S. M. and Perri, M. G. (2012) 'The impact of extended care on the long-term maintenance of weight loss: a systematic review and meta-analysis', *Obes Rev*, 13(6), pp. 509-17.

Miller, C. T., Fraser, S. F., Levinger, I., Straznicky, N. E., Dixon, J. B., Reynolds, J. and Selig, S. E. (2013) 'The effects of exercise training in addition to energy restriction on functional capacities and body composition in obese adults during weight loss: a systematic review', *PLoS One*, 8(11), pp. e81692.

Millward, D. J., Truby, H., Fox, K. R., Livingstone, M. B., Macdonald, I. A. and Tothill, P. (2014) 'Sex differences in the composition of weight gain and loss in overweight and obese adults', *Br J Nutr*, 111(5), pp. 933-43.

Mitchell, C. S., Savage, D. B., Dufour, S., Schoenmakers, N., Murgatroyd, P., Befroy, D., Halsall, D., Northcott, S., Raymond-Barker, P., Curran, S., Henning, E., Keogh, J., Owen, P., Lazarus, J., Rothman, D. L., Farooqi, I. S., Shulman, G. I., Chatterjee, K. and Petersen, K. F. (2010) 'Resistance to thyroid hormone is associated with raised energy expenditure, muscle mitochondrial uncoupling, and hyperphagia', *J Clin Invest*, 120(4), pp. 1345-54.

Mitchell, N. S., Catenacci, V. A., Wyatt, H. R. and Hill, J. O. (2011) 'Obesity: overview of an epidemic', *Psychiatr Clin North Am*, 34(4), pp. 717-32.

Miyatake, N., Nonaka, K. and Fujii, M. (1999) 'A new air displacement plethysmograph for the determination of Japanese body composition', *Diabetes Obes Metab*, 1(6), pp. 347-51.

Moon, J. R., Eckerson, J. M., Tobkin, S. E., Smith, A. E., Lockwood, C. M., Walter, A. A., Cramer, J. T., Beck, T. W. and Stout, J. R. (2009) 'Estimating body fat in NCAA Division I female athletes: a five-compartment model validation of laboratory methods', *Eur J Appl Physiol*, 105(1), pp. 119-30.

Moon, J. R., Stout, J. R., Smith-Ryan, A. E., Kendall, K. L., Fukuda, D. H., Cramer, J. T. and Moon, S. E. (2013) 'Tracking fat-free mass changes in elderly men and women using single-frequency bioimpedance and dual-energy X-ray absorptiometry: a four-compartment model comparison', *Eur J Clin Nutr*, 67 Suppl 1, pp. S40-6.

Muller, M. J., Bosity-Westphal, A., Kutzner, D. and Heller, M. (2002) 'Metabolically active components of fat-free mass and resting energy expenditure in humans: recent lessons from imaging technologies', *Obes Rev*, 3(2), pp. 113-22.

Mähler, A., Steiniger, J., Bock, M., Brandt, A. U., Haas, V., Boschmann, M. and Paul, F. (2012) 'Is metabolic flexibility altered in multiple sclerosis patients?', *PLoS One*, 7(8), pp. e43675.

Müller, M. J. (2007) *Ernährungsmedizinische Praxis*. 2. Auflage. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, p. 80.

Müller, M. J. and Bosity-Westphal, A. (2013) 'Adaptive thermogenesis with weight loss in humans', *Obesity (Silver Spring)*, 21(2), pp. 218-28.

Müller, M. J., Enderle, J. and Bosity-Westphal, A. (2016) 'Changes in Energy Expenditure with Weight Gain and Weight Loss in Humans', *Curr Obes Rep*, 5(4), pp. 413-423.

Müller, M. J., Enderle, J., Pourhassan, M., Braun, W., Eggeling, B., Lagerpusch, M., Glüer, C. C., Kehayias, J. J., Kiosz, D. and Bosity-Westphal, A. (2015) 'Metabolic adaptation to caloric restriction and subsequent refeeding: the Minnesota Starvation Experiment revisited', *Am J Clin Nutr*, 102(4), pp. 807-19.

Münzberg, H., Laque, A., Yu, S., Rezai-Zadeh, K. and Berthoud, H. R. (2015) 'Appetite and body weight regulation after bariatric surgery', *Obes Rev*, 16 Suppl 1, pp. 77-90.



Nigro, E., Scudiero, O., Monaco, M. L., Palmieri, A., Mazzarella, G., Costagliola, C., Bianco, A. and Daniele, A. (2014) 'New insight into adiponectin role in obesity and obesity-related diseases', *Biomed Res Int*, 2014, pp. 658913.

