

Aus der Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität
eingereicht von Prof. Dr. med. W. Wuttke

**Das metabolische Syndrom: die Auswirkung von β -Ecdyson auf
ausgewählte Körperparameter und Serumlipide des metabolischen
Syndroms**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Dr. med. dent. Sonja Wilma Thole

aus

Oldenburg

Göttingen 2018

Die vorliegende Dissertation wurde in der ehemaligen Abteilung Klinische und experimentelle Endokrinologie der Universität Göttingen unter der Betreuung von Prof. Dr. med. W. Wuttke im Zeitraum von Juli 2013 bis Juni 2017 angefertigt.

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer

Referent/in: Prof. Dr. med. W. Wuttke

Ko-Referent/in: Prof. Dr. S. Mihm

Drittreferent/in: Prof. Dr. M. Oppermann

Datum der mündlichen Prüfung: 06.11.2018

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Das metabolische Syndrom: die Auswirkung von β -Ecdyson auf ausgewählte Körperparameter und Serumlipide des metabolischen Syndroms" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den 26.03.2018

.....

(Unterschrift)

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	III	
Tabellenverzeichnis.....	III	
Abkürzungsverzeichnis	IV	
1	Einleitung	1
1.1	Das Metabolische Syndrom	3
1.1.1	Definition und Diagnostik.....	3
1.1.2	Pathophysiologie	4
1.1.3	Therapie.....	8
1.2	Der Lipidstoffwechsel.....	9
1.3	Calciferole	11
1.4	β -Ecdyson	12
1.5	Zielsetzung	15
2	Material und Methoden	16
2.1	Erfassung des Patientenkollektivs	16
2.2	Erhebung der Anamnese	16
2.3	Diagnostik des metabolischen Syndroms	17
2.4	Ernährungs- und Bewegungsempfehlungen	19
2.5	Ecdyson-haltige Nahrungsergänzungsmittel	20
2.6	Methodik der statistischen Datenaufarbeitung	20
2.7	Statistik	21
3	Ergebnisse	22
3.1	Adipositas-bedingte Auswirkungen auf das Serumprofil	22
3.2	Entwicklung der Körperanalysewaage-Parameter unter Ecd-Einfluss	27
3.3	Entwicklung der Serumparameter unter Ecd-Einfluss.....	32
4	Diskussion	38
4.1	Adipositas-bedingte Auswirkungen auf das Serumprofil	38
4.1.1	Das hsCRP-Profil.....	39
4.1.2	Die Triglyceride	40
4.1.3	Die Calciferole	41
4.2	Entwicklung der Körperparameter unter Ecd-Einfluss	45
4.2.1	Das Körpergewicht und der Fettanteil.....	45
4.2.2	Die Muskelmasse.....	46
4.3	Entwicklung der Serumparameter unter Ecd-Einfluss.....	48
4.3.1	Die Serumlipide	48
4.3.2	Das hsCRP-Profil.....	50

5	Zusammenfassung.....	52
6	Anhang.....	54
7	Literaturverzeichnis	61

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Dysreguliertes Fettgewebe	5
Abbildung 2: Beeinflussung des Lipidstoffwechsels durch die Insulinresistenz	10
Abbildung 3: Syntheseweg der Chole- und Ergocalciferole	11
Abbildung 4: Ecdyson	13
Abbildung 5: Korrelation und Entwicklung von hsCRP in Abhängigkeit vom BU	22
Abbildung 6: Korrelation von hsCRP und dem Gesamtfettanteil derselben Patienten	23
Abbildung 7: Korrelation und Entwicklung der TG in Abhängigkeit vom BU.....	23
Abbildung 8: Korrelation von TG-Serumwerten und Körperfettanteil derselben Patienten	24
Abbildung 9: Korrelation und Entwicklung 25(OH)VD in Abhängigkeit vom BU	25
Abbildung 10: Korrelation und Entwicklung von 1,25(OH) ₂ VD in Abhängigkeit vom BU	26
Abbildung 11: Mittelwerte und Standardfehler der KG-Entwicklung.....	27
Abbildung 12: Mittelwerte und Standardfehler der Gesamtfett-Entwicklung.....	28
Abbildung 13: Mittelwerte und Standardfehler der BU-Entwicklung	29
Abbildung 14: Mittelwerte und Standardfehler der Muskelmassen-Entwicklung.....	30
Abbildung 15: Mittelwerte und Standardfehler der Cholesterin-Entwicklung	32
Abbildung 16: Mittelwerte und Standardfehler der TG-Entwicklung.....	33
Abbildung 17: Mittelwerte und Standardfehler der LDL-Entwicklung.....	34
Abbildung 18: Mittelwerte und Standardfehler der HDL-Entwicklung.....	35
Abbildung 19: Mittelwerte und Standardfehler der hsCRP-Entwicklung.....	36

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der unterschiedlichen Definitionskriterien des MetSs.....	4
Tabelle 2: Aktuelle Definitionskriterien des MetSs	17
Tabelle 3: Übersicht der erhobenen Patientendaten.....	18

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ANGPTL2	<i>angiopoietin-related protein 2</i>
ApoA-I	Apolipoprotein A-I
ApoB	Apolipoprotein B
BMI	<i>body mass index</i>
BU	Bauchumfang
BZ	Blutzucker
CE	Cholesterinester
CETP	Cholesterinester-Transportprotein
CG	Comparatorgruppe
d	Tag bzw. <i>day</i>
D. m.	Diabetes mellitus
Ecd	Ecdyson
et al.	et alii
Fa.	Firma
FFS	freie Fettsäuren
HDL	<i>high density lipoprotein</i>
Homa	<i>homeostatic model assessment</i>
hsCRP	hochsensitives C-reaktives Protein
IL-1, IL-6, IL-8, IL-10	Interleukin-1, Interleukin-6, Interleukin-8, Interleukin-10
IR	Insulinrezeptor
KG	Körpergewicht
LDL	<i>low density lipoprotein</i>
MCP-1	<i>monocyte chemoattractant protein-1</i>
Mean	Mittelwert
MetS	Metabolisches Syndrom
NAFLD	nicht-alkoholische Fettlebererkrankung
N	Anzahl bzw. Stichprobenumfang
p	Signifikanzniveau
PAI-1	<i>plasminogen activator inhibitor-1</i>
RBP4	<i>retinol binding protein 4</i>
SAA	Serum-Amyloid A-Protein
SD	Standardabweichung bzw. <i>standard deviation</i>
SD LDL	<i>small dense low density lipoprotein</i>
SEM	Standardfehler bzw. <i>standard error of the mean</i>
SFRPS	<i>secreted frizzled related protein</i>
Tab.	Tabelle
TG	Triglyceride
TGE	<i>transforming growth factor</i>
TNF- α	Tumor-Nekrose-Faktor- α
VD	Vitamin D
25(OH)VD	25-Hydroxyvitamin D
1,25(OH) ₂ VD	1,25-Dihydroxyvitamin D
VDR	Vitamin D-Rezeptor
VG	Verumgruppe
VLDL	<i>very low density lipoprotein</i>
WHO	Weltgesundheitsorganisation
WHR	<i>waist-to-hip ratio</i>

1 Einleitung

Metabolisches Syndrom - Insulinresistenz-Syndrom

Wohlstands-Syndrom - Syndrom X

Deadly Quartet

Für das metabolische Syndrom (MetS) als kardiovaskulärer Risikocluster, bestehend aus Adipositas, Hypertonie, Dyslipidämie und einer Glukosetoleranzstörung bzw. einem Diabetes mellitus (D. m.) Typ II fand in der Vergangenheit eine Vielzahl an Bezeichnungen Verwendung. Die Ursachen dieses Symptomkomplexes sind multifaktoriell. In den letzten Jahrzehnten ist die durchschnittliche Lebenserwartung der Bevölkerung kontinuierlich angestiegen. Ebenso wandeln sich die Lebensstilfaktoren insbesondere in den Industrienationen. Gleichzeitig geht ein höheres Lebensalter mit abnehmender körperlicher Aktivität und niedrigeren Östrogen- und Testosteronspiegeln einher. Vielfach gesellt sich ungesunde Ernährung in Form eines hohen Kalorienanteils hinzu. In der Konsequenz nimmt die Bevölkerung an Körpergewicht (KG) zu. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) schätzt, dass sich vom Jahr 1980 bis 2014 das weltweite Übergewicht (*body mass index* (BMI) > 25) bzw. Obesitas (BMI > 30) mehr als verdoppelt hat, mit steigender Tendenz. Aktuell leben die meisten Menschen in Ländern, in denen mehr Menschen an den Folgen von Obesitas sterben als an Untergewicht. Besorgnis erregend ist auch der steigende Anteil an übergewichtigen Kindern (WHO 2016). In den Industrienationen symbolisiert Adipositas unseren gesellschaftlichen Wohlstand, der keinen Bedürfnisverzicht erfordert und durch ein Nahrungsüberangebot geprägt ist. Wohlstand kann sich vielfältig äußern. Beispielsweise ergab die Analyse von 52 Bildern des letzten Abendmahls von Jesus Christus, dass sich über die Jahrhunderte die Größe des Hauptgerichtes, des Brotes und auch der Teller auf den Kunstwerken vergrößert hat (Wansink und Wansink 2010).

Diese Veränderungen bleiben jedoch nicht ohne gesundheitliche Konsequenzen. Insbesondere der viszeralen Adipositas kommt in der Pathophysiologie des MetSs eine besondere Bedeutung in Form einer endokrinen Drüse zu. Hypertrophe Adipozyten und einwandernde Makrophagen führen zu einer Dysregulation der Adipokinausschüttung (Wellen und Hotamisligil 2003; Weisberg et al. 2006). Diese ruft systemisch den Zustand einer chronischen Inflammation, eine Insulinresistenz, oder auch Dyslipidämie hervor (Vykoukal und Davies 2011). Zeitgleich steigt das Risiko für die Entwicklung eines D. m. Typ II und für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse, die im Jahre 2012 die häufigste Todesursache darstellten (Alberti et al. 2005; Alberti et al. 2009; WHO 2016). Die begleitende chronische Entzündung bedingt durch die kontinuierliche Freisetzung von inflammatorischen Faktoren Erkrankungen des muskuloskeletalen Systems wie Osteoporose, Osteoarthritis oder auch Sarkopenie (Elbaz et al. 2010; Kawai et al. 2012; Sharma et al. 2014; Wojdasiewicz et al. 2014). Zusätzlich können ein polyzystisches Ovarsyndrom,

eine Nicht-alkoholische-Leber-Fett-Erkrankung (NAFLD), Gallensteine, Asthma oder Schlafstörungen hervorgerufen werden. Ebenso steigt das Krebsrisiko für zahlreiche Organe wie Mamma oder Uterus (Alberti et al. 2005). Im Ergebnis münden die Folgen des viszeralen Fettdepots in das Krankheitsbild des MetSs.

Als Therapie bzw. in optimaler Weise schon präventiv muss eine *lifestyle modification* durch Verbesserung der Essgewohnheiten oder Steigerung der körperlichen Betätigung angestrebt werden. Unterstützend können dabei möglicherweise pflanzliche Inhaltsstoffe wie Ecdyson (Ecd) wirken. Neben Roter Bete, Mangold oder Kopfsalat enthält insbesondere die heimische Pflanze Spinat (*spinacia oleracea*) eine beträchtliche Menge Ecd (Zibareva et al. 2003). Schon *Popeye*, dem Seemann, verhalf die Dose Spinat zu muskulären Kräften. Irrtümlicherweise wurde dies auf die vermeintlich hohe Eisenkonzentration im frischen Spinat zurückgeführt. Diese wurde von dem Physiologen Gustav von Bunge allerdings für Spinatpulver statt für frischen Spinat, der zu 90 % aus Wasser besteht, berechnet. Tatsächlich haben Studien in den letzten Jahren einen anabolen Einfluss des unter anderem im Spinat enthaltenen Ecds auf die Muskelmasse bei Säugetieren verzeichnen können (Gorelick-Feldman et al. 2008; Tóth et al. 2008; Gorelick-Feldman et al. 2010; Seidlova-Wuttke et al. 2010b). Gleichzeitig zeigte sich am Ratten- bzw. Maustiermodell eine Reduktion des KG bzw. der Fettmasse (Kizelsztejn et al. 2009; Seidlova-Wuttke et al. 2010b; Foucault et al. 2012; Foucault et al. 2014). Auch der Lipidstoffwechsel kennzeichnete sich unter Ecd-Einfluss durch einen abnehmenden Cholesterin- oder *low density lipoprotein* (LDL)-Spiegel bei Nagetieren (Lupien et al. 1969; Seidlova-Wuttke et al. 2010b). Vor dem Hintergrund einer Insulinresistenz besitzt Ecd in einigen Untersuchungen beispielsweise an Mäusen einen Glukose-reduzierenden Effekt (Yoshida et al. 1971; Chen et al. 2006; Kizelsztejn et al. 2009). Auf Grund der experimentellen Datenlage insbesondere am Tiermodell ist es von besonderem Interesse, inwieweit eine Ecd-Einnahme die Körper- und Serumparmeter bei Patienten, die vom MetS betroffen sind, beeinflusst.

