

# **Langzeitbehandlung von Übergewicht und Adipositas mit Polyglucosamin (PG L112): Randomisierte, placebokontrollierte Studie an Versuchspersonen nach Einschränkung der Kalorienaufnahme**

**Umberto Cornelli<sup>1</sup>, Giovanni Belcaro<sup>2</sup>, Martino Recchia<sup>3</sup>, und Nicolantonio D'Orazio<sup>4</sup>**

# Langzeitbehandlung von Übergewicht und Adipositas mit Polyglucosamin (PG L112): Randomisierte, placebokontrollierte Studie an Versuchspersonen nach Einschränkung der Kalorienaufnahme

Umberto Cornelli<sup>1</sup>, Giovanni Belcaro<sup>2</sup>, Martino Recchia<sup>3</sup>, und Nicolantonio D'Orazio<sup>4</sup>

## Abstract

### Hintergrund:

In klinischen Doppelblindstudien hat sich gezeigt, dass bei Übergewicht und Adipositas eine Kurzzeitbehandlung mit Polyglucosamin (PG) wirksamer ist als Placebo oder Orlistat.

### Zielsetzung:

Ziel der Studie war der Vergleich von Langzeitbehandlungen (12 Monate) mit PG bzw. Placebo (PL) bezüglich der Wirksamkeit bei der Gewichtsreduktion.

### Methodik:

Es handelte sich um eine randomisierte Doppelblindstudie an 100 Versuchsteilnehmern beiderlei Geschlechts mit einem Body-Mass-Index (in kg/m<sup>2</sup>) >30 bis <35. Eine Gruppe mit 50 Probanden erhielt in einer Dosierung von 1,6 g/Tag eine einjährige PG-Behandlung, während eine zweite Gruppe mit ähnlichen Charakteristika PL bekam. PG ist eine Kombination aus niedermolekularem Chitosan mit organischen Säuren. Die Probanden erhielten die Auflage, ihre Kalorienzufuhr um 10 % zu senken und ihre körperliche Aktivität um 9 MET-Stunden pro Woche (MET = metabolisches Äquivalent) zu erhöhen. Die Einhaltung der Diät wurde alle drei Monate unter Verwendung eines Wochenfragebogens [Bestimmung der Nahrungsaufnahme (FIA)] auf der Grundlage von 25 verschiedenen Nahrungsmittelkategorien geprüft. Die Parameter Körper-

gewicht (KG), Taillenumfang (TU), Blutdruck (RR), Blutzucker, Lipide und hochsensitives C-reaktives Protein (hs-CRP) wurden ebenfalls überwacht.

### Ergebnisse:

Die Studie wurde von 97 Probanden (49 in der PG- und 48 in der PL-Gruppe) abgeschlossen. Beide Gruppen waren ähnlich bezüglich der Kalorienreduktion und der Veränderung der Portionenzahl ( $P > 0,05$ , ANOVA). Die Abnahme von KG und TU betrug in der PL-Gruppe 8,0 kg bzw. 10,2 cm, während sie in der PG-Gruppe 12,1 kg bzw. 13,3 cm erreichte ( $P < 0,001$ , ANOVA). In der mit PG behandelten Gruppe war die Abnahme von Blutdruck, Plasmalipiden, Blutzucker und hs-CRP deutlicher ausgeprägt ( $P < 0,05$ , ANOVA). In Bezug auf die Lipidaufnahme - mit Ausnahme von Olivenöl extra vergine - wurde eine direkte Korrelation mit dem hs-CRP-Wert festgestellt.

### Schlussfolgerungen:

Bei mäßig adipösen Probanden, die eine 10 %ige Einschränkung der Kalorienzufuhr und eine leichte Erhöhung der körperlichen Aktivität einhielten, erwies sich PG gegenüber PL als wirksamer bezüglich der Senkung von KG, TU, RR, Plasmalipiden, Blutzucker und hs-CRP. Die Diätüberwachung mittels FIA stellte ein wirksames Instrument dar, um die Probanden bei der Einhaltung der Diätvorschriften zu unterstützen. Diese Untersuchung wurde unter der Nummer U111111292405 (WHO) bei clinicaltrials.gov registriert. Curr Dev Nutr 2017;1:e000919.

## Einleitung

Obwohl medizinische Vereinigungen bereits seit einiger Zeit davor warnen, dass Übergewicht und Adipositas epidemische Ausmaße annehmen und häufig mit einer Reihe von Komorbiditäten wie Herz-Kreislaufkrankungen und Krebs einhergehen, bilden diese Krankheiten zwei der größten Probleme der öffentlichen Gesundheit im 21. Jahrhundert. 2014 waren mehr als 1,8 Mrd. Menschen übergewichtig (1), und jedes Jahr führt Übergewicht bei etwa 3,4 Millionen Menschen zum Tode; erschwerend kommt hinzu, dass für die erforderliche medikamentöse Therapie viele Einschränkungen bezüglich Sicherheit und Wirksamkeit bestehen.

Auch wenn es sich um eine oft vergessene Wahrheit handelt, ist die mehr als zehn Jahre alte Feststellung, „Adipositas ist nunmehr auf jedermanns Teller“ (2), nach wie vor von großer Relevanz. Die finanziellen Implikationen übermäßigen Gewichts sind ein echtes Problem, da sie nicht mehr auf die entwickelten Länder beschränkt sind. Die Adipositasepidemie zeigt weltweit wirtschaftliche Auswirkungen, die sich rasch auch in den ärmsten Ländern zunehmend bemerkbar machen.

Ärzte warnen ihre Patienten generell vor den Risiken, die übermäßiges Gewicht und Adipositas für deren Gesundheit darstellen. Diese Probleme lassen sich üblicherweise durch eine Verringerung der Kalorienzufuhr angehen; ein wirklich ernstes Problem ist in diesem Zusammenhang jedoch die Wirkung von Fernsehwerbung mit Nahrungsbezug (etwa 75 % aller Fernsehwerbspots).

Ernährungswissenschaftler und Diätetiker wissen, dass Essensabhängigkeit zu den am schwersten zu überwindenden Abhängigkeiten gehört. Um das Problem einer übermäßigen Nahrungsaufnahme zu beheben, stehen jedoch wirksame integrierte Instrumente zur Verfügung. Eins davon besteht darin, das Essverhalten zu optimieren, indem man die richtige Menge an hochwertigen Nahrungsmitteln zu sich nimmt; ein anderes dieser Instrumente ist der Einsatz von Substanzen, durch die ein bestimmter Anteil der dem Körper zugeführten Kalorien an der Resorption gehindert wird. Die medikamentöse Behandlung ist ebenfalls eine wichtige Option; bisher wurde in Langzeittherapien (1 Jahr) die Wirksamkeit verschiedener Substanzen nachgewiesen, welche eine dauerhafte Reduktion des Körpergewichts um  $\geq 5\%$  erlauben (3).

Obwohl bestimmte Medikamente und Nahrungsergänzungsmittel aufgrund der allgemein herrschenden Überzeugung, dass sie weniger Nebenwirkungen haben, immer beliebter werden, ist das Problem unerwünschter Reaktionen im Zusammenhang mit der Verwendung dieser Mittel nach wie vor von großer Bedeutung (4). Unter vielen vorgeschlagenen Therapien ist eine, die auf Chitosan basiert, einem Polysaccharid, das besonders reichlich in Insekten, Pilzen, Tintenfischen, Austern, Krill, Venusmuscheln und Schalentieren vorhanden ist. Es ist ein natürliches N-deacetyliertes Chitinderivat (5), das mit hydrophoben Verbindungen wie Cholesterin, Triglyceriden, Fettsäuren und Gallensäuren in Wechselwirkung tritt und so bei Tieren und Menschen deren Resorption oder Wiederaufnahme durch die Mukozellen herabsetzt. In einer Übersichtsarbeit auf der Grundlage von bis 2008 durchgeführten klinischen Studien (6) kamen die Autoren zum Schluss, dass trotz gewisser Hinweise, dass Chitosan bei der Kurzzeitbehandlung von Übergewicht und Adipositas wirksamer sei als Placebo, die schlechte Qualität der Studien darauf hindeute, dass die Wirkung von Chitosan minimal und wahrscheinlich ohne klinische Relevanz sei. Ein Aspekt war in der Auswertung dieser Studien jedoch unberücksichtigt geblieben, nämlich das Molekulargewicht (MG) von Chitosan. Es fehlen Angaben dazu, dass die Fettbindungsaktivität von dieser Variable abhängt, denn Polymere mit hohem MG zeigen tendenziell eine niedrigere Fettbindungsaffinität (7).

Vor kurzem wurde gezeigt, dass Polyglucosamin (PG), ein neues Produkt aus der Gruppe der Medizinprodukte, eine sehr hohe Fettbindungskapazität hat (8), ohne Steatorrhoe hervorzurufen (9, 10). PG ist ein niedermolekulares Chitosan, das in festen Kombinationen mit Ascorbinsäure und Weinsäure eingesetzt wird. Pharmakologische Studien haben gezeigt, dass PG zu einer Senkung des KG und einer Steigerung der fäkalen Glucoseausscheidung führt (10); bei gleichzeitiger peroraler Verabreichung von [9-14C]-Ölsäure an Minischweine zeigte sich ein konsistenter Rückgang des Fettgehalts in den Fäzes (11). Die Darmbakterien scheinen die im Dickdarm freigesetzten PG-gebundenen Fette als Energiequelle zu nutzen und tragen so zu einer Verminderung der Kalorienaufnahme und Reduktion von Steatorrhoe bei (9, 10).

In Doppelblindkurzzeitstudien (zwischen 12 und 24 Wo.) zum Vergleich dieses Produkts mit Placebo (12) oder Orlistat (13) erwies sich PG bei Kombination mit eingeschränkter Kalorienzufuhr (500 kcal/Tag) und erhöhter körperlicher Aktivität (3 - 7 MET-Stunden/Woche) als sehr sicher und als erheblich zuverlässiger als Placebo oder Orlistat, was die Senkung von KG, BMI und Taillenumfang (TU) betraf. Ein 5 %iger Rückgang des Körpergewichts wurde in viel kürzerer Zeit erreicht als mit Placebo.

Ziel der vorliegenden Studie war, PG in Rahmen einer Langzeitbehandlung (12 Mo.) zu untersuchen und festzustellen, ob sich die in früheren Studien gesehenen Verbesserungen bestätigen ließen. Wie bei jeder Studie, in der es um die Senkung des KG geht, war die Einhaltung der reduzierten Kalorienzufuhr einer der relevantesten Aspekte, da Menschen dazu neigen, eine Diät aufzugeben, wenn die Einschränkungen zu drastisch sind. Daher wurde der Überwachung und Einhaltung der Diät grundlegende Bedeutung zugemessen, und mittels Ernährungsberatung sollte ein Beitrag zu einer dauerhaften Änderung des Essverhaltens der Probanden geleistet werden.

## Methodik

### Studiendesign

Die vorliegende Studie wurde monozentrisch als randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie durchgeführt. Design und Umsetzung der Studie entsprachen UNI EN ISO 14155:2012 sowie der STROBE-Checkliste (Strengthening The Reporting of Observational Studies in Epidemiology) (14) und standen in Übereinstimmung mit den Leitlinien, wie sie in der Deklaration von Helsinki und der Guten Klinischen Praxis festgelegt sind. Darüber hinaus wurden die italienischen Bestimmungen zum Schutz persönlicher Daten und andere anwendbare Gesetze, Verordnungen, verbindliche Normen und Empfehlungen berücksichtigt.