Noreen, E. E. and Lemon, P. W. (2006) 'Reliability of air displacement plethysmography in a large, heterogeneous sample', *Med Sci Sports Exerc*, 38(8), pp. 1505-9.

Norris, S. L., Zhang, X., Avenell, A., Gregg, E., Bowman, B., Serdula, M., Brown, T. J., Schmid, C. H. and Lau, J. (2004) 'Long-term effectiveness of lifestyle and behavioral weight loss interventions in adults with type 2 diabetes: a meta-analysis', *Am J Med*, 117(10), pp. 762-74.

Nymo, S., Coutinho, S. R., Torgersen, L. H., Bomo, O. J., Haugvaldstad, I., Truby, H., Kulseng, B. and Martins, C. (2018) 'Timeline of changes in adaptive physiological responses, at the level of energy expenditure, with progressive weight loss', *Br J Nutr*, 120(2), pp. 141-149.

O'Brien, C., Young, A. J. and Sawka, M. N. (2002) 'Bioelectrical impedance to estimate changes in hydration status', *Int J Sports Med*, 23(5), pp. 361-6.

O'Kane, M., Parretti, H. M., Hughes, C. A., Sharma, M., Woodcock, S., Puplampu, T., Blakemore, A. I., Clare, K., MacMillan, I., Joyce, J., Sethi, S. and Barth, J. H. (2016) 'Guidelines for the follow-up of patients undergoing bariatric surgery', *Clin Obes*, 6(3), pp. 210-24.

Onur, S., Haas, V., Bosity-Westphal, A., Hauer, M., Paul, T., Nutzinger, D., Klein, H. and Müller, M. J. (2005) 'L-tri-iodothyronine is a major determinant of resting energy expenditure in underweight patients with anorexia nervosa and during weight gain', *Eur J Endocrinol*, 152(2), pp. 179-84.

Padwal, R., Li, S. K. and Lau, D. C. (2004) 'Long-term pharmacotherapy for obesity and overweight', *Cochrane Database Syst Rev*, (3), pp. CD004094.

Papamargaritis, D., Miras, A. D. and le Roux, C. W. (2013) 'Influence of diabetes surgery on gut hormones and incretins', *Nutr Hosp*, 28 Suppl 2, pp. 95-103.

Pasquet, P. and Apfelbaum, M. (1994) 'Recovery of initial body weight and composition after long-term massive overfeeding in men', *Am J Clin Nutr*, 60(6), pp. 861-3.

Paulweber, B., Valensi, P., Lindström, J., Lalic, N. M., Greaves, C. J., McKee, M., Kissimova-Skarbek, K., Liatis, S., Cosson, E., Szendroedi, J., Sheppard, K. E., Charlesworth, K., Felton, A. M., Hall, M., Rissanen, A., Tuomilehto, J., Schwarz, P. E., Roden, M., Paulweber, M., Stadlmayr, A., Kedenko, L., Katsilambros, N., Makrilakis, K., Kamenov, Z., Evans, P., Gilis-Januszewska, A., Lalic, K., Jotic, A., Djordevic, P., Dimitrijevic-Sreckovic, V., Hühmer, U., Kulzer, B., Puhl, S., Lee-Barkey, Y. H., AlKerwi, A., Abraham, C., Hardeman, W., Acosta, T., Adler, M., Barengo, N., Barengo, R., Boavida, J. M., Christov, V., Claussen, B., Cos, X., Deceukelier, S., Djordjevic, P., Fischer, M., Gabriel-Sanchez, R., Goldfracht, M., Gomez, J. L., Handke, U., Hauner, H., Herbst, J., Hermanns, N., Herrebrugh, L., Huber, C., Huttunen, J., Karadeniz, S., Khalangot, M., Köhler, D., Kopp, V., Kronsbein, P., Kyne-Grzebalski, D., Lalic, N., Landgraf, R., McIntosh, C., Mesquita, A. C., Misina, D., Muylle, F., Neumann, A., Paiva, A. C., Pajunen, P., Peltonen, M., Perrenoud, L., Pfeiffer, A., Pölönen, A., Raposo, F., Reinehr, T., Robinson, C., Rothe, U., Saaristo, T., Scholl, J., Spiers, S., Stemper, T., Stratmann, B., Szybinski, Z., Tankova, T., Telle-Hjellset, V., Terry, G., Tolks, D., Toti, F., Undeutsch, A., Valadas, C., Velickiene, D., Vermunt, P., Weiss, R., Wens, J. and Yilmaz, T. (2010) 'A European evidence-based guideline for the prevention of type 2 diabetes', *Horm Metab Res*, 42 Suppl 1, pp. S3-36.