1.1 Das Metabolische Syndrom

1.1.1 Definition und Diagnostik

Das MetS stellt einen Symptomkomplex aus den Risikofaktoren Dyslipidämie, viszeraler Adipositas, Insulinresistenz und Hypertonie dar, die mit einem erhöhten Risiko für D. m. Typ II und kardiovaskulären Erkrankungen einhergehen (Lam und LeRoith 2000). Durch den multifaktoriellen Charakter des MetSs liegt keine allgemeingültige Definition vor, vielmehr sind in den letzten Jahren von unterschiedlichen Expertengremien wechselnde Versionen veröffentlicht worden. Es herrscht mittlerweile über die maßgebliche Bedeutung der viszeralen Adipositas Einigkeit, allerdings sind Definition und Diagnostik des Syndroms noch nicht endgültig geregelt (Alberti et al. 2009). Dies spiegelt den kontinuierlich weiter wachsenden Kenntnisstand wider. Im Jahr 1988 beschrieb Reaven das MetS als Syndrom X. Im Zentrum der Pathophysiologie stand die Insulinresistenz, der Adipositas kam dabei keine wesentliche Bedeutung zu (Reaven 1997). Die älteste, etablierte Definition stammt jedoch von der WHO, die im Jahre 1998 verfasst wurde. Im Mittelpunkt stand eine Störung des Kohlenhydratstoffwechsels in Form einer Glukoseintoleranz, eines D. m. und/oder einer Insulinresistenz in Kombination mit zwei weiteren Kriterien, die in Tab. 1 aufgeführt sind (Alberti und Zimmet 1998). Weitere Definitionen sowie eine gemeinsame Definition aus dem Jahre 2005 stammen von der *International Diabetes Federation* (IDF), durch das Expertengremium des *National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III*, die *American Heart Association* (AHA) sowie das *National Heart, Lung and Blood Institute* (NHLBI) (National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) 2002; Alberti et al. 2005; Grundy et al. 2005). Gemeinsam ist diesen Definitionen, dass der viszeralen Adipositas durch Ermittlung des Taillenumfangs wachsende Beachtung geschenkt wird. Allerdings differierten in der Vergangenheit die Ansichten über das pathologische Ausmaß des Taillenumfangs. Die aktuelle Definition des MetSs ist ein gemeinsamer, „harmonischer“ Konsensus unter anderem der IDF und der AHA/NHLBI mit dem Ziel einer adäquaten klinischen Behandlung bei frühzeitiger Risikoeinstufung. Die Kriterien können der Tab. 1 entnommen werden. Bei Vorliegen von 3 der 5 Kriterien liegt das MetS vor. Dabei stellt der Taillenumfang kein obligates Kriterium dar, allerdings ist es als diagnostisches Mittel von hohem Stellenwert (Alberti et al. 2009). Der Taillenumfang korreliert nämlich im Gegensatz zum BMI besser mit der viszeralen Adipositas und einer Insulinresistenz und dem damit einhergehenden Risiko eines kardiovaskulären Ereignisses und D. m. Typ II (Ohlson et al. 1985; Yusuf et al. 2005; Schulze et al. 2012).

Tabelle 1: Übersicht der unterschiedlichen Definitionskriterien des MetSs - In tabellarischer Form ist die kontinuierliche Weiterentwicklung der Definitionskriterien aufgeführt. Die roten Risikofaktoren wurden anhand der Patientendaten statistisch im Ergebnisteil aufgearbeitet. Der rot umrandete „gemeinsame Konsensus“ stellt die in dieser Dissertation verwendeten Definitionskriterien zur Diagnose des MetSs dar. (Die Tabelle wurde in Anlehnung an Alberti und Zimmet 1998; Alberti et al. 2005; Grundy et al. 2005; Alberti et al. 2009 erstellt)

Risikofaktoren	WHO (1998)	NCEP ATP III (2001)	AHA/NHLBI (2005)	IDF (2005)	Gemeinsamer Konsensus (2009)
Voraussetzungen für das Vorliegen eines MetSs	viszerale Adipositas + mind. 2 Risikofaktoren	mind. 3 von 5 Risikofaktoren	mind. 3 von 5 Risikofaktoren	Viszerale Adipositas + 2 Risikofaktoren	mind. 3 von 5 Risikofaktoren
(viszerale) Adipositas	<ul style="list-style-type: none"> Adipositas (BMI > 30 kg/m²) WHR Frauen ≥ 0,85 Männer ≥ 0,90 	Taillenumfang <ul style="list-style-type: none"> Männer ≥ 102 cm Frauen ≥ 88 cm 	Taillenumfang <ul style="list-style-type: none"> Männer ≥ 102 cm Frauen ≥ 88 cm 	Taillenumfang bei europäischer Herkunft <ul style="list-style-type: none"> Männer ≥ 94 cm Frauen ≥ 80 	Taillenumfang bei europäischer Herkunft <ul style="list-style-type: none"> Männer ≥ 102 cm Frauen ≥ 88 cm
Triglyceride	<ul style="list-style-type: none"> ≥ 150 mg/dl 	<ul style="list-style-type: none"> ≥ 150 mg/dl 	<ul style="list-style-type: none"> ≥ 150 mg/dl oder Medikation 	<ul style="list-style-type: none"> ≥ 150 mg/dl oder Medikation 	<ul style="list-style-type: none"> ≥ 150 mg/dl oder Medikation
HDL-Cholesterol	<ul style="list-style-type: none"> Männer <35 mg/dl Frauen < 39 mg/dl 	<ul style="list-style-type: none"> Männer <40 mg/dl Frauen < 50 mg/dl 	<ul style="list-style-type: none"> Männer <40 mg/dl Frauen < 50 mg/dl oder Medikation 	<ul style="list-style-type: none"> Männer <40 mg/dl Frauen < 50 mg/dl oder Medikation 	<ul style="list-style-type: none"> Männer <40 mg/dl Frauen < 50 mg/dl oder Medikation
Blutdruck	<ul style="list-style-type: none"> 160/90 mmHg oder antihypertensive Therapie 	<ul style="list-style-type: none"> systolisch ≥ 130 mmHg diastolisch ≥ 85 mmHg 	<ul style="list-style-type: none"> systolisch ≥ 130 mmHg diastolisch ≥ 85 mmHg oder Medikation 	<ul style="list-style-type: none"> systolisch ≥ 130 mmHg diastolisch ≥ 85 mmHg oder Medikation 	<ul style="list-style-type: none"> systolisch ≥ 130 mmHg diastolisch ≥ 85 mmHg oder Medikation
Nüchtern-Plasmaglukose	<ul style="list-style-type: none"> D. m. (Nüchtern-BZ 126 mg/dl) Glukoseintoleranz (2H-BZ >140 mg/dl) Insulinresistenz (HOMA-IR) 	<ul style="list-style-type: none"> 110 mg/dl 	<ul style="list-style-type: none"> 100 mg/dl oder Medikation 	<ul style="list-style-type: none"> 100 mg/dl oder diagn. D. m. Typ II 	<ul style="list-style-type: none"> 100 mg/dl oder Medikation
Mikroalbuminurie	20 µg/min über Nacht				

1.1.2 Pathophysiologie

Das MetS lebt von der Dysbalance unterschiedlicher Faktoren wie Genetik, Lebensführung mit Bewegung und Ernährung, Übergewicht und Insulinresistenz. Durch das Zusammenspiel dieser Faktoren entfaltet die Pathogenese ihre volle Kraft. Dabei ist die viszerale Adipositas in den letzten Jahren immer stärker in den Fokus des MetSs gerückt. Dominierte in der WHO-Definition aus dem Jahre 1999 noch die Störung des Glukosestoffwechsels, wird in aktuelleren Definitionen der viszerale Adipositas, quantifiziert durch die Erfassung des Taillenumfangs, eine stärkere Bedeutung zugesprochen zu (Alberti et al. 2009; vgl. Tab. 1). Die abdominale Fettmasse korreliert dabei mit der Insulinresistenz, kardiovaskulären Erkrankungen und mit dem Auftreten weiterer Symptome des MetSs (Haffner 2007). Das Fettgewebe kann als Sonderform einer endokrinen Drüse verstanden werden, denn es vereinen sich, wie auch in der Leber, sowohl stoffwechselaktive Komponenten in Form von Adipozyten als auch immunologische Bestandteile wie Makrophagen, umgeben von einer engen vaskulären Durchblutung. Es besteht also eine Schnittstelle zwischen immunologischem und metabolischem System. Diese Verbindung ist der Schlüssel für das

Verständnis des MetSs. Aus evolutionären Gesichtspunkten findet man diese funktionale Einheit schon in *Drosophila melanogaster*, die in ihrem *fat body* homologe Zellen der Leber, immunologische und hämatologische Komponenten vereint. In höheren Organismen wie dem Menschen hat sich dieser *fat body* in Leber, Fettgewebe und in das hämatopoetische System differenziert (Hotamisligil 2006).

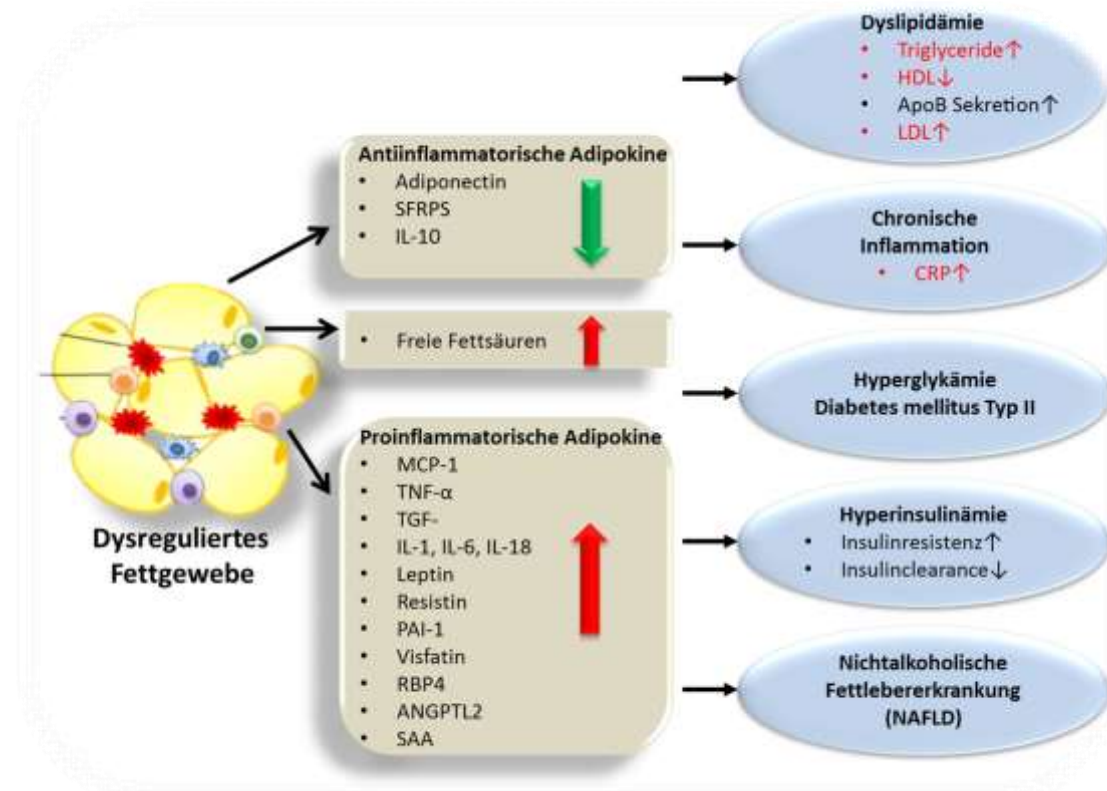


Abbildung 1: Dysreguliertes Fettgewebe - Übergewicht bedingt eine dysregulierte Sekretion von Adipokinen und eine gesteigerte Freisetzung von FFS aus den Adipozyten. Diese Sekretion versetzt den Körper in einen Zustand der chronischen Inflammation, Hyperglykämie sowie Hyperinsulinämie und führt zur Ausbildung von Folgeerkrankungen wie einer Dyslipidämie, einem Diabetes mellitus oder der NAFLD. Die grünen und roten Pfeile markieren den Abfall der antiinflammatorischen und den Anstieg der proinflammatorischen Adipokine. In Rot sind die Serumparameter hervorgehoben, die retrospektiv aus den Patientenakten erhoben wurden (modifiziert nach Lomonaco et al. 2011, S. 215; Jung und Choi 2014, S. 6188).