Die Patienten wurden randomisiert zwei Gruppen zugeteilt. Zusätzlich zu einer Reduktion der Kalorienzufuhr um 10 % und einer Erhöhung der körperlichen Aktivität (9 MET-h/Wo.) erhielt die eine Gruppe eine Verumbehandlung (PG) und die andere Placebo (PL): 2 x 2 Tabletten vor den beiden Hauptmahlzeiten für eine Dauer von 12 Monaten. Alle Methoden wurden von der Ethikkommission

der Gemeinde Rende genehmigt (Genehmigung N14 gemäß Abschnitt 48 der Verordnung 267/2000 der italienischen Legislative vom 28.01.2010). Die Untersuchung wurde an Probanden durchgeführt, die ihren Wohnsitz während der MAP-Studie (Monitoraggio Alimenti e Patologie) im geographischen Dreieck zwischen Rende, Rovito und San Lucido hatten. Die Durchführung der Studie fand zwischen Mai 2014 und Oktober 2016 statt, wobei die Rekrutierung der Probanden drei Monate dauerte. Auch erfolgte eine formale Registrierung der Studie bei [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) unter der Nummer U111111292405. Substanzielle Änderungen der Methodik nach Beginn der Untersuchungen waren nicht erforderlich.

### Probanden

Insgesamt wurden 187 Personen untersucht. Es galten folgende Einschlusskriterien: 1) Alter zwischen 25 und 65 Jahren; 2) BMI (in kg/m<sup>2</sup>) im Bereich von >30 bis <35; 3) Fähigkeit, den Fragebogen „Food Intake Assessment (FIA)“ adäquat auszufüllen. Von diesen Personen wurden lediglich 100 in die Studie aufgenommen (50 Männer und 50 Frauen). Die folgenden Ausschlusskriterien wurden angewendet: 1) Unfähigkeit zum Ausfüllen des FIA-Fragebogens und zur Einhaltung der Kriterien des Studienprotokolls; 2) Schwangerschaft oder Stillzeit; 3) laufende Behandlung zur Senkung des Körpergewichts oder eines metabolischen Syndroms; 4) Alkoholmissbrauch sowie Drogenmissbrauch oder -abhängigkeit; 5) Krebs oder bösartige Tumoren; 6) bekannte Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Krustentiere oder einen der Inhaltsstoffe der Produkte; 7) vorbestehende chronische Darmerkrankungen, z. B. Verstopfung, die eine medizinische Behandlung erfordern; 8) Zustand nach Operationen am Magendarmtrakt; 9) Stoffwechselstörungen oder chronische Malabsorptionsstörung; 10) laufende medikamentöse Behandlungen, durch die die Darmmotilität herabgesetzt wird, etwa Opiate; 11) medikamentöse Langzeittherapien mit Ausnahme von Antihypertensiva. Wegen Bluthochdruck behandelte Patienten wurden in die Studie aufgenommen, sofern sie dieselbe Art von Medikation während der gesamten Studie weiternahmen.

Da die Behandlung sich über 12 Monate erstreckte, wurden eine Unterbrechung von über 4 Wochen Dauer, Schwangerschaft oder das Auslassen von mehr als 2 Untersuchungsterminen als hinreichen-

der Grund erachtet, den jeweiligen Probanden von der Endauswertung auszuschließen. Bei Eintritt akuter Erkrankungen waren Behandlungen aller Art zulässig.

Die Patienten wurden von den Prüfärzten sowohl mündlich als auch schriftlich über die Studie informiert. Ein Formular zur schriftlichen Einverständniserklärung wurde sowohl von den einzelnen Studienteilnehmern als auch von den Prüfärzten unterzeichnet. Die Patienten waren entsprechend den Angaben im Einverständnisformular versichert.

### **FIA-Fragebogen und Ernährungsempfehlungen**

Der FIA ist ein typischer Verzehrshäufigkeitsfragebogen (FFQ), in dem alle verfügbaren Nahrungsmittel berücksichtigt sind, die vom Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione (INRAN; Nationales Institut zur Nahrungsmittel- und Ernährungsforschung) erfasst werden. Das INRAN führt Nahrungsmittel in Bezug auf ihren Kaloriengehalt und alle anderen nahrungsmittelbezogenen Variablen auf (z.B. Kohlenhydrate, Fette, Eiweiß, Wasser, Vitamine und Spurenelemente). In den INRAN-Tabellen sind fast alle in Italien erhältlichen Nahrungsmittel verzeichnet (15).

Der FIA besteht aus einem Fragebogen mit 25 der meistverwendeten Nahrungsmittel, den die Teilnehmer an sieben aufeinanderfolgenden Tagen täglich ausfüllen mussten. Für die vorliegende Studie wurde eine erweiterte FIA-Version verwendet: Die Zahl der Nahrungsmittelkategorien wurde von den üblichen 9 (16) auf 25 erweitert. Die Nahrungsmenge war in Gramm anzugeben und wurde anschließend auf der Grundlage der INRAN-Tabellen mittels eines Algorithmus in „Durchschnittsportionen“ umgerechnet.

Alle Nahrungsmittel wurden in 25 verschiedene Kategorien eingeteilt. So wurden Milch, Eier und Käse drei unterschiedlichen Kategorien zugeordnet und nicht einfach unter „Molkerei- und ähnliche Produkte“ zusammengefasst. Das Hauptgericht wurde als eigene Kategorie behandelt, da zu ihm Vorbereitung und Kochen einer Mahlzeit gehörten (z. B. Nudeln zusammen mit einer Sauce aus Wurstwaren, Hülsenfrüchten, Gemüse, Öl oder Butter sowie geriebenem Käse oder ähnlichem).

Alle Teilnehmer erhielten vor der Baseline-Unter-

suchung Anweisungen zum Ausfüllen des Fragebogens, und die letztlich in die Studie aufgenommenen Probanden bekamen Hinweise zum Vorgehen bei der Wahl alternativer Nahrungsmittel mit geringerem Kaloriengehalt. Ein Ernährungsberater stand während der Baseline-Untersuchung sowie während der gesamten Studie für Beratungen zur Verfügung.

Die Teilnehmer entschieden meistens selbst, welche Arten von Nahrungsmittel sie ersetzen und wie sie die Kalorienreduktion umsetzen wollten, denn der Ernährungsberater gab nur Empfehlungen. Auf diese Weise waren die Teilnehmer für ihre jeweils eigene Ernährungsumstellung verantwortlich und erhielten entsprechende Informationen über die Zusammenstellung üblicher Nahrungsmittel und Portionen mit niedrigem Kaloriengehalt. Der Hauptvorteil dieser Methode lag darin, dass sich so die Wirksamkeit des geprüften Produkts, PG oder PL, untersuchen ließ, während gleichzeitig Verzerrungen aufgrund unterschiedlicher Diätbefolgung beschränkt blieben. Wir wussten aus unserem früheren Versuch in derselben geographischen Region, dass mehr als 75 % der wöchentlichen Kalorienzufuhr auf 9 Nahrungsmittelkategorien entfallen: Hauptgericht, Gebäck (zum Frühstück, während des Tages oder beides), Brot, Käse, Gemüse, Eier, Spirituosen, Fleisch und Fleischprodukte. Mit Ausnahme von Gemüse und Eiern versuchte der Ernährungsberater, die Probanden zu überzeugen, Nahrungsmittelkategorien zu reduzieren oder zu ersetzen, insbesondere solche, deren Hauptbestandteil Kohlenhydrate oder Fette sind.

In Bezug auf Änderungen am Hauptgericht bestand der Ansatz in einer Halbierung der Nudelmenge (z. B. von 100 auf 50 g) und Zubereitung des Gerichts mit der dreifachen Menge der gewohnten Gemüse (Steigerung von 20 auf 60 g gekochtes Gemüse). Auf diese Weise lässt sich das Volumen mehr oder weniger aufrechterhalten bei gleichzeitiger Verringerung des Kaloriengehalts um bis zu 40 %.

Die Verringerung des Gebäckkonsums [auch Croissants und Zwieback fallen in diese Kategorie] war schwieriger, da Gebäck zusammen mit Milch, Kaffee, Orangensaft und Konfitüre zum typisch italienischen Frühstück gehört. Es wurde empfohlen, es durch Omeletts aus einem Ei und 10 g beliebiger Konfitüre zu ersetzen. So wäre das Volumen

fast genau gleich oder sogar höher, doch die Kalorienaufnahme rund 30 % niedriger. Zur Verringerung des Käsekonsums wurden ebenfalls Omeletts als Ersatz empfohlen - mit einem Ei und 20 g beliebigem Käse. Insgesamt stieg so das Volumen der Portion an, doch wurden etwa 30 % weniger Kalorien aufgenommen. Es wurde empfohlen, weniger Spirituosen zu trinken oder Drinks mit 42 - 45 % Alkohol durch gleiche Volumina mit einem Alkoholgehalt von unter 30 % zu ersetzen (z. B. Zitronenlikör, Myrthenlikör, verschiedene Amaros, trockener oder süßer Marsala). Empfehlungen gab es auch zur Reduktion der mit Pizza aufgenommenen Kalorien, z. B. durch Entfernen der Kruste am Rand (die ein Viertel der Portion ausmacht). Eine italienische Pizza wiegt ca. 325 g und liefert ca. 880 kcal. Mit der vorgeschlagenen Maßnahme sinkt der Kaloriengehalt der Portion auf rund 660 kcal.

Darüber hinaus erhielten die Probanden eine Liste mit alternativen Rezepten, besonders für die Hauptgerichte, um die verzehrte Nudelmenge zu senken und die Menge an Hülsenfrüchten und anderem Gemüse pro Portion zu erhöhen. So konnte auch die Menge an Olivenöl und zur Mahlzeit verzehrtem Brot auf ein Minimum reduziert werden.

Mit dem FIA-Fragebogen ließ sich eine Art „diätetischer Fingerabdruck“ erstellen, der die Mengen der Nahrungsmittel aus den 25 Kategorien in Gramm als Durchschnittsportionen auswies. Daher war es sehr wichtig, dass die Probanden den FIA-Fragebogen ausfüllen und das Gewicht der einzelnen Nahrungsmittel korrekt angeben konnten, damit sich diese dann in Durchschnittsportionen pro Woche umrechnen ließen.

Vor Behandlungsbeginn wurden alle von den Probanden aufgezeichneten Daten zweimal überprüft: zunächst nach den ersten Anweisungen, so dass die Probanden sich mit dem Fragebogen vertraut machen konnten, und das zweite Mal bei der Baseline-Untersuchung. Auf der Grundlage der Mifflin-St.-Jeor-(MSJ)-Formel wurde als Aufnahmekriterium ein Schwellenwert hinsichtlich der Datenerhebungsgenauigkeit festgelegt. Nur Personen mit einem MSJ-Score  $\geq 90 \% \times 1.2$  wurden aufgenommen. Der Faktor 1,2 wurde willkürlich als Ausdruck einer minimalen Tagesaktivität gewählt. In ca. 13 % der Fälle (25 von 187) waren die von den Teilnehmern aufgezeichneten Daten ungenau, da

die errechnete Kalorienzufuhr viel niedriger war als die Menge, die gemessen an Gewicht, Geschlecht und Alter für die Aufrechterhaltung ihrer Stoffwechselrate erforderlich war.