Perri, M. G., McAdoo, W. G., McAllister, D. A., Lauer, J. B., Jordan, R. C., Yancey, D. Z. and Nezu, A. M. (1987) 'Effects of peer support and therapist contact on long-term weight loss', *J Consult Clin Psychol*, 55(4), pp. 615-617.

Petroni, M. L., Bertoli, S., Maggioni, M., Morini, P., Battezzati, A., Tagliaferri, M. A., Liuzzi, A. and Testolin, G. (2003) 'Feasibility of air plethysmography (BOD POD) in morbid obesity: a pilot study', *Acta Diabetol*, 40 Suppl 1, pp. S59-62.

Pietrobelli, A., Wang, Z., Formica, C. and Heymsfield, S. B. (1998) 'Dual-energy X-ray absorptiometry: fat estimation errors due to variation in soft tissue hydration', *Am J Physiol*, 274(5 Pt 1), pp. E808-16.

Pietrobelli, A., Wang, Z. and Heymsfield, S. B. (1998) 'Techniques used in measuring human body composition', *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 1(5), pp. 439-48.

Plasqui, G., Soenen, S., Westerterp-Plantenga, M. S. and Westerterp, K. R. (2011) 'Measurement of longitudinal changes in body composition during weight loss and maintenance in overweight and obese subjects using air-displacement plethysmography in comparison with the deuterium dilution technique', *Int J Obes (Lond)*, 35(8), pp. 1124-30.

Poobalan, A., Aucott, L., Smith, W. C., Avenell, A., Jung, R., Broom, J. and Grant, A. M. (2004) 'Effects of weight loss in overweight/obese individuals and long-term lipid outcomes--a systematic review', *Obes Rev*, 5(1), pp. 43-50.

Puhl, R. M. and Heuer, C. A. (2009) 'The stigma of obesity: a review and update', *Obesity (Silver Spring)*, 17(5), pp. 941-64.

Ravussin, E., Lillioja, S., Knowler, W. C., Christin, L., Freymond, D., Abbott, W. G., Boyce, V., Howard, B. V. and Bogardus, C. (1988) 'Reduced rate of energy expenditure as a risk factor for body-weight gain', *N Engl J Med*, 318(8), pp. 467-72.

Reddy, N. L., Peng, C., Carreira, M. C., Halder, L., Hattersley, J., Piya, M. K., Tripathi, G., Randeve, H. S., Casanueva, F. F., McTernan, P. G., Kumar, S. and Barber, T. M. (2015) 'Enhanced thermic effect of food, postprandial NEFA suppression and raised adiponectin in obese women who eat slowly', *Clin Endocrinol (Oxf)*, 82(6), pp. 831-7.

Rhee, E. J., Cho, J. H., Kwon, H., Park, S. E., Park, C. Y., Oh, K. W., Park, S. W. and Lee, W. Y. (2018) 'Increased risk of diabetes development in individuals with weight cycling over 4 years: The Kangbuk Samsung Health study', *Diabetes Res Clin Pract*, 139, pp. 230-238.

Rice, B., Janssen, I., Hudson, R. and Ross, R. (1999) 'Effects of aerobic or resistance exercise and/or diet on glucose tolerance and plasma insulin levels in obese men', *Diabetes Care*, 22(5), pp. 684-91.

Rising, R., Whyte, K., Albu, J. and Pi-Sunyer, X. (2016) 'A New Whole Room Indirect Calorimeter for Measurement of the Energetics of Exercise', *J Exerc Physiol Online*, 19(6), pp. 156-169.

Ritz, P., Sallé, A., Audran, M. and Rohmer, V. (2007) 'Comparison of different methods to assess body composition of weight loss in obese and diabetic patients', *Diabetes Res Clin Pract*, 77(3), pp. 405-11.

Roberts, S. B., Fuss, P., Dallal, G. E., Atkinson, A., Evans, W. J., Joseph, L., Fiatarone, M. A., Greenberg, A. S. and Young, V. R. (1996a) 'Effects of age on energy expenditure and substrate oxidation during experimental overfeeding in healthy men', *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 51(2), pp. B148-57.

Roberts, S. B., Fuss, P., Heyman, M. B., Dallal, G. E. and Young, V. R. (1996b) 'Effects of age on energy expenditure and substrate oxidation during experimental underfeeding in healthy men', *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 51(2), pp. B158-66.

Roche, A. F., Heymsfield, S. B. and Lohman, T. G. (1996) *Human Body Composition*. 2 edn.: Human Kinetics, p. 79-87.