Durch mangelnde Bewegung oder eine exzessive Energieaufnahme in Form von hochkalorischer Nahrung kommt es zur Hypertrophie des Fettgewebes mit Einwanderung von Makrophagen. Diese und Adipozyten sezernieren eine Vielzahl an humoralen Faktoren, den Adipokinen wie beispielsweise Leptin, Interleukin-6 (IL-6), IL-1, Tumornekrosefaktor- α (TNF- α), freie Fettsäuren (FFS) oder auch Angiotensin. Zeitgleich sinkt das antiinflammatorische Adiponectin oder IL-10 (vgl. Abb. 1). Diese Dysregulation der Adipokin- und Zytokinproduktion versetzt den Körper in einen proinflammatorischen und prothrombotischen Zustand (Weisberg et al. 2003;

Wellen und Hotamisligil 2003). Durch die hohe Ausschüttung der Adipozyten entwickelt sich ein Zustand der „Leptin-Resistenz“, sodass Leptin seine physiologische Funktion als Sättigungssignal nicht ausüben kann. Zusätzlich begünstigt der hohe Leptin-Spiegel inflammatorische und immunologische Prozesse (Tilg und Moschen 2006; Moraes-Vieira et al. 2014). Auch dem TNF- α , der beispielsweise mit dem Insulin-Spiegel positiv korreliert (Hotamisligil et al. 1993; Hotamisligil et al. 1995), kommt eine tragende Bedeutung durch die Inaktivierung des Insulinrezeptors (IR) in der Pathophysiologie der Insulinresistenz im Gewebe zu (Hotamisligil et al. 1994; Uysal et al. 1998). Bei Adiponektin handelt es sich um ein Adipokin, das physiologisch antiinflammatorisch wirksam ist. Dabei zeigen sowohl Patienten mit Übergewicht als auch Patienten mit einer Insulinresistenz deutlich geringere Adiponektin-Spiegel (Hu et al. 1996; Kern et al. 2003). Physiologisch äußert sich seine Wirkung in einer Steigerung der Fettsäure-Oxidation sowie der Glukoseaufnahme in den Muskel bei gleichzeitiger Hemmung der Glukoneogenese in der Leber (Kadowaki et al. 2006; Kadowaki et al. 2007). Zusätzlich erfolgt eine Expressions- und Sekretionshemmung von TNF- α (Wolf et al. 2004). In der Summe befindet sich der Körper in einem proinflammatorischen und prothrombotischen Zustand, der mit einer zunehmenden Desensibilisierung der IR einhergeht (Weisberg et al. 2003; Weisberg et al. 2006).

Die **Insulinresistenz** kann neben der **chronischen Inflammation** durch die viszerale Adipositas als zweite Schlüsselkomponente des MetS verstanden werden (Vykoukal und Davies 2011). Dabei wird die Insulinresistenz selbst wechselseitig durch eine Vielzahl an Einzelkomponenten hervorgerufen. Die Obesitas-bedingte Zunahme der FFS führt zu einer gesteigerten Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies (Furukawa et al. 2004) und ist gleichzeitig auch Folge der Insulinresistenz selbst (Karpe et al. 2011). Auch die abnormale Adipokin-Freisetzung aus dem Fettgewebe wirkt sich negativ auf den Insulineinfluss aus (Deng und Scherer 2010). Im Ergebnis führt die Insulinresistenz im Wesentlichen zu einer gesteigerten Freisetzung von FFS aus dem Fettgewebe und simultan zu einer Reduktion der Glukoseaufnahme in Muskel und Fettgewebe. Hepatisch manifestiert sich das MetS als sogenannte nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) (Lade et al. 2014). Die FFS induzieren eine Steigerung der Lipidsynthese und Glukoneogenese sowie eine Insulinresistenz in der Leber (Boden 1997).

Die Insulinresistenz führt in der Leber zu einer gesteigerten Produktion von C-reaktivem Protein, IL-6 oder auch TNF- α , und auch die Hemmung auf die Glykogenolyse und Glukoneogenese durch Inhibition der Phosphoenolpyruvat Carboxykinase und Glukose-6 Phosphatase entfällt. Die Insulinresistenz beeinflusst neben dem Glukosestoffwechsel auch maßgeblich den Lipidmetabolismus (Meshkani und Adeli 2009). Es kommt zu einer hepatischen Überproduktion von *very low density lipoprotein* (VLDL), die über die Hypertriglyceridämie entscheidend an der Entwicklung des MetSs und D. m. Typ II mitwirkt (Meshkani und Adeli 2009; Lomonaco et al. 2011). Dies wird zum einen durch die gesteigerte Freisetzung von FFS unter Einwirkung der intrazellulären hormonsensitiven Lipase aus dem Fettgewebe und die spätere

Aufnahme in die Leber hervorgerufen (Kissebah et al. 1976; Adiels et al. 2008). Gleichzeitig nimmt die Aktivität der Lipoproteinlipase ab. Zusätzlich ändert sich die Syntheserate des Apolipoprotein B (ApoB) (Vykoukal und Davies 2011). Neben der VLDL-Überproduktion trägt auch der steigende Anteil an *small dense* LDL und der zugleich reduzierte Anteil an *high density lipoprotein* (HDL) zu der metabolischen Dyslipidämie bei (Meshkani und Adeli 2009; Jung und Choi 2014). Zur Detektion einer Dyslipidämie wurden die Lipidspiegel für die Triglyceride (TG), das LDL und HDL sowie das Cholesterin beim vorliegenden Patientenkollektiv ausgewertet.

Neben den populären Risikofaktoren gehen auch Faktoren wie das hochsensitive C-reaktive Protein (hsCRP) oder der Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 (PAI-1), die auch im gesteigerten Maße durch die Leber sezerniert werden, mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und D. m. Typ II einher (Retnakaran et al. 2006). Das hsCRP ist mit den Risikofaktoren des MetS wie Übergewicht, Hypertriglyceridämie, einem geringen HDL-Spiegel, Hypertension und Hyperglykämie assoziiert (Festa et al. 2000; Ridker et al. 2003). Dennoch fand die Erfassung des hsCRP-Serumspiegels noch keinen Zugang zur offiziellen Definition. Um die pathophysiologische Rolle des hsCRPs genauer beleuchten zu können, ist dieser Parameter ebenfalls Untersuchungsgegenstand der vorliegenden Dissertation. Darüber hinaus kommt es zur Produktion einer Vielzahl weiterer Faktoren wie Komponenten des Renin-Angiotensin-Systems oder beispielsweise Fibrinogen, welche wesentlich an der Hypertonie und Fibrinolysestörung beteiligt sind (Ballestri et al. 2014). Gleichzeitig bewirken die Zytokine einen hohen oxidativen Stress. Makrophagen die mit oxidiertem LDL beladen sind, bilden als Schaumzellen die Grundlage für artherosklerotische Veränderungen, die in einer endothelialen Dysfunktion münden (Rifai et al. 1999). Mit zunehmendem Alter akkumulieren Adipozyten in Geweben wie Knochen, Knorpel oder auch Pankreas und führen dort lokal über die kontinuierliche Freisetzung von proinflammatorischen Faktoren zur Schädigung der Gewebe, welche die Ausbildung von Osteoporose, Osteoarthritis oder Sarkopenie fördern (Elbaz et al. 2010; Kawai et al. 2012; Sharma et al. 2014; Wojdasiewicz et al. 2014).

Insgesamt befindet sich der Organismus beim MetS in einem Zustand, der durch **Hyperglykämie**, **Hyperinsulinämie** und **Hyperlipidämie** sowie eine **chronische Inflammation** gekennzeichnet ist (Liao et al. 1998; Petersen und Shulman 2006; Meshkani und Adeli 2009). Im Zentrum der Pathophysiologie steht das viszerale Fettgewebe, das über die Freisetzung von FFS und proinflammatorischen Faktoren die Schädigung einer Vielzahl von Geweben wie Leber, Herz oder auch Muskel hervorrufen kann. Dieser Zustand geht mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von kardiovaskulären Erkrankungen und D. m. Typ II einher. Gleichzeitig kann die chronische Inflammation ein polyzystisches Ovarsyndrom, eine Leberverfettung, Gallensteine, Asthma oder Schlafstörungen hervorrufen. Auch das Krebsrisiko für zahlreiche Organe wie *mamma* oder *uterus* steigt (Alberti et al. 2005).

1.1.3 Therapie

Einer Modifikation der Lebensstilfaktoren kommt in der Therapie bzw. bereits in der Prävention des MetSs die größte Bedeutung zu (König et al. 2007; Goldberg und Mather 2012). Ziel ist die Senkung des einhergehenden kardiovaskulären Risikos und die frühzeitige Beeinflussung des Risikos für Diabetes mellitus. Daten angelegter Diabetes-Studien konnten zeigen, dass durch eine intensive Änderung der Lebensstilmaßnahmen die Inzidenz von D. m. reduziert oder sogar effektiver reduziert werden konnte als durch den Einsatz von Metformin (Knowler et al. 2002; Uusitupa et al. 2011; Goldberg und Mather 2012). Neben der Definition und Pathophysiologie besteht das Kernziel der Therapie darin, insbesondere durch Lebensstilmodifikation eine gezielte Reduktion der viszeralen Adipositas herbeizuführen.

Entsprechend der Leitlinie der deutschen Ernährungsmedizin umfasst das Basisprogramm **3 Säulen**: Die **Ernährungstherapie** zeichnet sich dadurch aus, dass der Fett- und Kalorienanteil der eingenommenen Nahrung reduziert wird und ein Energiedefizit erreicht werden soll. Insgesamt sollten < 200 mg Cholesterin über Tag eingenommen und der Anteil der gesättigten Fettsäuren < 7 % betragen. Das Gesamtfett sollte idealerweise nur 25 bis 35 % der Kalorien betragen. Zusätzlich ist auf einen hohen Anteil an Obst, Gemüse und Vollkornprodukten zu achten (Lam und LeRoith 2000).

Sinnvoll ist die Kombination mit **Bewegungstherapie**, welche die 2. Säule im Basisprogramm darstellt. Körperliche Aktivität führt zur Verbesserung des Lipoproteinprofils durch Reduktion der Fettspeicher und eine Optimierung der Lipolyse, zur Gewichtsreduktion und zum Aufbau von Muskelmasse. Studien konnten eine Senkung des TG- und LDL-Cholesterin-Spiegels sowie eine Erhöhung des HDLs aufzeigen (Berg et al. 1994; Halle et al. 1999; Halverstadt et al. 2007). Gleichzeitig führt Bewegung zu einer Verbesserung des inflammatorischen und oxidativen Stressprofils (Shanely et al. 2013). Dabei sollte eine Steigerung des Energieumsatzes auf über 2000 kcal/Woche durch körperliche Betätigung an 3 - 4 Tagen pro Woche über eine Dauer von 30 - 40 Minuten erreicht werden (Berg und König 2005).

Als 3. Säule dient die **Verhaltenstherapie**. Dort können unter anderem Bewegungsprotokolle, ein Ernährungstagebuch oder Stimuluskontrolltechniken zur Unterstützung der Patienten integriert werden. Bei persistierender extremer Adipositas kann die Indikation zum Einsatz von gewichtsenkenden Medikamenten bestehen. Auf dem Markt verfügbar sind beispielsweise Sibutramin, Orlistat oder Rimonabant.

Im letzten Schritt kann auch ein chirurgischer Eingriff vollzogen werden (Leitlinie Adipositas 2014). Untersuchungen zeigten, dass eine Reduktion des KGs zu einer Erniedrigung der zirkulierenden Zytokine sowie zu einer sinkenden Insulinresistenz führt (Heilbronn et al. 2001; Esposito et al. 2003; Nicoletti et al. 2003). Als weitere Lebensstilfaktoren sind der Konsum von Alkohol und Nikotin einzustellen. Führen Änderungen der Lebensstilfaktoren zu keiner gesundheitlichen Besserung, ist der pharmakologische Einsatz zur Therapie des arteriellen

Hypertonus, des D. m. und der Dyslipidämie indiziert. Viele Menschen stellt die Umsetzung einer gesunden Lebensführung in den seit Jahren bestehenden Alltag vor große Herausforderungen. Eine pharmakologische Unterstützung in Form eines pflanzlichen Präparates wie beispielsweise Ecd könnte diesem Patientenklentel möglicherweise Hilfestellung leisten. Aus diesem Grund dient diese retrospektive Arbeit der Untersuchung von Körper- und Laborparameter von Patienten mit MetS unter Ecd-Einfluss.

Die Besonderheit dieses Symptomkomplexes liegt in der rechtzeitigen Identifikation von Patienten mit Risikofaktoren und frühzeitige Intervention, um möglichst noch präventiv wirksam zu werden.