## Körperliche Aktivität

Die körperliche Aktivität wurde mittels eines einfachen Fragebogens zur täglichen Aktivität gemessen, welche dann in MET-h pro Tag umgerechnet wurde. Eine sitzende Lebensweise ( $< 35$  MET-h/Tag) war sehr verbreitet. Die Probanden wurden angehalten, täglich einige Strecken rasch gehend zurückzulegen, wobei für die Dauer nicht mehr als eine Stunde vorgegeben war bei einer Aufteilung in vier Einzelabschnitte je nach den täglichen Aktivitäten. Angesichts dessen, dass 1 Std. langsamen Gehens 2 MET-h und 1 Std. schnellen Gehens 3,3 MET-h entspricht, machte die vorgeschlagene Steigerung der körperlichen Aktivität etwa 9 MET-h/Wo. aus. Die von den Probanden gehend verbrachte Zeit (in Stunden) wurde alle drei Monate für eine bestimmte Woche, gewöhnlich die Woche vor Überprüfung des Ernährungsverhaltens, sowie für die Woche vor Studienende angegeben. Zusätzliche körperliche Aktivität war nicht erforderlich, war jedoch, sofern vorliegend, zusammen mit der Zeit raschen Gehens anzugeben.

## Weitere Variablen

KG, Taillenumfang (TU), Blutdruck (RR, diastolisch und systolisch), Plasmalipide, Blutzucker und hochsensitives C-reaktives Protein (hs-CRP) wurden zu Studienbeginn und danach in 3-monatigen Abständen (d. h. nach 3, 6, 9 und 12 Monaten) gemessen. Die KG-Messung erfolgte morgens nach 12-stündigem nächtlichem Fasten in leichter Kleidung ohne Schuhe und nach Blasenentleerung und Stuhlgang. Falls möglich, wurde die Messung vor der Abnahme der Blutprobe zur Bestimmung der Laborwerte durchgeführt. Zum Wiegen wurde eine Waage Tecnilab 2 mit einer Genauigkeit von 50 g verwendet. Falls ein Proband an zeitweiliger Verstopfung litt, wurde die KG-Messung verschoben, bis das Problem durch erhöhte Wasserzufuhr behoben war. Der TU wurde auf Nabelhöhe von zwei verschiedenen Prüfarzten gemessen und das Mittel der beiden Werte eingetragen. Der RR wurde mit einem automatischen digitalen Blutdruckmessgerät A&D UA-851 an beiden Armen gemessen, nachdem der Proband  $\geq 10$  min sitzend verbracht hatte; als Wert wurde das

Mittel der beiden Messungen eingetragen.

Plasmaproben zur Bestimmung von Blutzucker, hs-CRP und Gesamt- LDL und HDL-Cholesterin wurden nach einer nächtlichen Nüchternperiode von 12 Stunden und unmittelbar nach der KG-Messung genommen. Die abgenommene Blutmenge betrug 15 ml und wurde in drei gleiche Teile zu je 5 ml aufgeteilt. Alle für die Auswertung vorbereiteten Proben wurden bis zur Auswertung bei 4°C aufbewahrt. Die Labortests wurden mit dem Analysegerät Beckman Coulter AU 500 durchgeführt.

### **Verfahren: Behandlungsregime und Dosierungsschema**

Zur Anwendung kamen die folgenden Produkte: PG (formoline L112; hergestellt von Certmedica International GmbH); die damit behandelte Gruppe wurde als PG-Gruppe bezeichnet. Die andere Gruppe (die PL-Gruppe) erhielt Placebo, das aus mit jenen der PG-Gruppe identischen Tabletten aus den Hilfsstoffen und Gummi arabicum bestand. Jeder Patient nahm zu den beiden Tagesmahlzeiten mit dem höchsten Fettgehalt jeweils 2 Tabletten, d.h. 4 Tabletten täglich mit 400 mg PG L112 bzw. in der PL-Gruppe 400 mg Placebo. Patienten, die andere Therapien mit lipophilen Medikamenten bekamen, wurden angehalten, diese in einem zeitlichen Abstand von  $\geq 2$  h zu nehmen.

Die vom Hersteller zur Verfügung gestellten Studienmedikationen wurden in identischen Blisterpackungen geliefert. Von einem unabhängigen, zertifizierten Dienstleister wurden die Blisterpackungen mit einem doppelten Etikett mit dem Randomisierungscode versehen. Bei Aufnahme in die Studie klebte der Prüfarzt eines der Etiketten auf den Prüfbogen des jeweiligen Probanden.

Die Behandlung begann unmittelbar nach der Aufnahme in die Studie. Die Teilnehmer erhielten 3 Packungen mit jeweils 48 Tabletten, d. h. eine für dreimal 12 Behandlungstage ausreichende Menge. Am Ende eines jeden Monats sollten sie weitere Tabletten abholen. Alle Teilnehmer wurden darauf hingewiesen, dass sie die Teilnahme an der Studie jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne jegliche negative Konsequenzen beenden konnten. Unerwünschte Ereignisse oder Reaktionen sollten bei jedem Untersuchungstermin mitgeteilt werden, und alle Bemerkungen der Probanden wurden registriert. Nach Einschluss in die Studie wurden nach 3, 6, 9 und 12 Monaten insgesamt vier Unter-

suchungen durchgeführt; der FIA-Fragebogen war bei Studienbeginn und nach 3, 6 und 9 Monaten auszufüllen.

### **Stichprobengröße**

Die Größe der Stichprobe wurde auf der Grundlage der Änderungen der hs-CRP-Konzentrationen in der PL- und PG-Gruppe festgelegt, nicht auf der Grundlage der KG-Änderungen. Die Messungen wurden bei Studienbeginn und nach 3, 6, 9 und 12 Monaten vorgenommen. Wir gingen von einer Autokorrelation der Kovarianz von 0,7, einem Unterschied von  $\geq 20$  % zwischen den beiden Gruppen und einem Unterschied von  $\geq 15$  % während der Beobachtungsperiode aus. In der Studie sollte auch ein Interaktionseffekt in der gleichen Größenordnung wie der „Faktor Zeit“ festgestellt werden. Dazu wurde der nach Greenhouse-Geisser korrigierte F-Test verwendet.

Bei Annahme eines Baselinewertes für hs-CRP von 5 mit einer SD von 0,12 und einer Teststärke von 95 % erhält man einen signifikanten Wert für  $\alpha$  von 0,05 bei Rekrutierung von 50 Probanden pro Behandlungsgruppe. Bei einer Dropoutrate von 25 % betrüge die Teststärke bei 40 Probanden  $\geq 80$  %.

### **Randomisierung**

Die Randomisierungsliste wurde vor dem Beginn der Rekrutierung mittels der JMP-Software (SAS-Institut) erstellt und zur Endverpackung der Proben direkt zu einem zertifizierten Logistikunternehmen für klinische Studien geschickt. Die beiden Produkte wurden aufeinanderfolgenden Probanden in der Reihenfolge ihrer Rekrutierung zugeordnet. Es wurde keine Randomisierungsnummer ausgelassen. Sobald eine Randomisierungsnummer vergeben war, konnte sie nicht erneut einem Probanden zugeordnet werden, selbst wenn die betreffende Person nicht an der Studie teilnehmen konnte. Die Teilnehmer wussten nicht, zu welcher Gruppe sie gehörten. Die Behandlungsgruppen waren auch in Bezug auf die folgenden Personen oder Personengruppen verblindet: Prüfarzte, Personal (Ernährungsberater und technisches Personal), Labormitarbeiter, Auftraggeber und Biostatistiker.

### **Compliance**

Die Einhaltung der Ernährungsvorgaben wurde mittels eines FIA-Fragebogens ermittelt, und jeden Monat wurde die Behandlung durch Abzählen der übrig gebliebenen Tabletten überprüft. Zur Bestim-

mung der körperlichen Aktivität dienten die Angaben der Probanden über die Anzahl der Stunden, die sie in der Prüfwoche (der Woche vor der FIA-Erhebung) mit raschem Gehen verbracht hatten.

## Statistische Verfahren

Zu den Verfahren gehörte eine mixed ANOVA (Split-Plot-Design oder ANOVA mit Innersubjektfaktor und Zwischensubjektfaktor). Der Zwischensubjektfaktor war der Vergleich zwischen den beiden Gruppen (PL und PG), während der Innersubjektfaktor die 4 oder 5 Untersuchungen waren (Baseline und 3, 6, 9 und 12 Mo.). Das Verfahren war nicht nur in methodologischer Hinsicht korrekt (gleichzeitige Datenanalyse für jede Variable), sondern lieferte auch detaillierte Informationen und führte zu einer signifikanten Reduktion der unkontrollierten Variabilität der Antworten, was sich in größerer Sensitivität bzw. Trennschärfe der Auswertung selbst äußerte. Die Bestimmung von Unterschieden zwischen Studienbeginn und 12 Monaten sowie zwischen den Produkten wurde mit dem Tukey-Test vorgenommen. Zwischen hs-CRP und den Hauptbestandteilen der Nahrungsmittel (Eiweiß, Kohlenhydrate, Fette, Zucker) wurden Korrelationskoeffizienten berechnet. Für die Variable hs-CRP wurde mittels eines Modells der multiplen linearen Regression oder einem Standardmodell kleinster Quadrate eine Untersuchung auf hs-CRP-basierte Prädiktoren durchgeführt.

Andere aus den Modellen ableitbare Informationen wurden durch graphische Abschätzung ermittelt, und zur Untersuchung des Ansprechens diente ein Prediction Profiler. Diese Optionen wurden gewählt, weil verschiedene Effekte auf der Grundlage nur weniger Beobachtungen analysiert wurden und das Ziel im Aufdecken einer starken Wirkung und nicht in der Prüfung auf Signifikanz bestand. Für Frequenzanalysen wurde der  $\chi^2$ - oder Fishers  $\chi^2$ -Test eingesetzt.

## Ergebnisse

Insgesamt bestand die Kohorte der Teilnehmer aus 187 Fällen, von denen 87 aus den folgenden Gründen ausgeschlossen wurden: 62 wegen eines BMI außerhalb des in den Einschlusskriterien festgelegten Bereichs und 25, weil sie laut ihren Antworten im FIA-Fragebogen weniger als 85 % der Kalorienmenge aufnahmen, die sich aus der MSJ-Formel ergab.

Von den 100 aufgenommenen Probanden schieden nur 3 aus (2 in der PL- und 1 in der PG-Gruppe), wobei der Grund jeweils Wegzug aus der Region war. Insgesamt beendeten 97 Probanden die Studie: 50 Männer und 47 Frauen (s. **Abb. 1**).

Die allgemeinen Eigenschaften der Probanden finden sich in **Tabelle 1**. Zwischen den Gruppen bestanden keine Unterschiede in Bezug auf Altersverteilung ( $\chi^2 = 0,2240$ ), Hypertonie ( $\chi^2 = 0,749$ ), Rauchen ( $\chi^2 = 0,7666$ ), Bildung ( $\chi^2 = 0,749$ ) oder körperliche Aktivität ( $\chi^2 = 1,000$ ).

Die Behandlungen wurden gut vertragen, und es wurden keine Klagen wegen Nebenwirkungen geäußert, mit Ausnahme einiger Fälle von Verstopfung, die gleichmäßig auf die beiden Gruppen verteilt waren. Das Problem wurde behoben, indem die Patienten zu einer Erhöhung der Flüssigkeitszufuhr angehalten wurden.