Rolland, C., Johnston, K. L., Lula, S., Macdonald, I. and Broom, J. (2014) 'Long-term weight loss maintenance and management following a VLCD: a 3-year outcome', *Int J Clin Pract*, 68(3), pp. 379-87.

Rosenbaum, M., Goldsmith, R., Bloomfield, D., Magnano, A., Weimer, L., Heymsfield, S., Gallagher, D., Mayer, L., Murphy, E. and Leibel, R. L. (2005) 'Low-dose leptin reverses skeletal muscle, autonomic, and neuroendocrine adaptations to maintenance of reduced weight', *J Clin Invest*, 115(12), pp. 3579-86.

Rosenbaum, M., Goldsmith, R. L., Haddad, F., Baldwin, K. M., Smiley, R., Gallagher, D. and Leibel, R. L. (2018) 'Triiodothyronine and leptin repletion in humans similarly reverse weight-loss-induced changes in skeletal muscle', *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 315(5), pp. E771-E779.

Rosenbaum, M., Hirsch, J., Gallagher, D. A. and Leibel, R. L. (2008) 'Long-term persistence of adaptive thermogenesis in subjects who have maintained a reduced body weight', *Am J Clin Nutr*, 88(4), pp. 906-12.

Rosenbaum, M., Hirsch, J., Murphy, E. and Leibel, R. L. (2000) 'Effects of changes in body weight on carbohydrate metabolism, catecholamine excretion, and thyroid function', *Am J Clin Nutr*, 71(6), pp. 1421-32.

Rosenbaum, M. and Leibel, R. L. (2010) 'Adaptive thermogenesis in humans', *Int J Obes (Lond)*, 34 Suppl 1, pp. S47-55.

Rosenbaum, M. and Leibel, R. L. (2016) 'Models of energy homeostasis in response to maintenance of reduced body weight', *Obesity (Silver Spring)*, 24(8), pp. 1620-9.

Rosenbaum, M., Vandenborne, K., Goldsmith, R., Simoneau, J. A., Heymsfield, S., Joannisse, D. R., Hirsch, J., Murphy, E., Matthews, D., Segal, K. R. and Leibel, R. L. (2003) 'Effects of experimental weight perturbation on skeletal muscle work efficiency in human subjects', *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 285(1), pp. R183-92.

Ryttig, K. R., Flaten, H. and Rössner, S. (1997) 'Long-term effects of a very low calorie diet (Nutrilett) in obesity treatment. A prospective, randomized, comparison between VLCD and a hypocaloric diet+behavior modification and their combination', *Int J Obes Relat Metab Disord*, 21(7), pp. 574-9.

Ryttig, K. R. and Rössner, S. (1995) 'Weight maintenance after a very low calorie diet (VLCD) weight reduction period and the effects of VLCD supplementation. A prospective, randomized, comparative, controlled long-term trial', *J Intern Med*, 238(4), pp. 299-306.

Sacks, F. M., Bray, G. A., Carey, V. J., Smith, S. R., Ryan, D. H., Anton, S. D., McManus, K., Champagne, C. M., Bishop, L. M., Laranjo, N., Leboff, M. S., Rood, J. C., de Jonge, L., Greenway, F. L., Loria, C. M., Obarzanek, E. and Williamson, D. A. (2009) 'Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates', *N Engl J Med*, 360(9), pp. 859-73.

Sahebkar, A., Simental-Mendía, L. E., Reiner, Ž., Kovanen, P. T., Simental-Mendía, M., Bianconi, V. and Pirro, M. (2017) 'Effect of orlistat on plasma lipids and body weight: A systematic review and meta-analysis of 33 randomized controlled trials', *Pharmacol Res*, 122, pp. 53-65.

Sanchis, P., Frances, C., Nicolau, J., Rivera, R., Fortuny, R., Julian, X., Pascual, S., Gomez, L. A., Rodriguez, I., Olivares, J., Ayala, L. and Masmiquel, L. (2015) 'Cardiovascular risk profile in Mediterranean patients submitted to bariatric surgery and intensive lifestyle intervention: impact of both interventions after 1 year of follow-up', *Obes Surg*, 25(1), pp. 97-108.

Sartorio, A., Malavolti, M., Agosti, F., Marinone, P. G., Caiti, O., Battistini, N. and Bedogni, G. (2005) 'Body water distribution in severe obesity and its assessment from eight-polar bioelectrical impedance analysis', *Eur J Clin Nutr*, 59(2), pp. 155-60.