1.2 Der Lipidstoffwechsel

Lipide stellen neben den Kohlenhydraten, Proteinen und Nucleotiden die essentiellen Grundbausteine des Lebens dar. Gemeinsam ist allen Lipiden ihre hydrophobe Eigenschaft. Fettsäuren und Triacylglycerine dienen dem Organismus als Energielieferant und werden in den Adipozyten gespeichert. Über die Nahrung wird ebenfalls das Isoprenlipid Cholesterin aufgenommen, das als essentieller Bestandteil für biologische Membranen benötigt wird. Zusätzlich dient es als Synthesestufe für Steroidhormone, Vitamin D (VD) und Gallensäuren. Die Hydrophobie bedingt, dass Lipide im Organismus in Form von Lipoproteinen transportiert werden müssen. Diese bestehen aus einem Kern hydrophober Lipide, die von einer Hülle aus wasserlöslichen Lipiden und spezifischen Apolipoproteinen umgeben sind. Die Lipoproteine werden gemäß ihrer Dichte klassifiziert, die sich aus der Menge der Lipid- und Apolipoproteinzusammensetzung ergibt. Die größten Lipoproteine stellen die Chylomikronen dar, danach folgen die VLDL (*very low density lipoproteins*), aus denen IDL (*intermediate density lipoproteins*) und LDL (*low density lipoproteins*) entstehen. Die höchste Dichte weisen die HDL-Lipoproteine (*high density lipoproteins*) auf. Mit der Nahrung aufgenommene Lipide werden durch Lipasen im Intestinaltrakt gespalten und in Form von Micellen durch die Enterozyten aufgenommen, die wiederum die Lipide in Form von triglyceridreichen Chylomikronen an die Lymphe abgeben. Über den *ductus thoracicus* und damit unter Umgehung der Leber erreichen diese über den venösen Blutkreislauf Fett- oder Muskelgewebe, um unter Einwirkung der endothelständigen Lipoproteinlipase, Fettsäuren abgeben zu können. Die Chylomikron-Restpartikel erreichen über die Blutbahn die Leber. In der Leber selber werden triglyceridreiche VLDL synthetisiert, um über die Blutbahn Muskel- und Fettzellen mit TG zu versorgen. Es verbleiben die cholesterinreichen LDL, die Cholesterin von der Leber zu extrahepatischen Geweben transportieren. Dafür binden diese an den gewebeständigen LDL-Rezeptor. Dagegen sorgen HDL-Partikel für den Rücktransport von Cholesterin aus den Geweben zur Leber, damit es über die Gallensäuren ausgeschieden werden kann. Die Aufnahme von Cholesterin aus den Geweben oder anderen Lipoproteinen erfolgt unter Einwirkung des Enzyms Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase.

Das MetS mit seiner viszeralen Adipositas geht mit der Komorbidität einer Dyslipidämie einher. Diese ist durch ein erniedrigtes HDL bei gleichzeitig einhergehender Hypertriglyceridämie sowie vermehrten LDL-Partikeln geprägt (Sattar et al. 1998; Schulte et al. 1999). Insbesondere die Insulinresistenz bleibt nicht ohne Folgen für den Lipidhaushalt. Insgesamt kommt es durch die fehlende Hemmung der hormonsensitiven Lipase mittels Insulin zu einer gesteigerten Freisetzung von FFS aus den Adipozyten bei gleichzeitiger Beeinträchtigung der endothelialen Lipoproteinlipase (vgl. Abb. 2). Neben der Insulinwirkung initiiert der Anstieg der FFS im Serum eine gesteigerte hepatische Produktion von TG und VLDL (Boden 2011). Im Serum kommt es zum Austausch von Cholesterinestern (CE) von VLDL mit HDL oder LDL. Die TG-reichen HDLs verlieren dadurch das ApoA-I, sodass die Eigenschaft des reversen Cholesteroltransports unterbunden ist (Ginsberg 2000; Ginsberg et al. 2005). Dieses atherogene Lipidprofil impliziert Gefäßschäden und stellt Risikofaktoren für die Ausbildung einer koronaren Herzerkrankung dar (Ginsberg 2000; Sarwar et al. 2007).

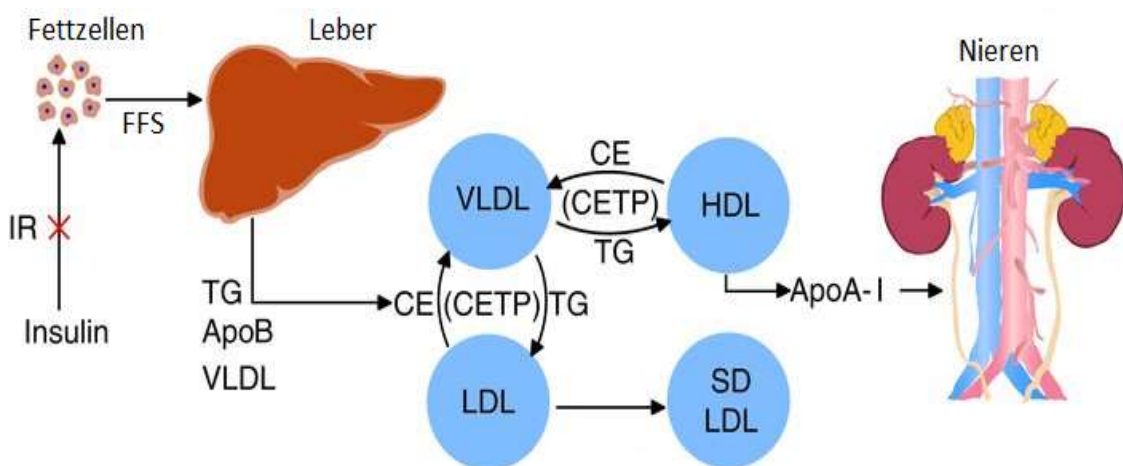


Abbildung 2: Beeinflussung des Lipidstoffwechsels durch die Insulinresistenz – Die Insulinresistenz führt zur Freisetzung von FFS, die in der Konsequenz zu einer gesteigerten Ausschüttung von TG, ApoB und VLDL aus der Leber führt. (modifiziert nach Ginsberg 2000, S. 454)

Auch eine populäre Untersuchung von 2748 Personen zwischen 50 und 79 Jahren im Rahmen der *Framingham Heart Study* offenbarte einen signifikanten Zusammenhang zwischen einem niedrigen HDL-Spiegel und dem steigenden Risiko für die Entwicklung einer koronaren Herzerkrankung (Wilson et al. 1988). Gleichzeitig scheinen im Gegenzug hohe HDL-Spiegel einen protektiven Effekt auf arteriosklerotisch bedingte Herzerkrankungen auszuüben (Miller und Miller 1975; Wang und Rader 2007).

1.3 Calciferole

VD umfasst die Stoffgruppe der hormonell aktiven Calciferole mit Sterangerüst. Sie nehmen dabei unter den Vitaminen eine Sonderstellung ein. Bei ausreichendem UVB-Licht (290 bis 315 nm) kann VD vom Körper selbst synthetisiert oder über die Nahrung aufgenommen werden. Die wichtigsten Vertreter des fettlöslichen Vitamins stellen das Cholecalciferol (VD₃) und das Ergocalciferol (D₂) dar. VD₂ ist Bestandteil von Pflanzen oder auch Speisepilzen. Das Cholecalciferol wird neben der exogenen Aufnahme durch beispielsweise Lebertran zu über 50 % aus Cholesterin über die Zwischenstufe 7-Dehydrocholesterin durch UVB-Strahlung in der Haut synthetisiert (vgl. Abb. 3). Beide Hormonformen werden am C₂₅-Atom zu 25-Hydroxyvitamin D (25(OH)VD) hydroxyliert. In der Niere erfolgt dann der letzte Syntheseschritt durch eine weitere Hydroxylierung in den Zellen des proximalen Tubulus zu 1,25-Dihydroxyvitamin D (1,25(OH)₂VD) (Holick 2007; Anand et al. 2014). Die Wirkung entfaltet die hormonell aktive Form 1,25(OH)₂VD als lipophiles Hormon über einen nukleären Vitamin D-Rezeptor (VDR), der als Liganden-abhängiger Transkriptionsfaktor die Proteinbiosynthese beeinflusst (DeLuca 1988; Nagpal et al. 2005). Eine wesentliche Aufgabe des VDs liegt in der Aufrechterhaltung der Calcium- und Phosphathomöostase im Zusammenspiel mit dem Parathormon aus der Nebenschilddrüse und Calcitonin. Dies geschieht über die Förderung der Calciumresorption im Darm und eine vermehrte Rückresorption im Tubulusepithel der Niere. Auch die Phosphat-Resorption erfährt in Darm und Niere durch VD eine Zunahme (Ceglia 2009). Dysregulationen in der Calcium- und Phosphathomöostase können in einer Hyper- oder Hypovitaminose münden. Die Hypovitaminose äußert sich durch eine verminderte Mineralisation des Skeletts. Im Säuglings- und Kindesalter wird diese als Rachitis bezeichnet. Im Alter tritt die Mineralisationsstörung als Osteomalazie oder Osteoporose auf. Die Hypervitaminose kann beispielsweise durch eine hohe exogene Zufuhr von VD hervorgerufen werden. Als Folge dieser kann es zur Knochenentkalkung, Hyperkalzämie mit Ablagerungen in den Gefäßen oder auch Hyperkalzurie mit anschließendem Nierenversagen kommen. Viele Gewebe und Zellen des menschlichen Körpers beinhalten einen VDR, und auch das Enzym 1 α -Hydroxylase, das die

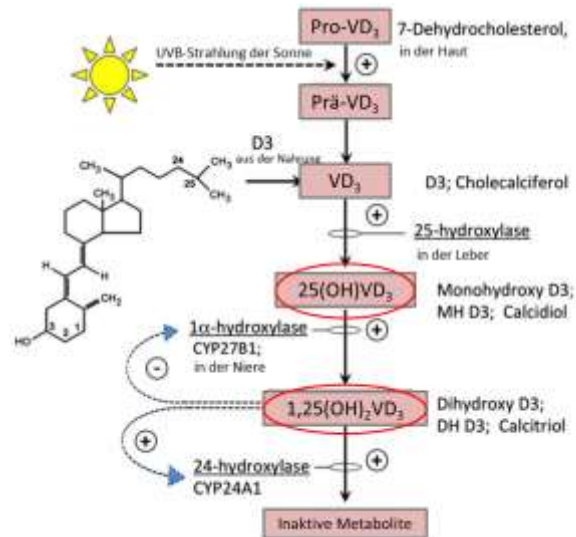


Abbildung 3: Syntheseweg der Chole- und Ergocalciferole - Die Laborparameter für 25(OH)VD und 1,25(OH)₂VD (rot umrandet) wurden erhoben und im Ergebnisteil statistisch ausgewertet (modifiziert nach Anand et al. 2014, S. 13)

Dihydroxyvitamin D (1,25(OH)₂VD) (Holick 2007; Anand et al. 2014). Die Wirkung entfaltet die hormonell aktive Form 1,25(OH)₂VD als lipophiles Hormon über einen nukleären Vitamin D-Rezeptor (VDR), der als Liganden-abhängiger Transkriptionsfaktor die Proteinbiosynthese beeinflusst (DeLuca 1988; Nagpal et al. 2005). Eine wesentliche Aufgabe des VDs liegt in der Aufrechterhaltung der Calcium- und Phosphathomöostase im Zusammenspiel mit dem Parathormon aus der Nebenschilddrüse und Calcitonin. Dies geschieht über die Förderung der Calciumresorption im Darm und eine vermehrte Rückresorption im Tubulusepithel der Niere. Auch die Phosphat-Resorption erfährt in Darm und Niere durch VD eine Zunahme (Ceglia 2009). Dysregulationen in der Calcium- und Phosphathomöostase können in einer Hyper- oder Hypovitaminose münden. Die Hypovitaminose äußert sich durch eine verminderte Mineralisation des Skeletts. Im Säuglings- und Kindesalter wird diese als Rachitis bezeichnet. Im Alter tritt die Mineralisationsstörung als Osteomalazie oder Osteoporose auf. Die Hypervitaminose kann beispielsweise durch eine hohe exogene Zufuhr von VD hervorgerufen werden. Als Folge dieser kann es zur Knochenentkalkung, Hyperkalzämie mit Ablagerungen in den Gefäßen oder auch Hyperkalzurie mit anschließendem Nierenversagen kommen. Viele Gewebe und Zellen des menschlichen Körpers beinhalten einen VDR, und auch das Enzym 1 α -Hydroxylase, das die

Umwandlung von 25(OH)VD in die aktive Form 1,25(OH)₂VD katalysiert, konnte in vielen Organen und Geweben identifiziert werden (Holick 2007; Holick und Chen 2008). Neben den skelettalen Erkrankungen kommt VD als Faktor in der Pathogenese einer Vielzahl von Erkrankungen eine zusätzliche Bedeutung zu. Dies sind Autoimmunerkrankungen wie Multiple Sklerose oder D. m. (Alemzadeh et al. 2008; Bouillon et al. 2008; Griz et al. 2014), Morbus Crohn, Infektionen, kardiovaskuläre Erkrankungen wie Hypertonie, koronare Herzkrankheit oder plötzlicher Herztod (Bouillon et al. 2008), Krebserkrankungen wie Mamma-Ca, Kolon-Ca, Non-Hodgkin-Lymphom oder Alzheimer sowie Demenz (Littlejohns et al. 2014). Auch Muskelgewebe verfügt über einen VDR (Bischoff et al. 2001; Ceglia 2008; Ceglia 2009; Ceglia und Harris 2013). Klinisch führt ein VD-Mangel zur Muskelschwäche und geht in der Konsequenz mit einer erhöhten Fallneigung und in der Folge auch osteoporotischen Frakturen einher (Glerup et al. 2000). Aus diesem Grund wird auch die exogene Supplementation und ihr Nutzen vielfach diskutiert (Holick 2007; Holick und Chen 2008; Bischoff-Ferrari et al. 2012). Zur klinischen Beurteilung der Versorgung mit VD wird die Konzentration von 25(OH)VD aus dem Blutserum erhoben, denn durch dessen Spiegel kann sowohl die körpereigene als auch exogene Vitamin-Zufuhr beurteilt werden (Bundesinstitut für Risikobewertung 2014). Es liegt kein allgemeingültiger Konsensus über das optimale Level einer VD-Versorgung vor (Holick 2007). Jedoch auf Grund von wissenschaftlichen Erkenntnissen wird heute ein 25(OH)VD-Spiegel von > 30 ng/ml als suffiziente Versorgung angesehen. Dagegen besteht bei Werten zwischen 20 und 30 ng/ml eine insuffiziente Versorgungslage. Ein 25(OH)VD-Spiegel von weniger als 20 ng/ml bezeichnet einen Mangelzustand, der bei unter 7 ng/mg als schwerer Mangel einzustufen ist (Chapuy et al. 1997; Malabanan et al. 1998; Thomas et al. 1998; Bischoff-Ferrari et al. 2006; Holick 2006; Holick 2007). Untersuchungen haben gezeigt, dass ein hoher BMI und eine geringe körperliche Aktivität mit einem verminderten 25(OH)VD-Spiegel einhergehen, wovon insbesondere Patienten mit MetS betroffen sind (Rabenberg et al. 2015). Ebenso beeinflusst im Alter die abnehmende Syntheseleistung der Haut, aber auch die reduzierte Sonnenexposition den VD-Haushalt nachhaltig, sodass die VD-Versorgungslage des retrospektiv untersuchten Patientenkollektivs von Interesse ist und ein Augenmerk dieser Disseration darstellt.