Die Gesamtaufnahme an Kalorien und die Hauptkomponenten der Nahrungsmittelkategorien wurden in der Baseline-Untersuchung und nach 3, 6 und 9 Monaten bestimmt. Da bei den einzelnen Zwischenuntersuchungen keine substanziellen Änderungen der Daten eintraten, sind in **Tabelle 2** lediglich die Durchschnittswerte der 3 Untersuchungen (Durchschnitt über 12 Monate) angegeben.

Die Abnahme der Kalorienaufnahme pro Woche war in beiden Gruppen fast gleich und lag bei etwas über 10 %. Dies entsprach dem Zielwert der Diät. Der durchschnittliche Rückgang in Kalorien pro Woche betrug 1667 kcal in der PG- und 1688 kcal in der PL-Gruppe. Er beruhte weitgehend auf der Senkung der Kohlenhydratzufuhr (Abnahme um >860 kcal/Wo. sowohl in der PG- als auch in der PL-Gruppe), gefolgt von Rückgängen bei Fetten, Alkohol und Eiweiß, für welche in den beiden Gruppen Rückgänge von 240 bis 300 kcal/Wo. ermittelt wurden. Die Änderung der Hauptnahrungsbestandteile war innerhalb der beiden Gruppen signifikant ( $P < 0,05$ ) und für beide Gruppen sehr ähnlich ( $P > 0,05$ ). Die Abnahme des Eiweißkonsums war in den beiden Gruppen fast identisch (49 g/Wo. in der PG- und 50 g/Wo. in der PL-Gruppe) und entsprach Reduktionen um 7,5 % bzw. 7,8 %.

Die Rückgänge beim Kohlenhydrat- und Alkoholkonsum waren prozentual am größten: Die Kohlenhydrataufnahme sank in der PG- und der PL-Gruppe um 221 bzw. 215 g/Wo., die Alkoholaufnahme um 43

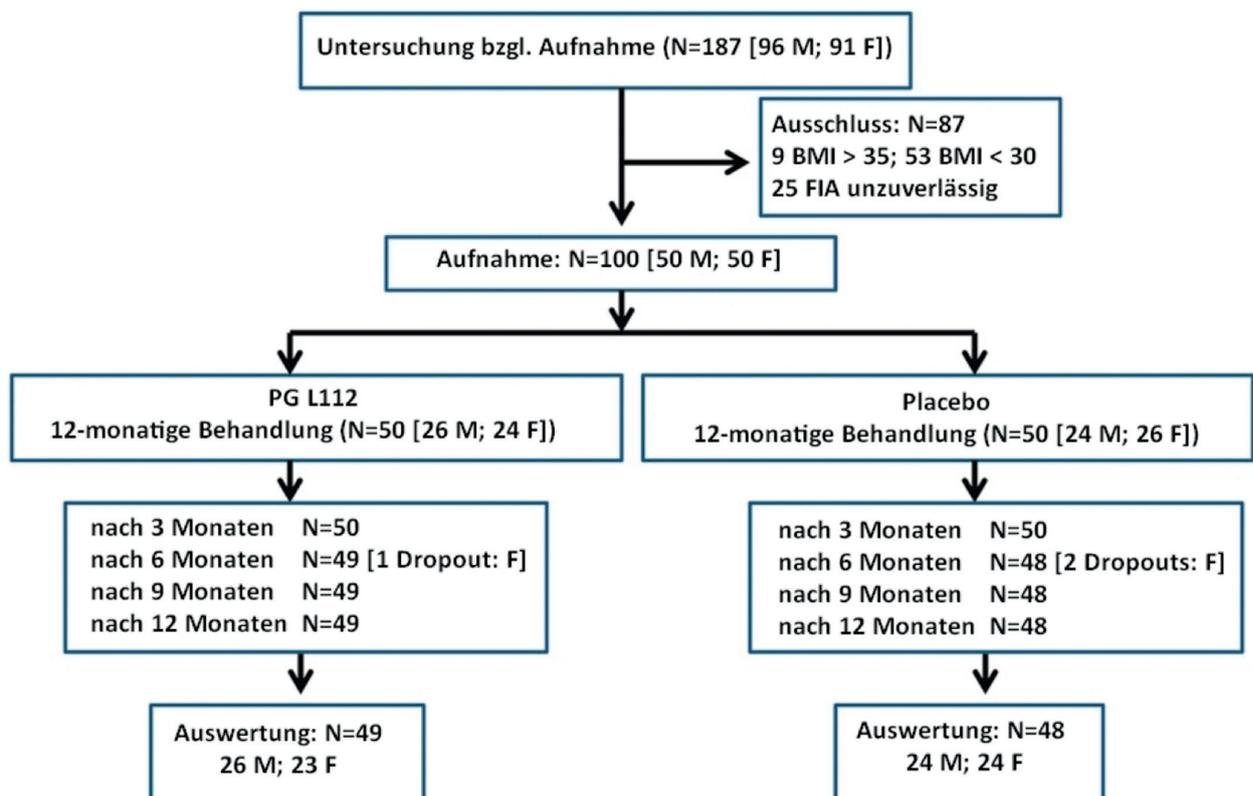
bzw. 37 g/Wo. In beiden Fällen war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nicht signifikant ( $P > 0,05$ ).

Der Wassergehalt der Nahrung sank um 499 ml in der PG-Gruppe und um 586 ml in der PL-Gruppe, doch auch hier war der Unterschied zwischen den Behandlungen nicht signifikant ( $P > 0,05$ ). Olivenöl extra vergine wurde gesondert betrachtet, doch war bei Behandlungsbeginn der Unterschied für beide Gruppen nicht signifikant ( $P > 0,05$ ). In Kalorien gemessen, stieg der Konsum von Olivenöl extra vergine während der Studie in beiden Gruppen leicht an, wobei wiederum keine Signifikanz erreicht wurde ( $P > 0,05$ ). Die Abnahme der Fettaufnahme zeigte in der PL-Gruppe größere Konsistenz als in der PG-Gruppe (33 bzw. 27 g/Wo.), was aus dem Rückgang bei Käse, Fleischprodukten und Milch resultierte (s. **Tabelle 3**), doch waren die Unterschiede nicht signifikant ( $P > 0,05$ ). Die Aufnahme von Nahrungsfasern (Ballaststoffen) ging ebenfalls in beiden Gruppen zurück. Jedoch wurde dies in der PG-Gruppe durch die Zufuhr von 11,2 g PG/Wo. kompensiert, denn bei PG handelt es sich um einen mehrfach positiv geladenen Faserstoff.

In Tabelle 3 ist die Zahl der Portionen vor und während der Behandlung angegeben.

Der „diätetische Fingerabdruck“ der beiden Gruppen war nicht identisch, doch können bei Betrachtung der gesamten Nahrungszusammensetzung die Unterschiede als marginal bzw. im Rahmen der normalen Variabilität liegend angesehen werden. Für die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen wurde keine Signifikanz nachgewiesen ( $P > 0,05$ ).

Trotz gewissen prozentualen Veränderungen war für 8 der 25 Nahrungsmittelkategorien in beiden Gruppen keine Signifikanz der Änderung nachzuweisen ( $P > 0,05$ ): Schokolade, Trockenfrüchte, Hülsenfrüchte, Fleisch, Fisch, Joghurt, Getränke und Pommes frites. Für manche Nahrungsmittelkategorien (Wein und Bier) war ein stärkerer Rückgang in der PL-Gruppe, für andere, nämlich Kuchen, Speiseeis, Mozzarella und Früchte, eine größere Abnahme in der PG-Gruppe festzustellen. Für all diese Nahrungsmittelkategorien bestand jedoch keine Signifikanz ( $P > 0,05$ ) zwischen den Behandlungsgruppen.



**Abb. 1** Patientenrekrutierung für die monozentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte klinische PG-L112-Studie bei übergewichtigen und adipösen Patienten. FIA = Bestimmung der Nahrungsaufnahme, PG = Polyglucosamin.

**Tabelle 1** Allgemeine Eigenschaften der Probanden, die eine PG- oder PL-Behandlung erhielten<sup>1</sup>

Behandlung	Probanden, n	Alter, Jahre	KG, kg	Größe, m	Hypertonie, n	Raucher, n	Grad <sup>2</sup> , n	Körperl. Aktivität <35 MET-h/Tag, n
PG	49	47,0 ± 7,75	95,3 ± 6,69	1,68 ± 0,06	8	12	19	16
PL	48	46,4 ± 4,42	95,0 ± 8,27	1,67 ± 0,09	9	14	17	17
PG (M)	26	46,5 ± 7,59	100,3 ± 3,99	1,72 ± 0,03	8	10	10	8
PG (F)	23	47,6 ± 8,07	89,3 ± 3,62	1,63 ± 0,04	0	2	9	8
PL (M)	24	46,9 ± 8,39	101,5 ± 3,66	1,74 ± 0,04	9	11	9	7
PL (F)	24	45,9 ± 10,51	89,6 ± 6,78	1,61 ± 0,06	0	3	8	10

<sup>1</sup> Sofern nicht anders angegeben, handelt es sich um Mittelwerte ± SD. KG = Körpergewicht, MET-h = metabolisches Äquivalent (Stunde), PG = Polyglucosamin, PL = Placebo

<sup>2</sup> Bachelor oder Universitätsabschluss

Rund 75 % der Kalorienreduktion entfielen in beiden Gruppen auf sechs Nahrungsmittelkategorien: Brot, Pizza, Hauptgericht, Käse, Gebäck und Spirituosen. Zwar kam es auch bezüglich der Aufnahme von Nahrungsmitteln aus anderen Kategorien (Zucker, Milch, Fleischprodukte, Wein, Getränke und Kuchen) zu einem signifikanten Rückgang, doch waren die Auswirkungen auf die wöchentliche Gesamtmenge an Kalorien hier viel geringer. In zwei Kategorien - Gemüse und Eier - war ein leichter, aber signifikanter Anstieg zu verzeichnen ( $P < 0,05$ ). In Bezug auf Gemüse wurde der Vorschlag, den Konsum von Nudeln zugunsten eines höheren Gemüseanteils im Essen zu verringern, von vielen Probanden umgesetzt. Was Eier betrifft, so stieß die Idee, Omeletts zu machen, ebenfalls in vielen Fällen auf Interesse und stand gleichzeitig im Einklang mit der Reduktion von Kohlenhydraten (beim Frühstück) und Käse (während der Hauptmahlzeiten).

Die Werte der Hauptvariablen änderten sich in beiden Gruppen. In der PG-Gruppe war diese Veränderung jedoch signifikant größer (s. Tabelle 4). Tabelle 4 enthält auch Daten zur körperlichen Aktivität in MET-h pro Tag (Mittelwerte).

Der Rückgang des KG betrug in der PG-Gruppe 12,1 kg (-12,7 %) und in der PL-Gruppe 8,0 kg (-8,4 %) ( $P < 0,05$ ). Auch sank in der PG-Gruppe das KG schneller ( $P < 0,05$ ), denn in den ersten 6 Mona-

ten stand einem Gewichtsverlust von 8,9 kg in dieser Gruppe ein Verlust von 5,6 kg in der PL-Gruppe gegenüber. In der zweiten Hälfte der Studie (Monate 6 bis 12) war die Abnahme in beiden Gruppen weniger markant (3,2 kg unter PG und 2,4 kg unter PL), doch war auch in diesem Abschnitt der KG-Rückgang in der PG-Gruppe signifikant größer ( $P < 0,05$ , Tukey-Test). Lediglich 17 % (8 von 49) der Patienten in der PL-Gruppe hatten nach 3 Monaten eine KG-Reduktion von 5 % erreicht, während dies in der PG-Gruppe bei 55 % (27 von 49) der Fall war; der Unterschied war signifikant ( $\chi^2 = 16,04$ ,  $P < 0,0001$ ). Nach 6 Monaten hatten 67 % bzw. 98 % diesen Wert erreicht ( $\chi^2 = 16,43$ ,  $P < 0,0001$ ).