Schwartz, A., Kuk, J. L., Lamothe, G. and Doucet, E. (2012) 'Greater than predicted decrease in resting energy expenditure and weight loss: results from a systematic review', *Obesity (Silver Spring)*, 20(11), pp. 2307-10.

Schwartz, M. W., Seeley, R. J., Zeltser, L. M., Drewnowski, A., Ravussin, E., Redman, L. M. and Leibel, R. L. (2017) 'Obesity Pathogenesis: An Endocrine Society Scientific Statement', *Endocr Rev*, 38(4), pp. 267-296.

Schwartz, M. W., Woods, S. C., Seeley, R. J., Barsh, G. S., Baskin, D. G. and Leibel, R. L. (2003) 'Is the energy homeostasis system inherently biased toward weight gain?', *Diabetes*, 52(2), pp. 232-8.

Seidell, J. C., Muller, D. C., Sorkin, J. D. and Andres, R. (1992) '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*, 16(9), pp. 667-74.

Siervo, M., Faber, P., Lara, J., Gibney, E. R., Milne, E., Ritz, P., Lobley, G. E., Elia, M., Stubbs, R. J. and Johnstone, A. M. (2015) 'Imposed rate and extent of weight loss in obese men and adaptive changes in resting and total energy expenditure', *Metabolism*, 64(8), pp. 896-904.

Sikorski, C., Luppä, M., Kaiser, M., Glaesmer, H., Schomerus, G., König, H. H. and Riedel-Heller, S. G. (2011) 'The stigma of obesity in the general public and its implications for public health - a systematic review', *BMC Public Health*, 11, pp. 661.

Sillanpää, E., Cheng, S., Häkkinen, K., Finni, T., Walker, S., Pesola, A., Ahtiainen, J., Stenroth, L., Selänne, H. and Sipilä, S. (2014) 'Body composition in 18- to 88-year-old adults--comparison of multifrequency bioimpedance and dual-energy X-ray absorptiometry', *Obesity (Silver Spring)*, 22(1), pp. 101-9.

Silvestri, E., Schiavo, L., Lombardi, A. and Goglia, F. (2005) 'Thyroid hormones as molecular determinants of thermogenesis', *Acta Physiol Scand*, 184(4), pp. 265-83.

Simonson, D. C., Halperin, F., Foster, K., Vernon, A. and Goldfine, A. B. (2018) 'Clinical and Patient-Centered Outcomes in Obese Patients With Type 2 Diabetes 3 Years After Randomization to Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery Versus Intensive Lifestyle Management: The SLIMM-T2D Study', *Diabetes Care*, 41(4), pp. 670-679.

Siri, W. E. (1993) 'Body composition from fluid spaces and density: analysis of methods. 1961', *Nutrition*, 9(5), pp. 480-91; discussion 480, 492.

Sjöström, L. (2013) 'Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial - a prospective controlled intervention study of bariatric surgery', *J Intern Med*, 273(3), pp. 219-34.

Sjöström, L., Lindroos, A. K., Peltonen, M., Torgerson, J., Bouchard, C., Carlsson, B., Dahlgren, S., Larsson, B., Narbro, K., Sjöström, C. D., Sullivan, M., Wedel, H. and Group, S. O. S. S. S. (2004) 'Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery', *N Engl J Med*, 351(26), pp. 2683-93.

Sloth, B., Holst, J. J., Flint, A., Gregersen, N. T. and Astrup, A. (2007) 'Effects of PYY1-36 and PYY3-36 on appetite, energy intake, energy expenditure, glucose and fat metabolism in obese and lean subjects', *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 292(4), pp. E1062-8.

Sparti, A., DeLany, J. P., de la Bretonne, J. A., Sander, G. E. and Bray, G. A. (1997) 'Relationship between resting metabolic rate and the composition of the fat-free mass', *Metabolism*, 46(10), pp. 1225-30.

Spraul, M., Ravussin, E., Fontvieille, A. M., Rising, R., Larson, D. E. and Anderson, E. A. (1993) 'Reduced sympathetic nervous activity. A potential mechanism predisposing to body weight gain', *J Clin Invest*, 92(4), pp. 1730-5.

Statistisches Bundesamt (2017) *Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung*. Available at: <https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszusta>

nd/Koerpermasse5239003179004.pdf?\_\_blob=publicationFile (Accessed: 26. Oktober 2018).

St-Onge, M. P., Wang, Z., Horlick, M., Wang, J. and Heymsfield, S. B. (2004) 'Dual-energy X-ray absorptiometry lean soft tissue hydration: independent contributions of intra- and extracellular water', *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 287(5), pp. E842-7.