1.4 β -Ecdyson

Im Jahre 1954 ist Ecd erstmalig durch Butenandt und Karlson aus den Puppen des Seidenspinners *Bombyx mori* isoliert worden (Butenandt und Karlson 1954). In Arthropoden steuert Ecd (griech. Ekdysis = herauskriechen) in Abhängigkeit von der Konzentration des Juvenilhormons die Häutung und Metamorphose. Die chemische Struktur ähnelt dem C-27-Steroidgerüst des Cholesterols, allerdings liegen Unterschiede in der Polarität und der Hauptkette vor. Die Regulation erfolgt über ein prothorakotopes Neurohormon, das die Prothoraxdrüse (Vorbrustdrüse) zur

Ausschüttung von α -Ecd anregt. Peripher erfolgt eine Hydroxylierung zum wirksamen β -Ecd. Dessen Wirkung entfaltet sich vergleichbar mit den Steroidhormonen der Wirbeltiere an intrazellulären Rezeptoren, über die eine Regulation der Transkription an Genen erfolgt. Intranukleär lagert sich der funktionelle Rezeptor für Ecd mit dem Ultra-Spiracle-Protein (USP) zu einem Dimer zusammen. Das USP entspricht dem Retinoid-X-Rezeptor in Säugetieren. Erst durch

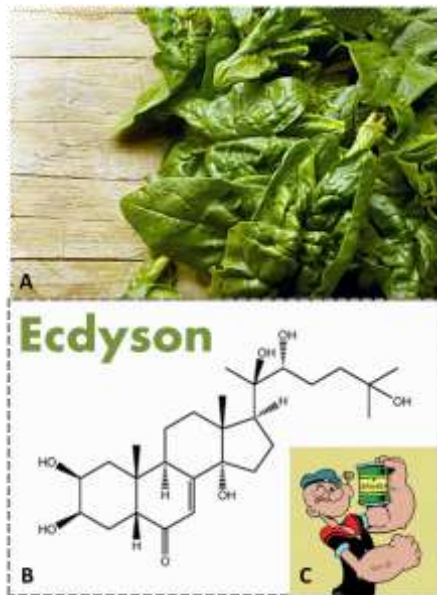


Abbildung 4: Ecdyson - Spinat (A) enthält große Mengen an Ecd (B). Für die Muskelkraft Popeyes wurde schon damals der Verzehr von Spinat verantwortlich gemacht (C).

Bindung eines Liganden ist der heterodimere Komplex aus Ecd-Rezeptor und USP in der Lage, als Transkriptionsfaktor an die Ecd-responsiven Elemente der DNA zu binden (Yao et al. 1993). Für Säugetiere konnte bisher noch kein funktioneller Ecd-Rezeptor detektiert werden. Der Mensch selber kann kein Ecd synthetisieren, es jedoch über die Nahrung zu sich nehmen. Neben Roter Bete, Mangold oder Kopfsalat enthält insbesondere die heimische Pflanze Spinat (*spinacia oleracea*) eine beträchtliche Menge Ecd, wobei Samen und jüngere Blätter das meiste Ecd enthalten (Zibareva et al. 2003). Auch die aus der ayurvedischen Medizin stammende Pflanze *tinospora cordifolia* produziert Ecd (Saha und Ghosh 2012). Auf diese Weise schützen sich die Pflanzen effektiv vor Raupenfraß (Dinan und Lafont 2006). Die Wirkung von Ecd in Säugetieren wird vielfach in der Wissenschaft untersucht, auch in der

traditionellen Medizin werden Ecd-haltige Pflanzenarten eingesetzt (Dinan und Lafont 2006).

Gerade vor dem Hintergrund des MetSs ist es von außerordentlichem Interesse, therapeutische und präventive Strategien zu entwickeln, die sich simultan auf eine Mehrzahl der Symptome des MetSs positiv auswirken. Für Ecd gibt es in dieser Richtung vielversprechende Untersuchungen. Lafont und Dinan diskutierten Ecd als mögliche „Universalmedizin“ wissenschaftlich (Lafont und Dinan 2003). Unter anderem stellt die Beeinflussung des Risikos für D. m. eine wichtige Komponente dar. Für 20- β -Ecd konnte sowohl *in vivo* als auch *in vitro* ein Glucose-reduzierender Effekt erreicht werden (Yoshida et al. 1971; Chen et al. 2006), so führte die orale Verabreichung von Ecd zu einer Reduktion der Plasma-Glukose und des glykosylierten Hämoglobins. Aus diesem Grund wird von einige Autoren der mögliche Einsatz in der Diabetes-Therapie diskutiert (Kizelsztein et al. 2009; Sundaram et al. 2012). Ein weiteres Symptom des MetSs stellt der gestörte Lipidstoffwechsel dar. Ältere Artikel stellten nach Ecd-Gabe einen Einfluss auf diesen in Form einer Cholesterolspiegel-Reduktion fest (Lupien et al. 1969; Mironova et al. 1982; Naresh Kumar et al. 2013). Untersuchungen durch Seidlová-Wuttke et al. konnten an ovarieektomierten

Ratten eine Erniedrigung der LDL-Serumlipide bei fehlendem Anstieg der TG und gleichzeitiger Erhöhung der HDL-Lipide verzeichnen (Seidlova-Wuttke et al. 2010b).

Vielfach beeinflusste die Ecd-Gabe auch das anabole bzw. katabole Potential auf Körpergewebe wie Knochen, Knorpel, Muskel oder die Fettmasse. Insbesondere ein senkender Effekt der viszeralen Adipositas wäre im Hinblick auf das MetS von besonderem Interesse. Eine Reduktion der Fettleibigkeit konnte beispielsweise an überfütterten Mäusen durch den Zusatz von 20-Hydroxy-Ecd hervorgerufen werden (Kizelsztejn et al. 2009; Foucault et al. 2012; Foucault et al. 2014), die zusätzlich mit einer Senkung der Adipokin-Expression einherging (Foucault et al. 2012). Ebenso zeigte der pflanzliche Zusatzstoff einen reduzierenden Einfluss auf das abdominale Fettdepot an ovariektomierten Ratten und überfütterten Mäusen, der durch eine quantitative Computertomographie der Tiere erfasst werden konnte (Kizelsztejn et al. 2009; Seidlova-Wuttke et al. 2010b).

Die Knochenmasse von Mäusen konnte anabol beeinflusst werden (Dai et al. 2015), sodass der Einsatz in der Osteoporosetherapie vielfach in der Literatur diskutiert wird (Gao et al. 2008; Kapur et al. 2010; Seidlova-Wuttke et al. 2010a). Die Ecd-Applikation bewirkte eine osteogene Differenzierung der mesenchymalen Stammzellen von Mäusen und eine Linderung der Osteoporose (Gao et al. 2008). Sowohl der trabekuläre Knochenanteil an ovariektomierten Ratten als auch der Gelenkknorpel im Bereich der Metaphyse erfuhr unter Ecd-Einnahme eine Zunahme, sodass Ecd auch einen möglichen Therapieansatz in der Behandlung der Osteoarthritis darstellen könnte (Kapur et al. 2010; Seidlova-Wuttke et al. 2010a).

Der mögliche Muskel-anabole Effekt von Ecd wird mit großem Interesse insbesondere von Bodybuilder und Sportlern verfolgt. Zahlreiche Präparate werden im Internet zu hohen Preisen angeboten, um den Muskelaufbau zu steigern. In der Vergangenheit konnte durch Ecd eine Steigerung der Aktinsynthese in Insekten hervorgerufen werden (Shanavas et al. 1996). Auch an Säugetieren zeigten sich Muskel-anabole Effekte (Gorelick-Feldman et al. 2008; Seidlova-Wuttke et al. 2010b). So konnte Gorelick-Feldman et al. unter Ecd-Einfluss eine ansteigende Proteinsynthese in Muskelzellen von Mäusen verzeichnen (Gorelick-Feldman et al. 2008; Gorelick-Feldman et al. 2010). Unter der Gabe von 20-Hydroxyecd trat ebenfalls bei Mäusen eine Zunahme der Muskelsmasse des *triceps brachii* auf (Cheng et al. 2013). An Muskelfasern der Ratte äußerte sich die Phytohormoneinnahme durch einen hypertrophen Effekt (Tóth et al. 2008; Parr et al. 2015). Auf der Suche nach einer möglichen Alternative zur klassischen Hormon-Ersatz-Therapie konnte Ecd Hitzewallungen in Mäusen reduzieren (Puri et al. 2012).

Insgesamt liegen interessante Untersuchungsansätze vor, die die weitere Erforschung der Ecd-Wirkung als Unterstützung in der Therapie des MetSs rechtfertigen. Auch Lafont und Dinan fassen zusammen, dass Ecd ein breites Spektrum an pharmakologischen Effekten bietet, die jedoch noch intensiverer und standardisierter Forschung bedürfen, um Ecd wirklich als „Universalmedizin“ bezeichnen zu können (Lafont und Dinan 2003; Dinan und Lafont 2006).

1.5 Zielsetzung

Ziel der nachfolgenden Arbeit ist es, die möglichen Wechselwirkungen zwischen dem Körperfett, dabei insbesondere der viszeral lokalisierten Adipositas, und den Serumparametern wie dem hsCRP oder dem Lipidprofil zu analysieren. Retrospektiv wurde die Wirkung von Ecd-haltigem Spinatextrakt auf die Körperparameter Fettanteil, Muskelmasse, KG und Bauchumfang (BU) sowie auf die Serumparameter Cholesterin, TG, LDL, HDL und das hsCRP adipöser Patienten mit metabolischem Syndrom untersucht. Als Comparatorgruppe (CG) standen die Daten eines Patientenkollektivs zur Verfügung, dessen Mitglieder ebenfalls am metabolischen Syndrom erkrankt waren, jedoch ohne Ecd-haltigen Spinatextrakt therapiert wurden. Sowohl für die VG als auch für die CG wurden Patientendaten aus der Abteilung für klinische und experimentelle Endokrinologie der Universitätsmedizin Göttingen ausgewertet. Des Weiteren ist der VD-Haushalt dieser Patienten analysiert worden.

2 Material und Methoden

Die retrospektive Analyse dient der Erfassung der möglichen Einflussnahme von Ecd-haltigen Präparaten auf die Körpergewebe und das Lipidprofil von Patienten, die vom MetS betroffen sind. Als zusätzliche Parameter wurden der VD-Spiegel und das hsCRP untersucht.

2.1 Erfassung des Patientenkollektivs

Die Daten wurden retrospektiv anhand von 432 Patientenakten erhoben, die sich im Zeitraum von Januar 2006 bis Januar 2012 in der Abteilung für klinische und experimentelle Endokrinologie unter Leitung von Prof. Dr. med. W. Wuttke vorstellten. Für die Verwendung der Patientendaten wurde zuvor das Einverständnis der Ethikkommission der Universitätsmedizin Göttingen eingeholt (Antragsnummer: 5/12/14An). Einschlusskriterien waren neben vollständig vorhandenen demographischen Daten ein Mindestalter von 18 Jahren. Von diesen 432 Patientenfällen ist bei 105 Patienten das MetS gemäß der aktuellen Definition nach Alberti et al. aus dem Jahre 2009 diagnostiziert worden (vgl. Tab. 2). Ausschlusskriterium für die Aufnahme in die Verum- (VG) oder Comparatorgruppe (CG) war die Einnahme medikamentöser Substanzen zur Gewichtsreduktion oder die Durchführung anerkannter Diäten. Ebenso erfuhren Patienten keine Berücksichtigung, die mögliche, sekundäre Ursachen einer Adipositas aufwiesen, beispielsweise eine nicht therapierte Hypothyreose oder einen Hypercortisolismus. Auch sind keine Patienten in die Untersuchung aufgenommen worden, die VD-Präparate oder Lipidsenker eingenommen haben, an bereits diagnostizierter Osteoporose oder an einem vorbekannten D. m. erkrankt sind. Insgesamt konnte auf die Daten von 92 Patienten mit diagnostiziertem MetS zurückgegriffen werden, wovon 64 Patienten zusätzlich zur grundsätzlich empfohlenen Ernährungsumstellung und sportlichen Betätigung ein Ecd-haltiges Präparat einnahmen. Dahingegen verzichteten 28 Patienten auf dessen Einnahme und standen folglich als CG zur Verfügung. Anhand der Patientenakten und Arztbriefe konnten Anamnesedaten und Untersuchungsergebnisse wie Tanita-Körperanalysewaagemessungen und Laborparameter standardisiert erhoben werden, um im Weiteren tabellarisch und gleichzeitig anonym aufgearbeitet zu werden (vgl. Kap. 3.3). Die Tab. 3 zeigt eine Zusammenstellung aller erhobenen Werte unter Angabe der Referenzwerte sowohl für das weibliche als auch für das männliche Geschlecht.