Die Abnahme des BMI verlief ähnlich wie der KG-Rückgang und war für beide Behandlungen signifikant ( $P < 0,05$ ). In den ersten 6 Monaten betrug die Abnahme des BMI in der PG-Gruppe -3 und setzte sich mit langsamerer Geschwindigkeit fort, um nach 12 Monaten -4,3 zu erreichen. In der PL-Gruppe war die BMI-Reduktion signifikant geringer ( $P < 0,05$ ) und wies eine flachere Kurve auf, die nach 12 Monaten einen Rückgang von nur -2,8 anzeigte.

Die Veränderung des TU erreichte -13,3 cm in der PG-Gruppe und -10,2 cm in der PL-Gruppe ( $P < 0,05$ ). In beiden Fällen wurde der stärkste Rückgang in den ersten 6 Monaten verzeichnet.

**Tabelle 2** Aufnahme der Hauptnahrungsbestandteile in der Woche vor Beginn der Behandlung und während der einjährigen Behandlung in der PG- und der PL-Gruppe<sup>1</sup>

Variable	Baseline		Kombinierte Werte für 3, 6 und 9 Monate		Veränderung gegenüber Studienbeginn, %	
	PG	PL	PG	PL	PG	PL
Gesamtenergie, kcal	16359 ± 1813,3	16277 ± 1984,4	14663 ± 1605,4	14658 ± 1758,6	-10,2 <sup>2</sup>	-10,5 <sup>2</sup>
Wasser, ml	7052 ± 959,2	7165 ± 1042,7	6563 ± 748,3	6579 ± 1046,6	-6,2 <sup>2</sup>	-8,2 <sup>2</sup>
Eiweiß, g	650 ± 78,3	643 ± 73,1	601 ± 66,7	593 ± 66,7	-7,5 <sup>2</sup>	-7,8 <sup>2</sup>
Fette <sup>3</sup> , g	609 ± 79,4	602 ± 68,1	582 ± 74,8	570 ± 71,7	-6,1 <sup>2</sup>	-5,3 <sup>2</sup>
Kohlenhydrate, g	1836 ± 195,0	1825 ± 228,3	1615 ± 193,6	1610 ± 216,4	-11,5 <sup>2</sup>	-11,8 <sup>2</sup>
Ballaststoffe, g	131 ± 16,2	130 ± 15,5	135 ± 4,6	124 ± 15,9	+3,1 <sup>2,4</sup>	-4,6 <sup>2</sup>
Alkohol, g	149 ± 82,5	150 ± 88,2	106 ± 75,6	113 ± 82,9	-28,9 <sup>2</sup>	-24,7 <sup>2</sup>
OEV, g	352 ± 42,7	347 ± 47,8	343 ± 46,8	340 ± 47,8	-2,6	-2,0
Proz. Anteil am Gesamtenergiekonsum						
Kohlenhydrate	44,8 ± 3,34	44,7 ± 3,40	43,5 ± 3,50	43,8 ± 3,30	-1,8	-2,0
Fette	33,7 ± 3,22	33,4 ± 2,43	35,2 ± 2,21	34,9 ± 2,66	+3,1	+4,5
Eiweiß	16,2 ± 2,75	15,8 ± 1,18	16,2 ± 1,59	16,3 ± 2,09	0	+2,8
Alkohol	6,3 ± 3,26	6,2 ± 3,33	4,9 ± 3,10	5,2 ± 3,60	-20,6 <sup>2</sup>	-16,1 <sup>2</sup>
OEV	19,5 ± 2,75	19,6 ± 2,96	21,1 ± 2,74	21,0 ± 2,47	+8,2	+7,1

<sup>1</sup> Sofern nicht anders angegeben, handelt es sich um Mittelwerte ± SD. N = 49 (PG-Gruppe) N = 48 (PL-Gruppe), OEV = Olivenöl extra vergine; PG = Polyglucosamin, PL = Placebo

<sup>2</sup> Unterschied zwischen Baseline und 12 Monaten, P < 0,05 (Tukey-Test)

<sup>3</sup> Einschl. OEV

<sup>4</sup> Unterschied gegenüber PL, P < 0,05 (Tukey-Test)

**Tabelle 3** Zahl der Portionen in der PG- und PL-Gruppe zu Studienbeginn (Baseline) und während der einjährigen Diätintervention<sup>1</sup>

Nahrungsmittelkategorie	Baseline		Kombinierte Werte für 3, 6 und 9 Monate		Veränderung gegenüber Studienbeginn, %	
	PG	PL	PG	PL	PG	PL
Zucker <sup>2</sup>	6,3 ± 2,08	6,4 ± 2,61	4,9 ± 2,51	5,4 ± 2,92	-25 <sup>3</sup>	-23 <sup>3</sup>
Schokolade	1,6 ± 1,48	1,7 ± 1,44	1,6 ± 1,32	1,8 ± 1,43	-8	+1
Milch	5,5 ± 1,86	5,3 ± 1,99	4,9 ± 2,00	4,6 ± 2,31	-8	-16 <sup>3</sup>
Gebäck	5,1 ± 1,76	5,0 ± 2,01	4,6 ± 1,76	4,5 ± 1,43	-11 <sup>3</sup>	10 <sup>3</sup>
Brot	11,8 ± 2,69	11,9 ± 2,62	9,5 ± 2,18	9,7 ± 2,69	-19 <sup>3</sup>	-18 <sup>3</sup>
Hauptgericht <sup>4</sup>	9,0 ± 1,52	8,9 ± 1,85	8,4 ± 1,34	8,4 ± 1,72	-7 <sup>3</sup>	-4
Pizza	1,0 ± 0,89	1,0 ± 0,80	0,8 ± 0,71	0,7 ± 0,67	-29	-18
Gemüse <sup>5</sup>	5,4 ± 1,51	5,4 ± 1,68	5,8 ± 1,57	5,8 ± 1,62	+10 <sup>3</sup>	+11 <sup>3</sup>
Obst	11,2 ± 3,34	11,2 ± 3,26	10,0 ± 3,12	11,4 ± 3,03	-11 <sup>3</sup>	+3
Trockenobst	1,4 ± 0,98	1,2 ± 0,91	1,4 ± 1,06	1,1 ± 0,97	-1	-13
Hülsenfrüchte	1,9 ± 1,03	1,8 ± 0,82	2,0 ± 0,99	1,7 ± 0,94	-5	+4
Fleisch	3,1 ± 1,04	2,9 ± 0,95	3,3 ± 0,96	3,0 ± 0,96	+2	+5
Fleischprodukte <sup>6</sup>	4,1 ± 2,06	4,2 ± 1,56	3,7 ± 1,81	3,8 ± 1,32	-6	-11 <sup>3</sup>
Fisch	1,6 ± 1,02	1,7 ± 0,78	1,6 ± 0,95	1,7 ± 0,76	-5	-6
Käse	4,9 ± 1,66	4,9 ± 1,92	3,6 ± 1,43	3,9 ± 1,68	-26 <sup>3</sup>	-22 <sup>3</sup>
Mozzarella	1,5 ± 1,36	1,4 ± 1,35	1,2 ± 1,19	1,2 ± 1,32	-19 <sup>3</sup>	-11
Joghurt	3,1 ± 3,43	3,4 ± 3,49	3,2 ± 3,02	3,0 ± 3,05	+2	-13
Wein	7,5 ± 5,09	8,4 ± 5,44	6,6 ± 4,50	7,0 ± 5,01	-13	-16 <sup>3</sup>
Bier	1,2 ± 1,89	1,2 ± 1,89	1,0 ± 1,52	0,8 ± 1,54	-14	-48 <sup>3</sup>
Spirituosen	3,3 ± 3,03	3,1 ± 3,28	1,6 ± 2,29	1,10 ± 2,55	-52 <sup>3</sup>	-65 <sup>3</sup>
Getränke	1,6 ± 2,27	1,7 ± 2,82	1,3 ± 1,71	1,1 ± 1,71	-18	-34
Speiseeis	1,3 ± 1,43	1,3 ± 1,67	1,1 ± 1,18	0,7 ± 1,22	-47 <sup>3</sup>	-17
Eier <sup>7</sup>	2,2 ± 1,95	1,8 ± 2,03	2,8 ± 1,85	2,8 ± 1,90	+30 <sup>3</sup>	+58 <sup>3</sup>
Pommes frites	0,4 ± 0,73	0,50 ± 0,85	0,4 ± 0,75	0,5 ± 0,84	0	0
Kuchen	1,8 ± 1,59	1,8 ± 1,57	1,3 ± 1,31	1,6 ± 1,46	-29 <sup>3</sup>	-11

<sup>1</sup> Sofern nicht anders angegeben, handelt es sich um Mittelwerte  $\pm$  SD. N = 49 (PG-Gruppe) N = 48 (PL-Gruppe), PG = Polyglucosamin, PL = Placebo

<sup>2</sup> Einschl. Süßigkeiten

<sup>3</sup> Unterschied zwischen Baseline und 12 Monaten,  $P < 0,05$  (Tukey-Test)

<sup>4</sup> Bezieht sich auf komplette Mahlzeiten (einschließlich gekochtem Gemüse/Hülsenfrüchten, Fleisch, Öl/Butter, Käse als Zugabe zu Nudel- oder Reisgerichten, Polenta, Gnocchi und Tortellini)

<sup>5</sup> Einschl. Öldressing

<sup>6</sup> Einschl. Hamburger, Cheeseburger und Big Burger; Letztere enthalten mehr Fleisch und Käse

<sup>7</sup> Einschl. Omeletts und Mayonnaise

Die Sekundärvariablen zeigten ebenfalls eine zunehmende Verbesserung, und auch hier waren die Ergebnisse bei den PG-behandelten Probanden besser als in der PL-Gruppe (s. Tabelle 5). Die körperliche Aktivität stieg in beiden Gruppen um 1,5 MET-h/Tag.

In beiden Behandlungsgruppen kam es bei allen Variablen zu einer Verbesserung ( $P < 0,05$ , Tukey-Test), ausgenommen HDL-Cholesterin, wo nur in der PG-Gruppe eine signifikante Zunahme eintrat. Gegenüber den mit PL behandelten Probanden wurden in der PG-Gruppe signifikant bessere Ergebnisse für Gesamtcholesterin und hs-CRP ab dem dritten Monat, für Triglyceride ab dem sechsten Monat und für LDL-Cholesterin ab dem neunten Monat erreicht ( $P < 0,05$ ).

Die systolischen und diastolischen Blutdruckwerte gingen in der PL-Gruppe signifikant zurück (-5,1 % bzw. -5,8 %;  $P < 0,05$ , Tukey-Test). Obwohl die Reduktion in der PG-Gruppe sogar -7,8 % bzw. -8,8 % betrug, wurde zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied festgestellt ( $P > 0,05$ , Tukey-Test).