Steiner, M. C., Barton, R. L., Singh, S. J. and Morgan, M. D. (2002) 'Bedside methods versus dual energy X-ray absorptiometry for body composition measurement in COPD', *Eur Respir J*, 19(4), pp. 626-31.

Straznicky, N. E., Lambert, E. A., Lambert, G. W., Masuo, K., Esler, M. D. and Nestel, P. J. (2005) 'Effects of dietary weight loss on sympathetic activity and cardiac risk factors associated with the metabolic syndrome', *J Clin Endocrinol Metab*, 90(11), pp. 5998-6005.

Streat, S. J., Beddoe, A. H. and Hill, G. L. (1985) 'Measurement of body fat and hydration of the fat-free body in health and disease', *Metabolism*, 34(6), pp. 509-18.

Sumithran, P., Prendergast, L. A., Delbridge, E., Purcell, K., Shulkes, A., Kriketos, A. and Proietto, J. (2011) 'Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss', *N Engl J Med*, 365(17), pp. 1597-604.

Sumithran, P. and Proietto, J. (2013) 'The defence of body weight: a physiological basis for weight regain after weight loss', *Clin Sci (Lond)*, 124(4), pp. 231-41.

Svane, M. S. and Madsbad, S. (2014) 'Bariatric surgery - effects on obesity and related co-morbidities', *Curr Diabetes Rev*, 10(3), pp. 208-14.

Svetkey, L. P., Ard, J. D., Stevens, V. J., Loria, C. M., Young, D. Y., Hollis, J. F., Appel, L. J., Brantley, P. J., Kennedy, B. M., Kumanyika, S. K., Batch, B. C., Corsino, L., Lien, L. F., Vollmer, W. M. and Group, W. L. M. C. R. (2012) 'Predictors of long-term weight loss in adults with modest initial weight loss, by sex and race', *Obesity (Silver Spring)*, 20(9), pp. 1820-8.

Tewari, N., Awad, S., Macdonald, I. A. and Lobo, D. N. (2018) 'A comparison of three methods to assess body composition', *Nutrition*, 47, pp. 1-5.

Thomson, R., Brinkworth, G. D., Buckley, J. D., Noakes, M. and Clifton, P. M. (2007) 'Good agreement between bioelectrical impedance and dual-energy X-ray absorptiometry for estimating changes in body composition during weight loss in overweight young women', *Clin Nutr*, 26(6), pp. 771-7.

Toombs, R. J., Ducher, G., Shepherd, J. A. and De Souza, M. J. (2012) 'The impact of recent technological advances on the trueness and precision of DXA to assess body composition', *Obesity (Silver Spring)*, 20(1), pp. 30-9.

Torres-Landa, S., Kannan, U., Guajardo, I., Pickett-Blakely, O. E., Dempsey, D. T., Williams, N. N. and Dumon, K. R. (2018) 'Surgical management of obesity', *Minerva Chir*, 73(1), pp. 41-54.

Toyama, K., Zhao, X., Kuranuki, S., Oguri, Y., Kashiwa Kato, E., Yoshitake, Y. and Nakamura, T. (2015) 'The effect of fast eating on the thermic effect of food in young Japanese women', *Int J Food Sci Nutr*, 66(2), pp. 140-7.

Tsai, A. C., Sandretto, A. and Chung, Y. C. (2003) 'Dieting is more effective in reducing weight but exercise is more effective in reducing fat during the early phase of a weight-reducing program in healthy humans', *J Nutr Biochem*, 14(9), pp. 541-9.

Tylavsky, F. A., Lohman, T. G., Dockrell, M., Lang, T., Schoeller, D. A., Wan, J. Y., Fuerst, T., Cauley, J. A., Nevitt, M. and Harris, T. B. (2003) 'Comparison of the effectiveness of 2 dual-energy X-ray absorptiometers with that of total body water and computed tomography in assessing changes in body composition during weight change', *Am J Clin Nutr*, 77(2), pp. 356-63.