2.2 Erhebung der Anamnese

Bei der Erstvorstellung der Patienten in der endokrinologischen Abteilung wurde durch Priv. Doz. Dr. med. D. Seidlová-Wuttke oder Prof. Dr. med. W. Wuttke eine umfassende Anamnese unter Erfassung der demographischen Daten erhoben. Neben aktuellen Beschwerden und

Vorerkrankungen wurden auch medikamentöse Maßnahmen wie die Gabe von Lipidsenkern, Cortison, VD-Präparate oder Antidiabetika mit der jeweiligen Dosierung erfragt. Auch die Familien- und Sozialanamnese sowie eine umfassende Ernährungsanamnese fand Berücksichtigung. Dabei ist neben der Nahrungsmittelauswahl und –menge das Essverhalten ausgearbeitet worden. Auch die Verzehrhäufigkeit wurde notiert. Des Weiteren ist die Entwicklung des KGs erörtert worden. Zusätzlich wurde der Bewegungsstatus des Patienten durch Befragung nach Art und Häufigkeit der körperlichen Betätigung sowohl im Winter als auch im Sommer ermittelt. Auch Daten zur beruflichen Tätigkeit spielten eine Rolle.

2.3 Diagnostik des metabolischen Syndroms

Zur Diagnose des MetS wurde die aktuelle Definition von Alberti et al. (2009) herangezogen. Bei Vorliegen von 3 der folgenden 5 Kriterien kann vom Vorliegen dieses Symptomkomplexes ausgegangen werden (vgl. Tab. 1 und 2). Obligat zur Diagnosestellung sind demnach die Erfassung des Taillenumfangs, die Bestimmung des TG-Spiegels, der Nüchternblutzucker, der Blutdruck und des HDLs.

Tabelle 2: Aktuelle Definitionskriterien des MetSs in Anlehnung an Alberti et al. 2009.

Kriterien	Referenzwerte
Taillenumfang als Maß für eine viszerale Obesitas	Taillenumfang* Männer \geq 102 cm Frauen \geq 88 cm
Erhöhte TG	\geq 150 mg/dl oder Medikation
Reduzierte HDL	Männer $<$ 40 mg/dl Frauen $<$ 50 mg/dl oder Medikation
Blutdruck	Systolisch \geq 130 mmHg Diastolisch \geq 85 mmHg oder Medikation
Nüchternplasmaglukose	$>$ 100 mg/dl oder Medikation
* (ethnisch-spezifische Grenzwerte empfohlen, AHA/NHLBI- oder IDF-Grenzwerte für Personen europäischer Herkunft, IDF-Grenzwerte für NichtEuropäer)	

Die Bestimmung des **arteriellen Blutdrucks** erfolgte nach einer 10-minütigen Ruhephase mittels der nichtinvasiven Methode nach Riva Rocci mit Hilfe einer am Oberarm angelegten Blutdruckmanschette, um eine bestehende arterielle Hypertonie aufzudecken. Die Patienten befanden sich dabei in sitzender Körperposition.

Um **Veränderungen der Körpergewebe** sowohl mit als auch ohne Einnahme von Ecd erfassen zu können, sind die Patienten in etwa 3-monatigen Abständen auf der Tanita-Körperanalysewaage BC 418 MA (TANITA Europe B.V. Amsterdam, Niederlande) in Straßenkleidung ohne Strümpfe und Schuhe gewogen worden. 1,5 kg ist dem KG für diese Kleidung abgezogen worden. Diese Waage verfügt über die Möglichkeit einer bioelektrischen Impedanzanalyse-Technologie (BIA-Technologie). Dafür befinden sich die unbedeckten Füße auf Metallelektroden, sodass ein schwaches elektronisches Signal den Körper erreichen kann. Durch den unterschiedlichen Wassergehalt der unterschiedlichen Körpergewebe ergibt sich ein jeweils charakteristischer Widerstand, auch Impedanz genannt. Dieser gibt Aufschluss über Art und Anteil des entsprechenden Gewebes. Auf diese Weise ist es möglich, neben dem KG, den genauen Fett-, Muskel- oder auch Knochenanteil sowie den BMI nach Erhebung der Körpergröße zu berechnen. Patienten, die einen Herzschrittmacher aufwiesen, sind von der Tanita-Waagemessung und damit der Studie ausgeschlossen gewesen.

Tabelle 3: Übersicht der erhobenen Patientendaten - Tabellarische Übersicht der erhobenen Patientendaten zur retrospektiven Auswertung. Aufgeführt sind die einzelnen Parameter mit ihren jeweiligen Einheiten in Klammern sowie die dazugehörigen Normwerte.

	Parameter	Normwerte
Deskriptive Charakterisierung	Geburtsdatum	
	Geschlecht (m/w)	
	Datum der ärztlichen Vorstellung	
Anamnese	Diagnosen	
	Medikamente/Therapie	
	Ernährungs- und Bewegungsanamnese	
	Sozial- und Familienanamnese	
Körperlicher Befund	Blutdruck (mmHg)	
	Körpergröße (cm)	
	Taillenumfang (cm)	
Tanita-Körperanalysewaage	Körpergewicht (kg)	
	Fettanteil (%)	
	Muskelanteil (%)	
	Knochengewicht (kg)	
	BMI (kg/m ²)	≥25 kg/m ² übergewichtig ≥30 kg/m ² adipös
Entzündungsmarker	hsCRP (mg/dl)	<1 mg/dl
Schilddrüsendiagnostik	TSH basal (m I.E./l)	0,4 – 4,0 mIU/l
Kohlenhydratstoffwechselmarker	Glukose nüchtern (mg/dl)	<100 mg/dl
Lipidstatus	Cholesterin (mg/dl)	<200 mg/dl
	HDL (mg/dl)	F:>50 mg/dl M:>40 mg/dl
	LDL (mg/dl)	<160 mg/dl
	TG (mg/dl)	<150 mg/dl
Vitamine	25(OH)VD (µg/l)	20 – 70 µg/l
	1,25(OH) ₂ VD (ng/l)	30 – 70 ng/l

Für die **Labordiagnostik** ist den Patienten mit deren Einverständnis mittels eines Venenpunktionssystems nüchtern Blut entnommen worden. Für die Auswertung erfolgte eine Zusammenarbeit mit dem Institut für klinische Chemie der Universitätsmedizin Göttingen. Neben den für das MetS wichtigen Laborparametern ist bei zahlreichen Patienten zusätzlich eine Bestimmung von 25(OH)-VD und 1,25(OH)₂-VD erfolgt, um Aufschluss über den VD-Haushalt bei Adipositas zu erhalten. Ebenso wurden die Werte für das hsCRP ermittelt. Bedingt durch eine hochsensitive Messmethode können schon geringste Konzentrationen ab 0,001 mg/dl bestimmt werden. Eine komplette Übersicht über die bei Patienten erhobenen Werte kann der Tab. 3 entnommen werden.

Studien konnten zeigen, dass der **Taillenumfang** im Gegensatz zum BMI besser mit der viszeralen Adipositas sowie einer Insulinresistenz und dem damit einhergehenden Risiko eines kardiovaskulären Ereignisses und D. m. Typ II korreliert (Ohlson et al. 1985; McKeigue et al. 1991; Folsom et al. 1993; Yusuf et al. 2005; Schulze et al. 2012). Aus diesem Grund ist der Taillenumfang als Maß für die Masse an intraabdominellen Fettdepot ermittelt worden. Dafür wird in Atemmittellage beim stehenden Patienten der schmalste Umfang zwischen Rippenunterrand und Beckenkamm gemessen.

2.4 Ernährungs- und Bewegungsempfehlungen

Die Patienten sind in der Hormonsprechstunde der Abteilung für klinische und experimentelle Endokrinologie der Universitätsmedizin Göttingen intensiv darüber aufgeklärt worden, dass neben Bewegungsmangel insbesondere der Kohlenhydratkonsum nach 16:00 Uhr maßgeblich zur Gewichtszunahme beiträgt. Kohlenhydrate bestehen im Wesentlichen aus Glucose, Fructose und Galactose. Insbesondere die Glucose dient als Energielieferant für Zellen. Nicht benötigte Glucose wird in Fett umgebaut und eingelagert. Insbesondere in den Abendstunden nimmt der Energiebedarf durch die reduzierte Bewegung ab. Ziel der gesunden Diät ist es deshalb, die abendliche Einnahme von Kohlenhydraten zu unterbinden und stattdessen eiweißreiche Kost wie Fleisch, Fisch und Käse zu bevorzugen. Dies führt in der Konsequenz dazu, dass der Körper seinen abendlichen Energiebedarf durch körpereigene Fettdepots deckt. Um den Patienten die Umsetzung im Alltag zu erleichtern, wurden sie durch Mahlzeitenbeispiele an Wochen- und Feiertagen in Form eines Flyers unterstützt. Zur Erhöhung der Muskelmasse, Stärkung der Knochen und des Herz- und Kreislaufsystems sollen die Patienten täglich mindestens 10.000 Schritte machen, zusätzlich 3-mal wöchentlich jeweils 30 Minuten Sport treiben. Dabei wurden den Patienten Sportarten auf die individuellen Bedürfnisse zugeschnitten empfohlen.

2.5 Ecdyson-haltige Nahrungsergänzungsmittel

Neben körperlicher Bewegung und einer kohlenhydratarmen Ernährungsumstellung sind den Patienten ecd-haltige Nahrungsergänzungsmittel der Firma VerdeVital® (Beratungs-, Import- und Vertriebsgesellschaft mbH, Bovenden) empfohlen worden. Insgesamt standen 6 unterschiedliche VerdeVital®-Produkte mit einem unterschiedlich hohen Spinatpulveranteil zur Verfügung, wobei das Spinatpulver 10 % Ecd enthält. Der ecd-haltige Spinatextrakt sollte täglich in Form von 2 Kapseln mit reichlich Wasser eingenommen werden, sodass die Patienten in Abhängigkeit vom jeweiligen VerdeVital®-Produkt täglich Ecd in einer Menge von 40 bis 90 mg einnahmen. Zusätzlich sind die differenten Produkte um bestimmte Zusatzstoffe ergänzt worden, die der A-1 im Anhang entnommen werden können.

2.6 Methodik der statistischen Datenaufarbeitung

Für die VG und CG wurden Körper- und Serumparameter sowie Messwerte des VD-Haushaltes anonym erhoben und tabellarisch aufgearbeitet. Auf Grund der starken Varianz der absoluten Werte der einzelnen Patienten wurden die relativen Veränderungen in Form von Prozentwerten ermittelt. Zum Startzeitpunkt wurde für jeden Patienten ein individueller 100 %-Referenzwert der einzelnen Parameter generiert. Dieser diente als Grundlage, um individuelle, prozentuale Abweichungen nach 3, 6 bzw. ≥ 6 und ≥ 9 Monaten ermitteln zu können. Der 100 %-Startwert in den Graphiken ist der Mittelwert der Abweichungen der absoluten, jeweiligen Patientenwerte vom Mittelwert der absoluten Patientenwerte. Aus der individuellen Abweichung jedes einzelnen Patienten vom Mittelwert der absoluten Werte erklären sich die hohen Standardabweichungen zu den jeweiligen Startzeitpunkten. Im zeitlichen Verlauf reduzierte sich die Patientenzahl der CG, sodass zur statistischen Aufarbeitung die Werte ≥ 6 Monate zusammengefasst wurden. Für die VG war es dagegen möglich, mehrfache Messungen im Verlauf zu erheben. Demnach konnte eine zusätzliche Werteunterteilung in 3, 6 und ≥ 9 Monate vorgenommen werden. Aus diesem Grund ist in den Graphen auch nur für die VG eine Säule im Bereich ≥ 9 Monate zu finden. Anhand der individuellen prozentualen Abweichungen konnten Mittelwerte und Standardfehler für den jeweiligen Zeitraum und Parameter der entsprechenden Gruppe erhoben werden. Graphisch sind die Daten auf zwei Arten dargestellt worden. Zum einen sind sowohl für die VG als auch die CG der 100 %-Referenzwert mit Standardabweichung zum Startzeitpunkt und daran orientierend die mittleren, prozentualen Veränderungen mit Standardabweichungen nach 3 und ≥ 6 bzw. nach ≥ 9 Monaten bestimmt worden. Zur besseren Übersicht wurden die reinen prozentualen Abweichungen jeweils für die VG und CG in zwei zusätzlichen Graphen aufgeführt.