Hinsichtlich der Plasmalipide wirkten sich beide Therapien am stärksten auf die Triglyceridkonzentrationen aus: -12,2 % in der PL-Gruppe und -17,3 % in der PG-Gruppe. Zwischen den beiden Behandlungen wurde kein signifikanter Unterschied

festgestellt.

Die Mittelwerte von hs-CRP lagen zu Studienbeginn in beiden Gruppen bei nahe 5 mg/l und befanden sich am Ende der einjährigen Therapie innerhalb des normalen Bereichs (2,9 mg/l in der PL-Gruppe und 2,1 mg/l in der PG-Gruppe). Allerdings zeigten in der PL-Gruppe nur 13 von 47 Probanden Werte im Normbereich, verglichen mit 48 von 49 PG-behandelten Probanden ( $\chi^2 = 17,82$ ,  $P < 0,001$ ). Dieser Aspekt wurde durch Fokussierung auf hs-CRP als Hauptvariable genauer untersucht, wobei zunächst die Baseline-Daten betrachtet und danach die Daten der beiden Gruppen gepoolt wurden. Es fand sich eine gute Korrelation zwischen hs-CRP und der Gesamtkalorienaufnahme ( $r^2 = 0,48$ ,  $P < 0,0001$ ); die anschließende Untersuchung einzelner Nahrungsbestandteile zeigte, dass zu Eiweiß und Kohlenhydraten keine Korrelation bestand, während Fette sich als sehr stark korreliert erwiesen ( $r^2 = 0,685$ ,  $P < 0,0001$ ). OEV wurde gesondert von den anderen Fetten untersucht und zeigte keine signifikante Korrelation ( $r^2 = 0,05$ ,  $P > 0,05$ ).

Verschiedene Korrelationswerte wurden für PG- und PL-Gruppe gesondert betrachtet. In der PG-Gruppe zeigte keine der Variablen eine Korrelation mit hs-CRP. Für die PL-Gruppe wurde dagegen für die Fette - mit Ausnahme von OEV - erneut eine direkte Korrelation festgestellt.

## Diskussion

Eine Stärke dieser Studie ist die Kontrolle der Nahrungszusammensetzung, doch gleichzeitig ist dies auch ihr Schwachpunkt, denn es wurden nur solche Personen ausgewählt, die auch fähig waren, die Anweisungen zum Ausfüllen des ziemlich komplexen FIA-Fragebogens zu verstehen. Um zuverlässige Informationen bezüglich der mit PG erzielbaren Ergebnisse zu erhalten, waren wir der Ansicht, dass wir bei der Probandenrekrutierung selektiv vorgehen müssten, um eine hohe Dro-

poutzahl zu vermeiden, wie sie bei dieser Art von Langzeitstudien häufig ist. Mit derartigen Studien vertraute Forscher wissen, wie schwer es den Teilnehmern fällt, eine Diät über lange Zeit einzuhalten. Im Lichte dieser Gegebenheiten wurde Compliance mit den Ernährungsvorgaben als ein fundamentaler Aspekt betrachtet.

Es gibt viele Verzehrshäufigkeitsfragebögen (FFQs) (16 - 20), die für die Studie hätten angepasst werden können. Wir wählten jedoch einen FIA-Bogen, da die Prüfärzte mit dieser Art Datenerhebung besser vertraut waren (16, 21, 22).

**Tabelle 4** Primärvariablen und körperliche Aktivität zu verschiedenen Zeitpunkten während der 12-monatigen Behandlung mit PG oder PL<sup>1</sup>

Zeitpunkt und Behandlungsgruppe	KG		TU		BMI		Körperliche Aktivität	
	kg	Änderung ggü. Baseline, %	cm	Änderung ggü. Baseline, %	kg/m <sup>2</sup>	Änderung ggü. Baseline, %	MET-h/d	Änderung ggü. Baseline, %
Baseline								
PG	95,2 ± 6,73	-	115,1 ± 8,65	-	33,9 ± 1,03	-	35,4 ± 1,12	-
PL	95,5 ± 8,07	-	115,2 ± 8,71	-	34,1 ± 1,03	-	35,0 ± 0,83	-
3 Mo.								
PG	90,5 ± 6,59	-4,9 <sup>2</sup>	106,7 ± 7,11	-7,3 <sup>2</sup>	32,2 ± 1,01	-5,0 <sup>2</sup>	36,9 ± 1,22	+4,2 <sup>2</sup>
PL	91,6 ± 7,37	-4,1 <sup>2</sup>	109,4 ± 6,84	-5,0 <sup>2</sup>	32,7 ± 1,07	-4,1 <sup>2</sup>	36,6 ± 1,09	+4,6 <sup>2</sup>
6 Mo.								
PG	86,3 ± 6,52	-9,3 <sup>2,3</sup>	104,8 ± 7,70	-8,9 <sup>2,3</sup>	30,8 ± 1,05	-9,1 <sup>2,3</sup>	36,9 ± 1,32	+4,2 <sup>2</sup>
PL	89,9 ± 7,06	-5,9 <sup>2</sup>	107,9 ± 6,54	-6,3 <sup>2</sup>	32,1 ± 1,14	-5,8 <sup>2</sup>	36,5 ± 1,15	+4,3 <sup>2</sup>
9 Mo.								
PG	84,1 ± 6,49	-11,6 <sup>2,3</sup>	103,0 ± 8,09	-10,5 <sup>2,3</sup>	30,0 ± 1,08	-11,5 <sup>2,3</sup>	36,9 ± 1,26	+4,2 <sup>2</sup>
PL	88,5 ± 7,04	-7,3 <sup>2</sup>	106,1 ± 6,70	-7,9 <sup>2</sup>	31,6 ± 1,15	-7,3 <sup>2</sup>	36,5 ± 1,15	+4,3 <sup>2</sup>
12 Mo								
PG	83,1 ± 6,27	-12,7 <sup>2,3</sup>	101,8 ± 7,89	-11,6 <sup>2,3</sup>	29,6 ± 1,06	-12,7 <sup>2,3</sup>	36,9 ± 1,26	+4,2 <sup>2</sup>
PL	87,5 ± 6,94	-7,8 <sup>2</sup>	105,0 ± 7,02	-8,8 <sup>2</sup>	31,3 ± 1,23	-8,2 <sup>2</sup>	36,5 ± 1,15	+4,3 <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Sofern nicht anders angegeben, handelt es sich um Mittelwerte ± SD. N = 49 (PG-Gruppe) N = 48 (PL-Gruppe), KG = Körpergewicht, MET-h = metabolisches Äquivalent (Stunde), PG = Polyglucosamin, PL = Placebo, TU = Taillenumfang

<sup>2</sup> Unterschied zwischen Baseline und 12 Monaten, P < 0,05 (Tukey-Test)

<sup>3</sup> Unterschied gegenüber PL, P < 0,05 (Tukey-Test)

**Tabelle 5** Veränderungen der Sekundärvariablen zu verschiedenen Zeitpunkten während der 12-monatigen Behandlung mit PG oder PL<sup>1</sup>

Variable und Behandlungsgruppe	Baseline	3 Mo.		6 Mo.		9 Mo.		12 Mo.	
		Werte	Änderung ggü. Baseline, %						
RRd, mm Hg									
PG	75 ± 5,9	72 ± 5,4	-4,0	72 ± 4,5	-4,0	70 ± 4,2	-7,7 <sup>2</sup>	68 ± 3,9	-8,8 <sup>2</sup>
PL	75 ± 7,1	74 ± 6,4	-1,3	74 ± 6,4	-4,0	71 ± 4,8	-5,3	71 ± 4,0	-5,8 <sup>2</sup>
RRs, mm Hg									
PG	139 ± 10,2	134 ± 3,7	-6,6	132 ± 6,6	-5,0	128 ± 5,7	-7,9	128 ± 4,9	-7,8 <sup>2</sup>
PL	137 ± 10,1	134 ± 8,8	-3,6	132 ± 5,2	-5,0	130 ± 4,5	-5,1	130 ± 4,0	-5,1 <sup>2</sup>
TC, mg/l									
PG	197 ± 10,2	187 ± 7,9	-5,0 <sup>2,3</sup>	184 ± 8,1	-6,6 <sup>2,3</sup>	179 ± 8,4	-9,1 <sup>2,3</sup>	174 ± 7,6	-9,6 <sup>2,3</sup>
PL	199 ± 14,7	196 ± 13,6	-1,5	194 ± 12,1	-2,5	192 ± 11,1	-3,5 <sup>2</sup>	190 ± 11,4	-4,6 <sup>2</sup>
LDL-C, mg/l									
PG	110 ± 15,1	104 ± 12,2	-5,4 <sup>2</sup>	101 ± 11,1	-8,8 <sup>2</sup>	96 ± 11,2	-12,7 <sup>2,3</sup>	93 ± 12,6	-12,9 <sup>2,3</sup>
PL	112 ± 18,5	109 ± 16,6	-2,7	109 ± 14	-2,7	107 ± 12,0	-4,5	107 ± 12,0	-5,3 <sup>2</sup>
HDL-C, mg/l									
PG	46 ± 9,7	46 ± 7,9	0,0	47 ± 6,6	+2,2	48 ± 5,7	+4,3	48 ± 4,7	+5,4 <sup>2</sup>
PL	46 ± 9,4	48 ± 8,0	+4,3	48 ± 6,5	+4,3	48 ± 5,9	+4,3	48 ± 5,1	+3,2

TG, mg/l									
PG	206 ± 20,6	187 ± 10,2	-9,2 <sup>2</sup>	174 ± 9,4	-15,5 <sup>2,3</sup>	170 ± 9,1	-17,3 <sup>2,3</sup>	170 ± 7,9	-17,3 <sup>2,3</sup>
PL	204 ± 23,2	197 ± 20,6	-3,4	187 ± 20,4	-8,3 <sup>2</sup>	182 ± 18,4	-10,7 <sup>2</sup>	179 ± 17,9	-12,2 <sup>2</sup>
Blutzucker, mg/l									
PG	98 ± 5,2	94 ± 4,6	-4,1 <sup>2</sup>	92 ± 3,6	-6,1 <sup>2</sup>	90 ± 4,1	-8,2 <sup>2</sup>	88 ± 3,9	-8,9 <sup>2</sup>
PL	99 ± 5,3	96 ± 4,7	-3,0 <sup>2</sup>	96 ± 4,5	-3,0 <sup>2</sup>	95 ± 5,1	-4,0 <sup>2</sup>	96 ± 3,6	-4,1 <sup>2</sup>
hs-CRP, mg/l									
PG	5,0 ± 1,18	3,6 ± 0,60	-28,0 <sup>2,3</sup>	3,2 ± 0,47	-36,0 <sup>2,3</sup>	2,9 ± 0,43	-42,0 <sup>2,3</sup>	2,1 ± 0,51	-58,3 <sup>2,3</sup>
PL	4,9 ± 1,11	4,6 ± 0,97	-6,1 <sup>2</sup>	3,7 ± 0,69	-24,4 <sup>2</sup>	3,4 ± 0,61	-30,6 <sup>2</sup>	2,9 ± 0,35	-40,6 <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Sofern nicht anders angegeben, handelt es sich um Mittelwerte ± SD. N = 49 (PG-Gruppe) N = 48 (PL-Gruppe). HDL-C = HDL-Cholesterin, hs-CRP = hochsensitives C-reaktives Protein, LDL-C = LDL-Cholesterin, PG = Polyglucosamin, PL = Placebo, RRd = diastolischer Blutdruck, RRs = systolischer Blutdruck, TC = Gesamtcholesterin

<sup>2</sup> Unterschied zwischen Baseline und dem Untersuchungszeitpunkt, P < 0,05 (Tukey-Test)

<sup>3</sup> Unterschied gegenüber PL, P < 0,05 (Tukey-Test)

Die Kost im vorliegenden geographischen Gebiet von Süditalien wird allgemein als mediterrane Kost bezeichnet (23). Allerdings gibt die Bevölkerung die Nahrungsmittel, die mit gesundem Essen assoziiert werden, mehr und mehr auf (24), wenn man von OEV absieht. Das bedeutet, dass für diese Studie der FFQ zur Sicherstellung seiner Eignung an die Art der Ernährung und an die für diese spezifische Region charakteristische Küche angepasst werden muss.