- van Baak, M. A. (2008) 'Meal-induced activation of the sympathetic nervous system and its cardiovascular and thermogenic effects in man', *Physiol Behav*, 94(2), pp. 178-86.
- van der Kooy, K., Leenen, R., Deurenberg, P., Seidell, J. C., Westerterp, K. R. and Hautvast, J. G. (1992) 'Changes in fat-free mass in obese subjects after weight loss: a comparison of body composition measures', *Int J Obes Relat Metab Disord*, 16(9), pp. 675-83.
- Verdich, C., Barbe, P., Petersen, M., Grau, K., Ward, L., Macdonald, I., Sørensen, T. I. and Oppert, J. M. (2011) 'Changes in body composition during weight loss in obese subjects in the NUGENOB study: comparison of bioelectrical impedance vs. dual-energy X-ray absorptiometry', *Diabetes Metab*, 37(3), pp. 222-9.
- Verga, S., Buscemi, S., Vaccaro, M., Caimi, G., Costa, A., Kirlaki, E. and Novara, F. (1989) '[Energy expenditure at rest and body composition in obese subjects before and after weight loss]', *Recenti Prog Med*, 80(11), pp. 574-6.
- Vink, R. G., Roumans, N. J., Arkenbosch, L. A., Mariman, E. C. and van Baak, M. A. (2016) 'The effect of rate of weight loss on long-term weight regain in adults with overweight and obesity', *Obesity (Silver Spring)*, 24(2), pp. 321-7.
- Visser, M., Gallagher, D., Deurenberg, P., Wang, J., Pierson, R. N. and Heymsfield, S. B. (1997) 'Density of fat-free body mass: relationship with race, age, and level of body fatness', *Am J Physiol*, 272(5 Pt 1), pp. E781-7.
- Wagner, D. R. and Heyward, V. H. (1999) 'Techniques of body composition assessment: a review of laboratory and field methods', *Res Q Exerc Sport*, 70(2), pp. 135-49.
- Waki, M., Kral, J. G., Mazariegos, M., Wang, J., Pierson, R. N. and Heymsfield, S. B. (1991) 'Relative expansion of extracellular fluid in obese vs. nonobese women', *Am J Physiol*, 261(2 Pt 1), pp. E199-203.
- Wang, H., Chen, Y. E. and Eitzman, D. T. (2014) 'Imaging body fat: techniques and cardiometabolic implications', *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 34(10), pp. 2217-23.
- Wang, J. and Pierson, R. N. (1976) 'Disparate hydration of adipose and lean tissue require a new model for body water distribution in man', *J Nutr*, 106(12), pp. 1687-93.
- Wang, Z. M., Pierson, R. N. and Heymsfield, S. B. (1992) 'The five-level model: a new approach to organizing body-composition research', *Am J Clin Nutr*, 56(1), pp. 19-28.
- Webber, J., Donaldson, M., Allison, S. P. and Macdonald, I. A. (1994) 'A comparison of skinfold thickness, body mass index, bioelectrical impedance analysis and dual-energy X-ray absorptiometry in assessing body composition in obese subjects before and after weight loss', *Clin Nutr*, 13(3), pp. 177-82.
- Weigle, D. S., Sande, K. J., Iverius, P. H., Mosen, E. R. and Brunzell, J. D. (1988) 'Weight loss leads to a marked decrease in nonresting energy expenditure in ambulatory human subjects', *Metabolism*, 37(10), pp. 930-6.
- Weinsier, R. L., Hunter, G. R., Zuckerman, P. A., Redden, D. T., Darnell, B. E., Larson, D. E., Newcomer, B. R. and Goran, M. I. (2000) 'Energy expenditure and free-living physical activity in black and white women: comparison before and after weight loss', *Am J Clin Nutr*, 71(5), pp. 1138-46.
- Weinsier, R. L., Nelson, K. M., Hensrud, D. D., Darnell, B. E., Hunter, G. R. and Schutz, Y. (1995) 'Metabolic predictors of obesity. Contribution of resting energy expenditure, thermic effect of food, and fuel utilization to four-year weight gain of post-obese and never-obese women', *J Clin Invest*, 95(3), pp. 980-5.
- Weinsier, R. L., Schutz, Y. and Bracco, D. (1992) 'Reexamination of the relationship of resting metabolic rate to fat-free mass and to the metabolically active components of fat-free mass in humans', *Am J Clin Nutr*, 55(4), pp. 790-4.