Im Weiteren wurden einzelne Parameter der Patientendaten miteinander korreliert, um einen Zusammenhang zwischen zwei metrischen Variablen zu erörtern. Berücksichtigung fanden die

Daten des gesamten Patientenkollektivs, wobei keine zeitliche Sortierung erfolgte. Von Interesse war der Zusammenhang zwischen TG bzw. hsCRP und BU sowie zwischen TG bzw. hsCRP und Fettanteil. Zusätzlich wurden die Serumspiegel von 25(OH)VD und 1,25(OH)VD mit dem BU korreliert. Verwendung fanden nur Datenpaare, die zum gleichen Zeitpunkt erhoben wurden. Für die jeweiligen Korrelationen sind die Signifikanz des linearen Zusammenhangs und der Korrelation mit entsprechendem Pearson-Korrelationskoeffizient (r) und p-Wert berechnet worden. Der Korrelationskoeffizient gibt dabei die Stärke und Richtung des Zusammenhangs und der p-Wert die Signifikanz der Korrelation an.

2.7 Statistik

Mit dem Computerprogramm EXCEL (Microsoft Windows XP-Paket) wurden die Daten katalogisiert und prozentual berechnet. Die Analyse und graphische Darstellung der erfassten Daten erfolgte dann mit Hilfe der Software SigmaSTAT und SigmaPLOT (SPSS Inc., Chicago, USA). Es wurden alle Daten als Messreihen in Spalten erfasst und bei Normalverteilung als Mittelwerte (Mean) und Standardfehler des Mittelwerts (SEM) unter Angabe des Stichprobenumfangs (N) wiedergegeben. Die Signifikanztestung wurde mit der Varianzanalyse und dem t-Test nach Dunnett vorgenommen und auf ein Niveau von $p \leq 0,05$ festgelegt. In den Graphiken wurden signifikante Testungen mit * markiert.

3 Ergebnisse

Im Folgenden sind die retrospektiv ermittelten Patientendaten graphisch in Form von Korrelationen und Säulendiagrammen dargestellt. Zum einen werden die Adipositas-bedingten Auswirkungen auf den Serumspiegel von hsCRP, die TG und den VD-Haushalt aufgeführt. Zum anderen werden die Effekte von Ecd-haltigem Spinatextrakt auf die Körperparameter KG, Fettanteil, Muskelmassen und BU sowie die Serumparameter von Cholesterin, TG, LDL, HDL und hsCRP adipöser Menschen dargestellt.

3.1 Adipositas-bedingte Auswirkungen auf das Serumprofil

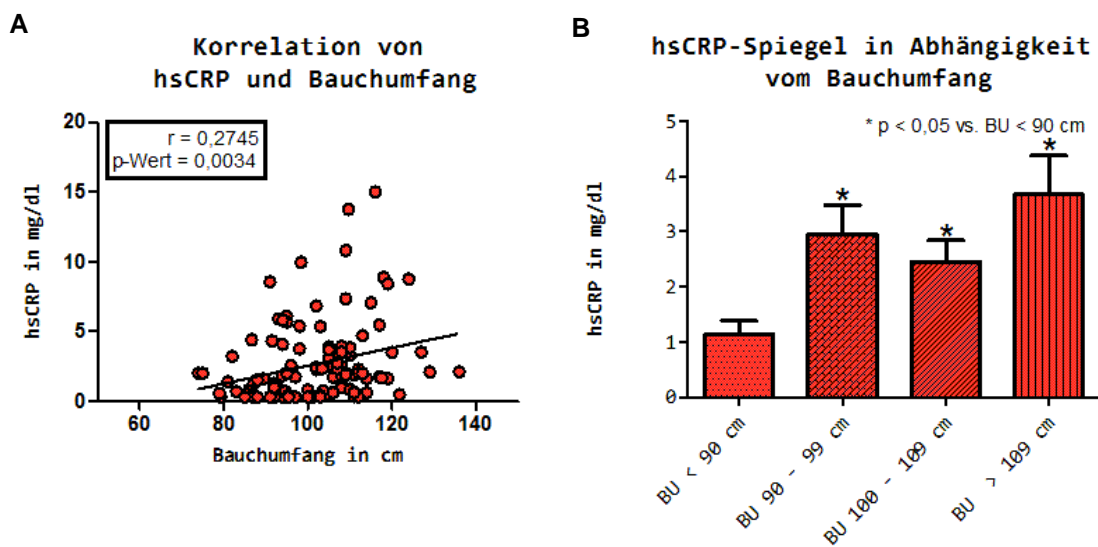


Abbildung 5: Korrelation und Entwicklung von hsCRP in Abhängigkeit vom BU - **A** zeigt die Korrelation von hsCRP mit dem BU der Patienten ($n = 111$). Im linksseitigen Kasten sind der Pearson-Korrelationskoeffizient r und der p -Wert angegeben. Es besteht eine signifikante, positive Korrelation. **B** gibt Aufschluss über den Mittelwert und Standardfehler des Mittelwerts der hsCRP – Spiegel in Abhängigkeit vom jeweiligen BU ($* p < 0,05$ vs. BU < 90 cm, $20 \leq n \leq 35$).

Die Abb. 5A verdeutlicht eine positive Korrelation zwischen dem hsCRP und dem BU, die sich als signifikant herausstellte. Zur weiteren Veranschaulichung sind Mittelwerte und Standardfehler der Mittelwerte der hsCRP-Werte in Abhängigkeit vom BU als Säulendiagramm aufgeführt (vgl. Abb. 5B). Bei einem BU < 90 cm liegt der mittlere hsCRP-Wert bei $1,14$ mg/dl. Bei größeren BU zeigten sich signifikant höhere hsCRP-Werte von $2,95$ mg/dl bei einem BU von $90 - 99$ cm bzw. $3,67$ mg/dl bei einem BU > 109 cm. Dies unterstützt die positive Korrelation zwischen hsCRP und BU.

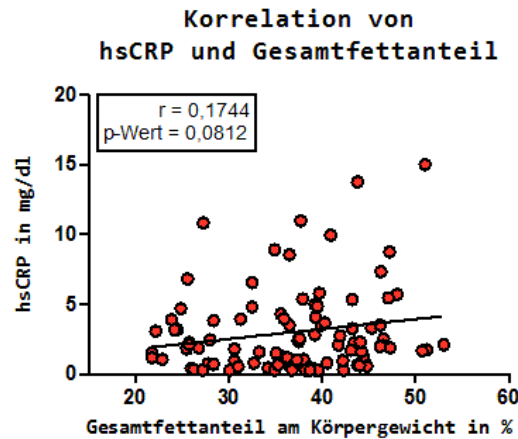


Abbildung 6: Korrelation von hsCRP und dem Gesamtfettanteil derselben Patienten - Im linksseitigen Kasten sind der Pearson-Korrelationskoeffizient r und der p -Wert angegeben. Es besteht keine signifikante, positive Korrelation ($n = 101$).

Die Abb. 6 verdeutlicht keinen linearen Zusammenhang zwischen dem hsCRP und dem Gesamtfettanteil des Körpers. Ebenso konnte keine Signifikanz nachgewiesen werden.

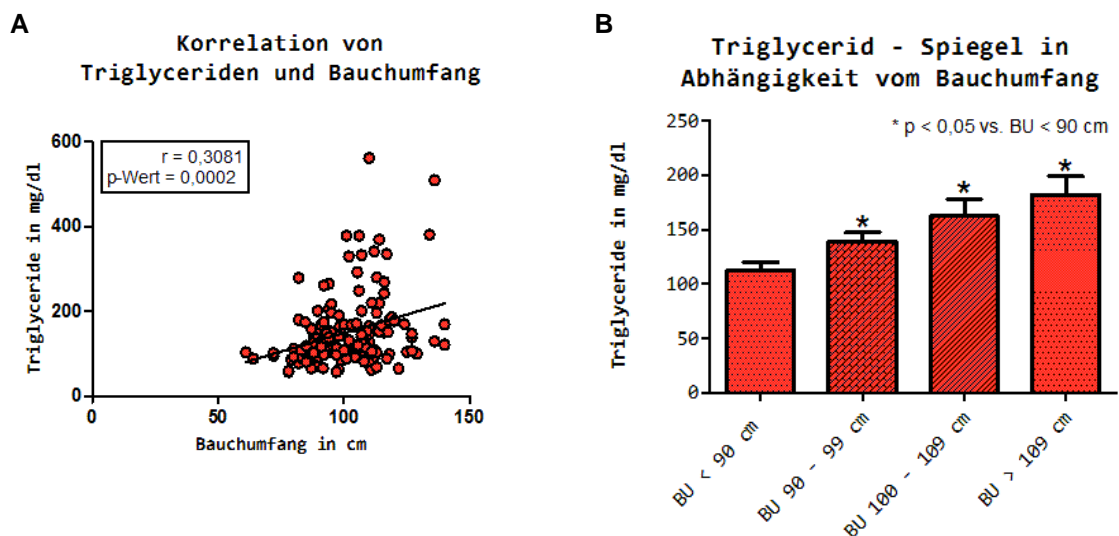


Abbildung 7: Korrelation und Entwicklung der TG in Abhängigkeit vom BU - **A** zeigt die Korrelation von TG und BU derselben Patienten ($n = 144$). Im linksseitigen Kasten sind der Pearson-Korrelationskoeffizient r und der p -Wert angegeben. Es besteht eine signifikante, positive Korrelation. **B** gibt Aufschluss über den Mittelwert und den Standardfehler des Mittelwerts der TG – Spiegel in Abhängigkeit vom jeweiligen BU (* $p < 0,05$ vs. BU < 90 cm, $32 \leq n \leq 44$).

Für die Korrelation von TG und den BU besteht ein linearer Zusammenhang, der sich als signifikant herausstellte. Die zusätzliche Darstellung des TG-Spiegels in Abhängigkeit vom BU in

Form eines Säulendiagramms (vgl. Abb. 7B) zeigt bei größeren BU höhere TG-Spiegel mit 112 mg/dl bei einem BU < 90 cm bzw. mit 181,9 mg/dl bei einem BU > 109 cm. Zudem sind die Werte bei einem BU \geq 90 cm signifikant gegenüber dem BU < 90 cm. Dies unterstützt die signifikante positive Korrelation, die aus Abb. 7A hervorgeht.

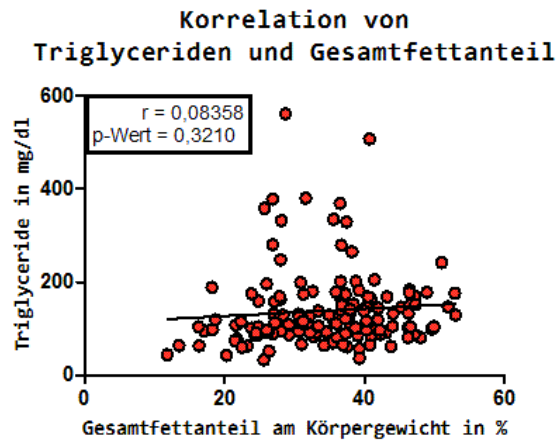


Abbildung 8: Korrelation von TG-Serumwerten und Körperfettanteil derselben Patienten - Im rechtsseitigen Kasten sind der p-Wert und der Pearson-Korrelationskoeffizient r angegeben. Es besteht kein signifikanter, linearer Zusammenhang ($n=143$).

Die Abb. 8 zeigt eine Korrelation des TG-Spiegels mit dem Gesamtfettanteil der Patienten. Es konnte keine signifikante positive Korrelation zwischen den Parametern aufgezeigt werden.

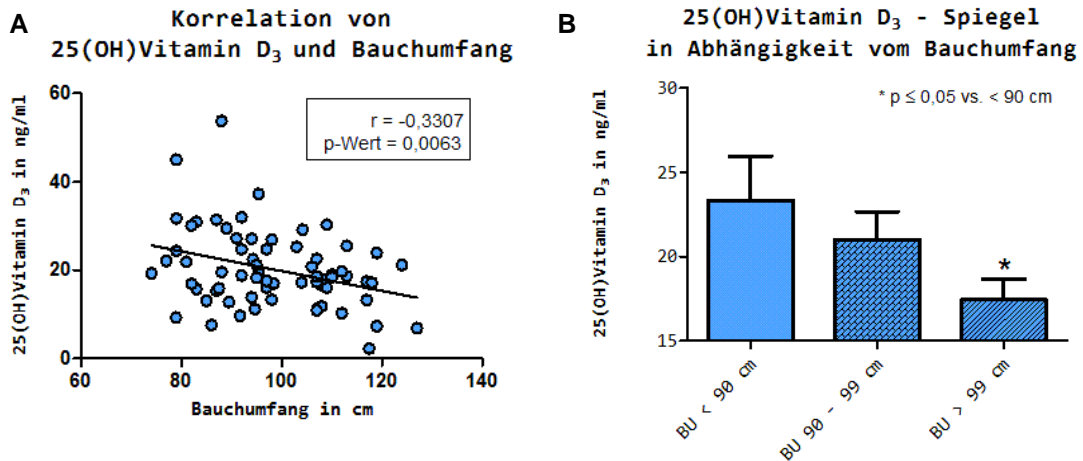


Abbildung 9: Korrelation und Entwicklung 25(OH)VD in Abhängigkeit vom BU - A zeigt die Korrelation des 25(OH)VD – Spiegels und des BUs. Der Stichprobenumfang beträgt $N = 67$. Im rechtsseitigen Kasten sind der p-Wert und der Pearson-Korrelationskoeffizient r angegeben. Es besteht eine signifikante, negative Korrelation. In B sind Mittelwerte und Standardfehler des Mittelwerts des 25(OH)VD – Spiegels in Abhängigkeit vom BU (* $p \leq 0,05$ vs. < 90 cm, $19 \leq N \leq 28$) aufgeführt.