Im FIA-System wird „Getreide“ nach Art des Verzehr verschiedenen Nahrungsmittelkategorien zugeordnet (Hauptgericht, Brot, Gebäck und Pizza), und alle anderen Kategorien (Gemüse, Hülsenfrüchte, Fleisch und Fisch) werden ähnlich behandelt. Die Validität eines FIA im Vergleich zu anderen Methoden zu beurteilen, geht über den Rahmen dieser Studie hinaus, doch hat uns die Erfahrung gelehrt, dass eine hohe Zahl von Dropouts zu erwarten ist, wenn man den Probanden lediglich sagt, weniger Kohlenhydrate, fettreiche Nahrungsmittel oder Käse zu sich zu nehmen, ohne genaue Angaben darüber zu machen, welche Gerichte sie denn schließlich essen sollten.

Des Weiteren war ein Kennzeichen dieser Studie, dass der Schwerpunkt auf die Reduktion der wöchentlich aufgenommenen Kalorien - bei gleichzeitiger Beibehaltung des gewohnten Verhältnisses zwischen Kohlenhydraten, Fetten und Eiweiß - sowie im Besonderen auf einen geringeren Alkoholkonsum gelegt wurde. So sollte eine mengenmäßige Änderung der konsumierten Nahrungsmittel ohne eine Änderung der Nahrungszusammensetzung erreicht werden. Dieser Ansatz sollte dazu beitragen, drastische Veränderungen des Essverhaltens der Probanden zu verhindern, denn das eigentliche

Ziel bestand ja nicht in der Untersuchung einer Diät, sondern darin, die Wirksamkeit von PG aufzuzeigen und gleichzeitig die Zahl der Dropouts während der Langzeitstudie so gering wie möglich zu halten.

Unseres Wissens ist dies die erste Langzeitstudie, in der PG mit Placebo verglichen wurde. Die Ergebnisse bestätigen die Feststellungen aus früheren Studien, in denen ein Kurzzeitvergleich zwischen PG und Placebo oder anderen Therapien durchgeführt wurde (12, 13, 21, 22). Chitosane sind eine Familie verschiedener Polymere, und es ist zu erwarten, dass ihre Fettbindungskapazität und ihre Affinität zu Glucose, Gallensalzen und Wasser unterschiedlich ist (19 - 21, 25). Allerdings haben Versuche zur Vorhersage ihrer Fettbindungskapazität auf der Grundlage ihrer physikalisch-chemischen Eigenschaften strittige Ergebnisse gezeigt (7, 26). Die Aktivität von Chitosanen beschränkt sich auf den Darm, da sie wegen ihrer polykationischen Natur nicht resorbiert werden. Dies bedeutet jedoch nicht, dass sie nicht (indirekt) mit jenen Stoffwechselfaden in Wechselwirkung treten können, über die Cholesterin, Glucose, Triglyceride und andere Substanzen metabolisiert werden, wie auch in dieser Studie gezeigt wurde.

Der Blutdruck sank - ähnlich wie es für hs-CRP gezeigt worden war - mit dem Körpergewicht. Die sowohl in der PL- als auch der PG-Gruppe beobachtete Wirkung auf den RR war zu erwarten, steht diese Variable doch mit einer Abnahme des KG in Zusammenhang. Unter PG war ein stärkerer Gewichtsrückgang festzustellen; die daraus folgende Abnahme des Blutdrucks war nicht mit einem bestimmten Wirkmechanismus von PG verknüpft.

Eine Änderung der Cholesterinwerte ist ein für die meisten Chitosane bekanntes und gut dokumen-

tiertes Phänomen. Laut der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) dürfen Chitoseane unabhängig vom spezifischen Typ als Mittel zur Cholesterinsenkung beworben werden, sofern die tägliche Dosis  $\geq 3$  g beträgt. In der vorliegenden Studie war die PG-Dosierung wesentlich niedriger (1,6 g/d), und die Abnahme der Cholesterinwerte um rund 10 % ging mit großer Wahrscheinlichkeit auf die gleichzeitig eingehaltene Diät zurück, die als cholesterinsenkend bekannt ist. Auch der Effekt auf die Triglyceride war zu erwarten, da eine Diät wegen des niedrigeren Nahrungs- und Alkoholkonsums zu einer Reduktion der TG-Werte führen kann. Allerdings hat PG auch in vitro eine TG-bindende Affinität (20).

Der Rückgang der Blutzuckerwerte war zu erwarten, zum einen wegen der Gewichtsabnahme und zum anderen, weil bei Ratten, die Normalkost mit zusätzlichem PG erhielten (10), eine Zunahme der Glucoseausscheidung über die Fäzes zu beobachten war. Eine ähnliche Veränderung war auch in anderen klinischen Studien zu finden (16, 21, 22). Der Mechanismus für diesen Effekt ist unbekannt, doch kann er auf die bakterielle Hydrolyse von kurzkettigem Chitosan zurückgehen, das in PG in kleinsten Mengen vorkommt (27). Durch Hydrolyse wird ein Teil des Glucosamins verfügbar. Infolgedessen kommt es zur Induktion lokaler Insulinresistenz (28), was wiederum eine partielle Verhinderung der Glucoseresorption durch die Dickdarmzellen bewirkt.

Auch die Wirkung von PG auf hs-CRP war erwartbar; dieser Effekt wurde bereits früher gezeigt (U. Cornelli, unveröffentlichtes Ergebnis, 2014), doch ist seine Relevanz nicht bekannt. In unserer Studie scheint der Effekt relevant gewesen zu sein, da die Teilnehmer vor der PG-Behandlung hs-CRP-Konzentrationen außerhalb des Normalbereichs aufwiesen, während am Ende der Studie nur noch 1 Proband einen hs-CRP-Wert  $> 3$  mg/l hatte.

Die Wirkung von Ballaststoffen auf hs-CRP ist umstritten. In der Women's Health Initiative Observational Study (39) wurde eine inverse Beziehung zur Ballaststoffaufnahme beschrieben (29), doch von denselben Autoren nicht bestätigt. Die hs-CRP-Werte gelten jedoch als guter Prädiktor für vaskuläre Ereignisse (31), und praktisch alle bekannten Diäten (Atkins, Ornish, Weight Watchers und Zone) führten zu einer Reduktion der CRP-Konzentration um etwa 15 bis 20 % (auch wenn diese Reduktio-

nen, abgesehen von der Zone-Diät, nicht signifikant waren) (32).

Die mit PL behandelten Teilnehmer in unserer Studie zeigten einen recht großen Rückgang ihrer hs-CRP-Werte (-41 % gegenüber den Baselinewerten), obwohl sie weniger Ballaststoffe aufnahmen als zu Studienbeginn. Dies bedeutet, dass bei den durch hs-CRP angezeigten entzündlichen Bedingungen weitere Faktoren von Belang sein können.

Gemäß den Berechnungen, die ausgehend von den Baselinedaten für die gepoolten Werte der PG- und der PL-Gruppe vorgenommen wurden, bestand eine direkte Korrelation der Kalorienaufnahme und insbesondere der Fettaufnahme mit dem hs-CRP-Wert. Was die Fette betrifft, so war interessant, dass OEV nicht für den Anstieg der hs-CRP-Werte verantwortlich war, was auf die Bedeutung oxidiertes Fette hindeuten könnte. Diese finden sich in Nahrungsmitteln oder entstehen beim Kochen und können von den Darmzellen aufgenommen werden; durch die daraus gebildeten Chylomikronen können oxidierte Lipide in Gefäßen und Geweben verteilt werden (32). OEV begrenzt aufgrund seines Gehalts an Antioxidantien die oxidativen Prozesse im Darm. Darüber hinaus wirkt auch PG antioxidativ, wobei eine seiner Eigenschaften die besondere Affinität für oxidierte Fette ist (aufgrund von deren höherer Polarität). Durch diese Affinität wird die „Explosion“ der oxidativen Belastung im Darm gesenkt. Die allgemeine Schlussfolgerung ist, dass PG vor fettbedingten Entzündungskrankheiten schützen kann.

Die Betrachtung einiger vergleichbarer klinischer PG-Studien führt uns zu einer wichtigen Beobachtung. In den beiden früheren Doppelblindstudien mit  $\geq 3$ -monatiger Behandlung in derselben Dosierung betrug die durchschnittliche KG-Abnahme im einen Fall 5,6 kg (12) (bei einer Steigerung der körperlichen Aktivität um 1 MET-h/d) und im anderen Fall 6,2 kg (13) (bei einer Steigerung um 3 MET-h/d). In der vorliegenden Studie lag der Gewichtsverlust nach 3 Monaten bei 4,7 kg (bei einer Steigerung um 1,3 MET-h/d), was signifikant weniger ist ( $P < 0,05$ ). Der Grund für diese Diskrepanz kann auf den Grad der Kalorienbegrenzung zurückgehen: durchschnittlich  $< 250$  kcal/d in dieser Studie gegenüber rund 500 kcal/d in den beiden älteren Kurzzeitstudien. Nach 12 Monaten endete die vorliegende Studie jedoch mit einer KG-Reduktion um 12,1 kg, was darauf hindeuten könnte, dass PG selbst bei relativ

leichten Einschränkungen einen substanziellen Gewichtsverlust begünstigt. In der PL-Gruppe betrug der Gewichtsverlust nur 8 kg, und über die Wirksamkeit der verwendeten Methode und die Zeit bis zum Erreichen zufriedenstellender Ergebnisse lässt sich diskutieren.

Laut der MSJ-Formel und unter Berücksichtigung eines Faktors von 1,2 für die Tagesaktivitäten lag der theoretische Kalorienbedarf in der PL-Gruppe zu Studienbeginn im Mittel ( $\pm$  SD) bei  $2033 \pm 251,7$  kcal/d, doch war die berechnete tatsächliche Kalorienaufnahme viel höher, nämlich  $2315 \pm 289,4$  kcal/d. Am Ende der Studie sollte unter Berücksichtigung eines Gewichtsverlusts von 8,1 kg und einem Faktor 1,3 für tägliche Aktivitäten der theoretische Bedarf  $2259 \pm 277,6$  kcal/d betragen haben, was über der berechneten Kalorienaufnahme von  $2080 \pm 254,7$  kcal/d liegt. Das heißt, dass theoretisch noch Raum für eine weitere KG-Reduktion durch Fortführung derselben Diät bestünde. Die gleiche Berechnung zeigt auch für die PG-Gruppe, dass durch Weiterführung desselben Protokolls eine zusätzliche KG-Reduktion möglich sein sollte.