- Wells, J. C., Haroun, D., Williams, J. E., Wilson, C., Darch, T., Viner, R. M., Eaton, S. and Fewtrell, M. S. (2010) 'Evaluation of DXA against the four-component model of body composition in obese children and adolescents aged 5-21 years', *Int J Obes (Lond)*, 34(4), pp. 649-55.
- Westerterp, K. R., Donkers, J. H., Fredrix, E. W. and Boekhoudt, P. (1995) 'Energy intake, physical activity and body weight: a simulation model', *Br J Nutr*, 73(3), pp. 337-47.
- Weyers, A. M., Mazzetti, S. A., Love, D. M., Gómez, A. L., Kraemer, W. J. and Volek, J. S. (2002) 'Comparison of methods for assessing body composition changes during weight loss', *Med Sci Sports Exerc*, 34(3), pp. 497-502.
- WHO 'Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation', (2000) *World Health Organ Tech Rep Ser*, 894, pp. i-xii, 1-253.
- Williams, J. E., Wells, J. C., Wilson, C. M., Haroun, D., Lucas, A. and Fewtrell, M. S. (2006) 'Evaluation of Lunar Prodigy dual-energy X-ray absorptiometry for assessing body composition in healthy persons and patients by comparison with the criterion 4-component model', *Am J Clin Nutr*, 83(5), pp. 1047-54.
- Wing, R. R., Bolin, P., Brancati, F. L., Bray, G. A., Clark, J. M., Coday, M., Crow, R. S., Curtis, J. M., Egan, C. M., Espeland, M. A., Evans, M., Foreyt, J. P., Ghazarian, S., Gregg, E. W., Harrison, B., Hazuda, H. P., Hill, J. O., Horton, E. S., Hubbard, V. S., Jakicic, J. M., Jeffery, R. W., Johnson, K. C., Kahn, S. E., Kitabchi, A. E., Knowler, W. C., Lewis, C. E., Maschak-Carey, B. J., Montez, M. G., Murillo, A., Nathan, D. M., Patricio, J., Peters, A., Pi-Sunyer, X., Pownall, H., Reboussin, D., Regensteiner, J. G., Rickman, A. D., Ryan, D. H., Safford, M., Wadden, T. A., Wagenknecht, L. E., West, D. S., Williamson, D. F., Yanovski, S. Z. and Group, L. A. R. (2013) 'Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes', *N Engl J Med*, 369(2), pp. 145-54.
- Wing, R. R., Jeffery, R. W., Hellerstedt, W. L. and Burton, L. R. (1996) 'Effect of frequent phone contacts and Optional Food Provision on maintenance of weight loss', *Ann Behav Med*, 18(3), pp. 172-6.
- Wing, R. R. and Phelan, S. (2005) 'Long-term weight loss maintenance', *Am J Clin Nutr*, 82(1 Suppl), pp. 222S-225S.
- Wingfield, H. L., Smith-Ryan, A. E., Woessner, M. N., Melvin, M. N., Fultz, S. N. and Graff, R. M. (2014) 'Body composition assessment in overweight women: validation of air displacement plethysmography', *Clin Physiol Funct Imaging*, 34(1), pp. 72-6.
- Withers, R. T., LaForgia, J., Pillans, R. K., Shipp, N. J., Chatterton, B. E., Schultz, C. G. and Leaney, F. (1998) 'Comparisons of two-, three-, and four-compartment models of body composition analysis in men and women', *J Appl Physiol (1985)*, 85(1), pp. 238-45.
- Wolters, B., Lass, N. and Reinehr, T. (2013) 'TSH and free triiodothyronine concentrations are associated with weight loss in a lifestyle intervention and weight regain afterwards in obese children', *Eur J Endocrinol*, 168(3), pp. 323-9.
- Woods, S. C., Benoit, S. C., Clegg, D. J. and Seeley, R. J. (2004) 'Clinical endocrinology and metabolism. Regulation of energy homeostasis by peripheral signals', *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 18(4), pp. 497-515.
- Woods, S. C. and D'Alessio, D. A. (2008) 'Central control of body weight and appetite', *J Clin Endocrinol Metab*, 93(11 Suppl 1), pp. S37-50.

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Josephine Bredow, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Analyse von Körperzusammensetzung und Grundumsatz postmenopausaler Frauen unter Gewichtsreduktion; Vergleichende Betrachtung von BIA und ADP; Changes in body composition and energy expenditure in postmenopausal women induced by weight reduction; comparison of BIA and ADP for measuring body composition“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift



## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Datum

Unterschrift

## **Danksagung**

Ich möchte an dieser Stelle meinem Doktorvater Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Knut Mai danken für die ausgezeichnete Betreuung während der gesamten Zeit, beginnend bei der Planung über die Entstehung, bis zum Abschluss meiner Doktorarbeit. Vielen Dank für die Hilfestellungen, Anmerkungen, Motivationen und die viele Zeit!

Darüber hinaus möchte ich den MTAs des Clinical Research Centers, insbesondere Francesca Liersch und Liane Franz, für die Unterstützung bei der Erhebung und Dokumentation der Messergebnisse danken.

Für die Hilfestellungen bei der statistischen Auswertung danke ich Stefanie Ernst.

Außerdem gilt mein Dank meiner Familie und meinen Freunden für die mentale Unterstützung und Motivation, insbesondere meinen Schwestern und meinem Freund, die immer ein offenes Ohr hatten sowie meinen Eltern für die Unterstützung während des Studiums.