Auf der Grundlage der vorliegenden Versuchsbedingungen wäre es in der PL-Gruppe unter der Annahme linearer Regression und Berücksichtigung der KG-Werte zwischen dem 3. und 12. Monat theoretisch möglich, einen BMI von 25 innerhalb von ca. 4,5 Jahren zu erreichen, während dieses Ziel unter PG in etwa der Hälfte der Zeit (d.h. nach ca. 2,3 Jahren) erreichbar wäre. Bei quadratischer oder logarithmischer Regression ergibt sich eine Bestätigung dieses Resultats.

In der einzigen ähnlichen Langzeitstudie, von der wir wissen, wurden über einen Zeitraum von 12 Monaten an Kohorten von 40 Teilnehmern, die den unseren bezüglich des BMI (im Durchschnitt zwischen 34 und 35) sehr ähnlich waren, 4 verschiedene Diäten (Atkins, Ornish, Weight Watchers und Zone) miteinander verglichen (33). Der Vergleich von Diäten, deren Reduktion der täglichen Kalorienaufnahme (251 kcal/d unter der Zone-Diät und 244 kcal/d unter der Weight-Watchers-Diät) ähnlich war wie bei unserer Diät (244 kcal/d), ergab eine KG-Abnah-

me um  $< 4$  kg, wobei der Einfluss auf alle anderen Variablen (körperliche Aktivität, Blutzucker, Fette und hs-CRP) viel geringer war als in der PL-Gruppe unserer Studie. Darüber hinaus lag die Dropoutrate bei  $\geq 35$  % der in der Studie aufgenommenen Teilnehmer. Der Grund für diese hohe Zahl an Dropouts war, dass die Probanden ihre Diät nicht mochten oder nicht einhalten konnten. Unsere Studie wurde nur von 4 % der Probanden abgebrochen.

Auch wenn ein Vergleich von in verschiedenen Ländern durchgeführten Studien nur mit Vorsicht möglich ist, möchten wir doch bemerken, dass mit unserer Methode, die in einer minimalen Kalorienrestriktion und leichter körperlicher Aktivität bei aktiver Beteiligung der Teilnehmer besteht, bessere Resultate zu erzielen sind als bei Befolgung üblicher Diäten mit strengeren Regeln. Praktisch alle über ein Jahr hinweg mit Placebo behandelten Probanden erreichten eine KG-Senkung von 8,7 %. Solche Ergebnisse wurden mit den üblicherweise für die Adipositasbehandlung eingesetzten Medikamenten (3) nicht erzielt, während dieses Ziel bei Verwendung von PG regelmäßig noch rascher erreicht wurde.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass eine einjährige PG-Behandlung in Verbindung mit einer Begrenzung der Kalorienaufnahme und leichter körperlicher Betätigung sich als signifikant wirksamer erwies als unter denselben Versuchsbedingungen verabreichtes Placebo. Die Verwendung des auf 25 verschiedenen Nahrungsmittelkategorien aufbauenden FIA-Fragebogens sowie die Befolgung der selbstgewählten Kalorienrestriktion durch die Studienteilnehmer stellte sich als extrem wichtig für die Minimierung der Dropoutrate heraus.

## Danksagung

Die Verantwortlichkeiten der Autoren waren wie folgt verteilt: UC, GB und ND: verantwortlich für Design und Durchführung der Studie; MR: verantwortlich für die Auswertung der Studiendaten; UC, GB und MR: Abfassung des Manuskripts; alle Autoren: Korrekturlesung und Genehmigung der Endversion des Manuskripts.

## Autoren

<sup>1</sup>Stritch School of Medicine, Loyola-Universität Chicago, Maywood, IL, USA; <sup>2</sup>Irwin Labs, Università Chieti, Spoltore, Italien; <sup>3</sup>Abteilung für Biostatistik, Università della Svizzera italiana, Lugano, Schweiz sowie Mailand, Italien; <sup>4</sup>Abteilung für menschliche Ernährung, Università Chieti, Pescara, Italien

## Literaturverzeichnis

- WHO. Obesity and overweight: fact sheet N8311 [Internet]. [updated: 2014 Aug; cited 2014 May 20]. Available from: <https://doi.org/101317/journal.pmed.1001648>.
- Vastag B. Obesity is on now everyone's plate. *JAMA* 2004;291:1186 - 8.
- Khera R, Murad MH, Chandar AK, Dulai PS, Wang Z, Prokop LJ, Loomba R, Camilleri M, Singh S. Association of pharmacological treatments for obesity with weight loss and adverse events: a systematic review and metaanalysis. *JAMA* 2016;315:2424 - 34.
- Ri'cs-Hoyo A, Gutie' rrez-Salmea'n G. New dietary supplements for obesity: what we rrently know. *Curr Obes Rep* 2016;5:262 - 70.
- Periayah MH, Halim AS, Saad AZ. Chitosan: a promising marine polysaccharide for biomedical research. *Pharmacogn Rev* 2016;10:39 - 42.
- Jull AB, Ni Mhurchu C, Bennett DA, Dunshea-Mooij CA, Rodgers A. Chitosan for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;13:CD003892.
- Dimzon IK, Ebert J, Knepper TP. The interaction of chitosan and olive oil: effects of degree of deacetylation and degree of polymerization. *Carbohydr Polym* 2013;92:564 - 70.
- Froese MW, Ludlow ME. Efficacy of over-the-counter (OTC) medical device products as tool in clinical weight management. *Food Nutr Sci* 2014;5:1637 - 43.
- Bondiolotti G, Bareggi SR, Frega NG, Strabioli S, Cornelli U. Activity of different polyglucosamines, L112 and F445, on body weight in male rats. *Eur J Pharmacol* 2007;567:155 - 8.
- Bondiolotti G, Cornelli U, Strabioli RS, Frega NG, Cornelli M, Bareggi SR. Effect of a polyglucosamine on the body weight of male rats: mechanism of action. *Food Chem* 2011;124:978 - 82.
- Cnubben NHP, Tel SL, Hemmes MA, Langenkamp-Brand A, Grossouw D, Jansen HT, de Bie BT. A single oral dose of polyglucosamine influences the bioavailability of [9-14C]-oleic acid in adult female G'ottingen minipigs. *BMC Obes* 2016;3:18.
- Pokhis K, Bitterlich N, Cornelli U, Cassano G. Efficacy of polyglucosamine for weight loss-confirmed in a randomized double-blind, placebo-controlled clinical investigation. *BMC Obes* 2015;2:25.
- Stoll M, Bitterlich N, Cornelli U. Randomized, double blind, clinical investigation to compare orlistat 60 mg and a customized polyglucosamine, two treatments methods for the management of overweight and obesity. *BMC Obes* 2017;4:4.
- STROBE statement version 4. As published in Oct/Nov 2007. Available from: <http://www.strobe-statement.org/>.
- Carnovale E, Marletta L, editors. Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e Nutrizione (INRAN). Composizione degli alimenti. Milan (Italy): Medical Publishing New Media; 2000 (in Italian).
- Cornelli U, Belcaro G, Cesarone MR, Cornelli M. Use of polyglucosamine and physical activity to reduce body weight and dyslipidemia in moderately overweight subjects. *Minerva Cardioangiol* 2008;56:71 - 8.
- Fallaize R, Forster H, Macready AL, Walsh MC, Mathers JC, Brennan L, Gibney ER, Gibney MJ, Lovegrove JA. Online dietary intake estimation: reproducibility and validity of the Food4Me food frequency questionnaire against a 4-day weighed food record. *J Med Internet Res* 2014;16:e190.
- Brunner E, Stallone D, Juneja M, Bingham S, Marmot M. Dietary assessment in Whitehall II: comparison of 7d diet diary and food-frequency questionnaire and validity against biomarkers. *Br J Nutr* 2001;86:405 - 14.
- Bingham SA, Gill C, Welch A, Cassidy A, Runswick SA, Oakes S, Lubin R, Thurnham DI, Key TJ, Roe L, et al. Validation of dietary assessment method in the UK arm of EPIC using weighed records, and 24-hour urinary nitrogen and potassium and serum vitamin C and carotenoids as biomarkers. *Int J Epidemiol* 1997;26:S137 - 51.
- Segovia-Siapco G, Singh P, Haddad E, Sabate J. Relative validity of a food frequency questionnaire used to assess food intake during a dietary intervention study. *Nutr Cancer* 2008;60:603 - 11.
- Cornelli U. ARD cholesterol and HDL increase. *Physiol Reg Med* 2007;1:37 - 44.
- Cornelli U, Belcaro G, Cesarone MR, Cornelli M, Ledda A. Polyglucosamine-action on oxidized lipids and dyslipidemias. *Physiol Reg Med* 2006;1:25 - 29.
- Keys A, Menotti A, Karvonen MJ, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, Djordjevic BS, Dontas AS, Fidanza F, Keys MH, et al. The diet and 15-year death rate in the Seven Country Study. *Am J Epidemiol* 1986;124:903 - 15.
- Alberti-Fidanza A, Fidanza F. Mediterranean adequacy index of Italian diets. *Public Health Nutr* 2004;7:937 - 41.
- Aranaz I, Meng'ibar M, Harris R, Pa'nos I, Miralles B, Acosta N, Galed G, Heras A' . Functional characterization of chitin and chitosan. *Curr Chem Biol* 2009;3:203 - 30.
- Zhou K, Xia W, Zhang C, Yu L. In vitro binding of bile acids and triglycerides by selected chitosan preparations and their physicochemical properties. *Food Sci Technol* 2006;39:1087 - 92.
- Yun C, Amakata D, Matsuo Y, Matsuda H, Kawamukai M. New chitosan degrading strains that produces chitosanases similar to ChoA of *Mitsurina chitosanitabia*. *Appl Environ Microbiol* 2005;71:5138 - 44.
- Wang J, Liu R, Hawkins M, Barzilai N, Rossetti L. A nutrient-sensing pathway regulates leptin genes expression in muscle and fat. *Nature* 1998;393:684 - 8.
- Ma Y, Griffitt JA, Chasan-Taber L, Olendzki BC, Jackson E, Stanek EJ III, Li W, Pagoto SL, Hafner AR, Ockene IS. Association between dietary fiber and serum C-reactive protein. *Am J Clin Nutr* 2006;83: 760 - 6.
- Ma Y, He'bert JR, Li W, Bertone-Johnson ER, Olendzki B, Pagoto SL, Tinker L, Rosal MC, Ockene IS, Ockene JK, et al. Association between dietary fiber and markers of systemic inflammation in the Women's Health Initiative Observational Study. *Nutrition* 2008;24:941 - 9.
- Ridker PM. C-reactive protein, inflammation, and cardiovascular disease: clinical update. *Tex Heart Inst J* 2005;32:385 - 6.
- Dansinger ML, Gleason JA, Griffith JL, Selker HP, Schaefer EJ. Comparison of the Atkins, Ornish, Weight Watchers, and Zone diets for weight loss and heart disease risk reduction. *JAMA* 2005;293:43 - 53.
- Staprans I, Pan XM, Rapp JH, Feingold KR. The role of dietary oxidized cholesterol and oxidized fatty acids in the development

The translation of the original article was not produced or commissioned by the American Society for Nutrition. The American Society for Nutrition is not responsible for the completeness or the accuracy of the translation and is not liable for any mistakes in the translation. Readers are encouraged to refer to the original publication, cited in this footnote, to verify the accuracy of content. Cornelli et al. "Long-Term Treatment of Overweight and Obesity with Polyglucosamine (PG L112): Randomized Study Compared with Placebo in Subjects after Caloric Restriction." Current developments in nutrition (2017).