Die Abb. 9 stellt die Adipositas-bedingten Auswirkungen auf den 25(OH)VD-Spiegel dar. In der Abb. 9A wird eine negative Korrelation zwischen 25(OH)VD-Spiegel und dem BU verdeutlicht, die sich als signifikant herausstellte. In Abb. 9B sind die Mittelwerte und der Standardfehler des Mittelwerts des 25(OH)VD-Spiegels in Abhängigkeit zum BU aufgeführt. Bei höheren BU zeigen sich niedrigere 25(OH)VD-Spiegel mit 23,35 ng/ml bei einem BU von < 90 cm bzw. 17,43 ng/ml bei einem BU > 99 cm. Zudem ist der Wert des 25(OH)VD-Spiegels bei einem BU > 99 cm signifikant gegenüber dem Wert bei einem BU von < 90 cm.

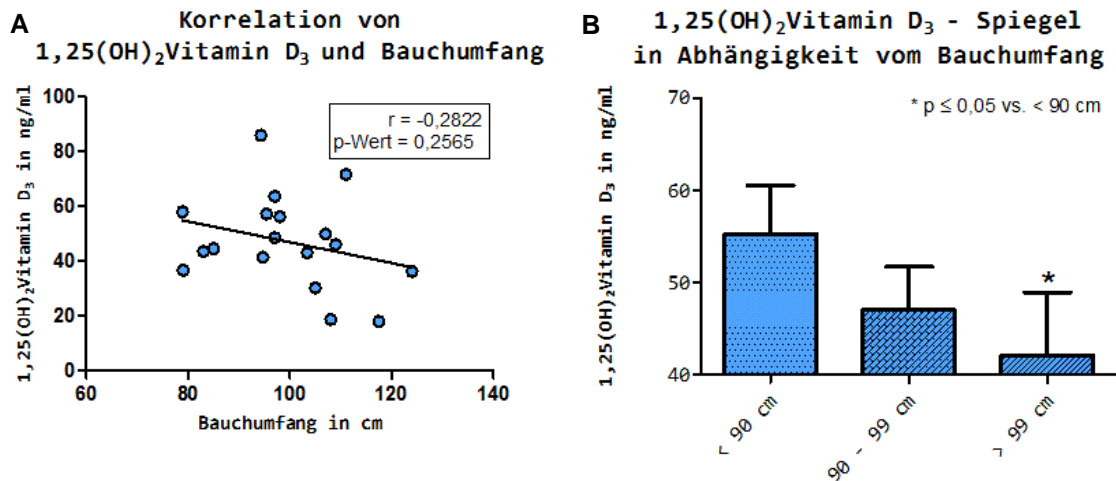


Abbildung 10: Korrelation und Entwicklung von 1,25(OH)₂VD in Abhängigkeit vom BU - In **A** sind der 1,25(OH)₂VD – Spiegel und der BU derselben Patienten miteinander korreliert worden (Stichprobenumfang N = 18). Im rechtsseitigen Kasten sind der p-Wert und der Pearson-Korrelationskoeffizient r angegeben. Es besteht eine negative Korrelation ohne Signifikanz. **B** zeigt Mittelwerte und Standardfehler des Mittelwerts des 1,25(OH)₂VD – Spiegels in Abhängigkeit vom BU (* p ≤ 0,05 vs. < 90 cm, 3 ≤ N ≤ 9).

Die Abb. 10A verdeutlicht bei einem deutlich geringeren Stichprobenumfang eine negative Korrelation ohne Signifikanz zwischen 1,25(OH)₂VD-Spiegel und BU. Die Mittelwerte und Standardfehler der Mittelwerte des 1,25(OH)₂VD-Spiegels in Abhängigkeit vom BU sind in Abb. 10B erkennbar. Es zeigen sich bei höheren BU niedrigere 1,25(OH)₂VD-Spiegel mit 55,27 ng/ml bei einem BU von < 90 cm bzw. mit 42,15 ng/ml bei einem BU > 99 cm. Zudem ist der Wert des 25(OH)₂VD-Spiegels bei einem BU > 99 cm signifikant gegenüber dem Wert bei einem BU von < 90 cm.

3.2 Entwicklung der Körperanalysewaage-Parameter unter Ecd-Einfluss

Im Folgenden ist der Effekt von Ecd auf die Körperparameter KG, Fettanteil, BU und Muskelmasse graphisch dargestellt. Sowohl für die VG als auch die CG diente der Mittelwert zum Startzeitpunkt als 100 %-Referenzwert, anhand dessen die Abweichung im Zeitverlauf dokumentiert werden konnte. Zusätzlich ist für beide Versuchsgruppen die relative prozentuale Veränderung nach 3 und ≥ 6 Monaten (CG) bzw. nach 3, 6 und ≥ 9 Monaten (VG) aufgeführt.

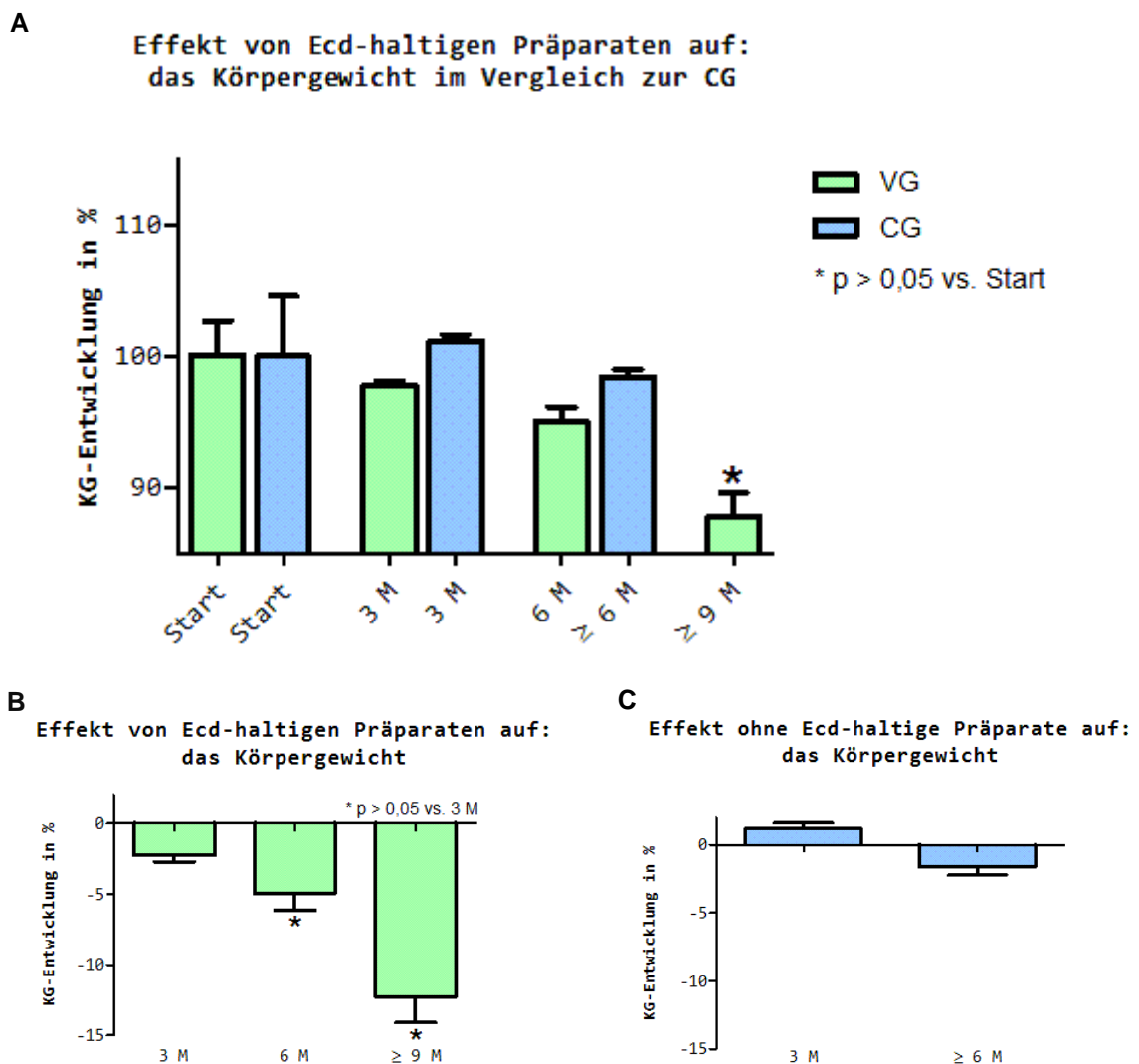
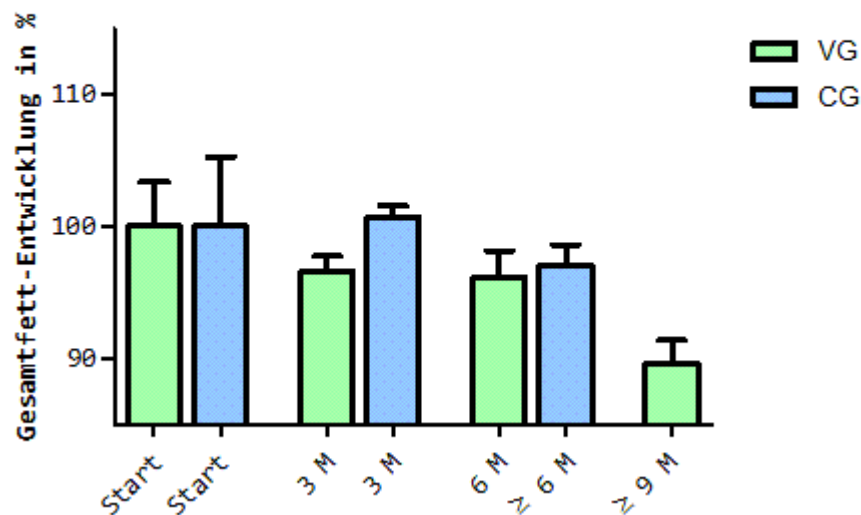


Abbildung 11: Mittelwerte und Standardfehler der KG-Entwicklung - Mittelwerte und Standardfehler (A) der relativen KG-Entwicklung in % zum Startzeitpunkt, nach 3 und ≥ 6 Monaten für die CG (blau) bzw. zum Startzeitpunkt, nach 3, 6 und ≥ 9 Monaten für die VG (grün) (* p > 0,05 vs. Start, $13 \leq n \leq 64$). B und C zeigen die Mittelwerte und Standardfehler der relativen prozentualen Veränderungen nach 3 und ≥ 6 Monaten für die CG bzw. für die VG nach 3, 6 und ≥ 9 Monaten im Vergleich zum Startwert (* p > 0,05 vs. 3 M).

Im Gegensatz zur CG konnte für die VG ein kontinuierlicher Verlust an KG vom Startpunkt bis ≥ 9 Monate erreicht werden (Abb. 11). Nach 3 Monaten lag der mittlere Verlust an KG bei -2,28 %. Für die Patienten, die ≥ 9 Monate den Ecd-Zusatz erhielten, konnte ein signifikanter Verlust an KG von -12,24 % verzeichnet werden. Für die CG ließ sich im Hinblick auf das KG zum Startpunkt keine signifikante Änderung ermitteln. Nach 3 Monaten erhöhte sich das mittlere KG der CG um 1,18 %. Für die Patienten, die ≥ 6 Monate betreut wurden, reduzierte sich das Gewicht nicht signifikant um -1,62 %.

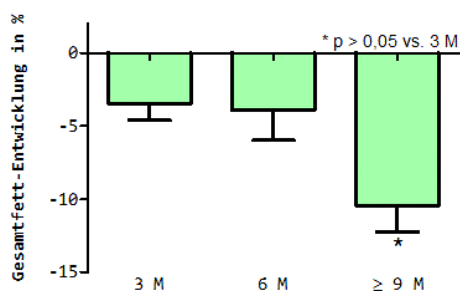
A

Effekt von Ecd-haltigen Präparaten auf: den Gesamtfettanteil im Vergleich zur CG



B

Effekt von Ecd-haltigen Präparaten auf: den Gesamtfettanteil



C

Effekt ohne Ecd-haltige Präparate auf: den Gesamtfettanteil

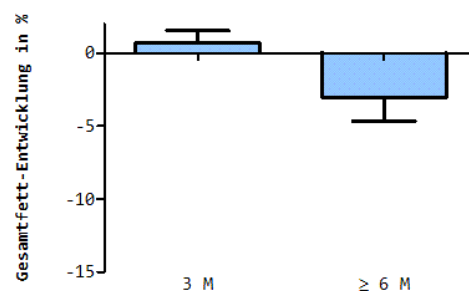
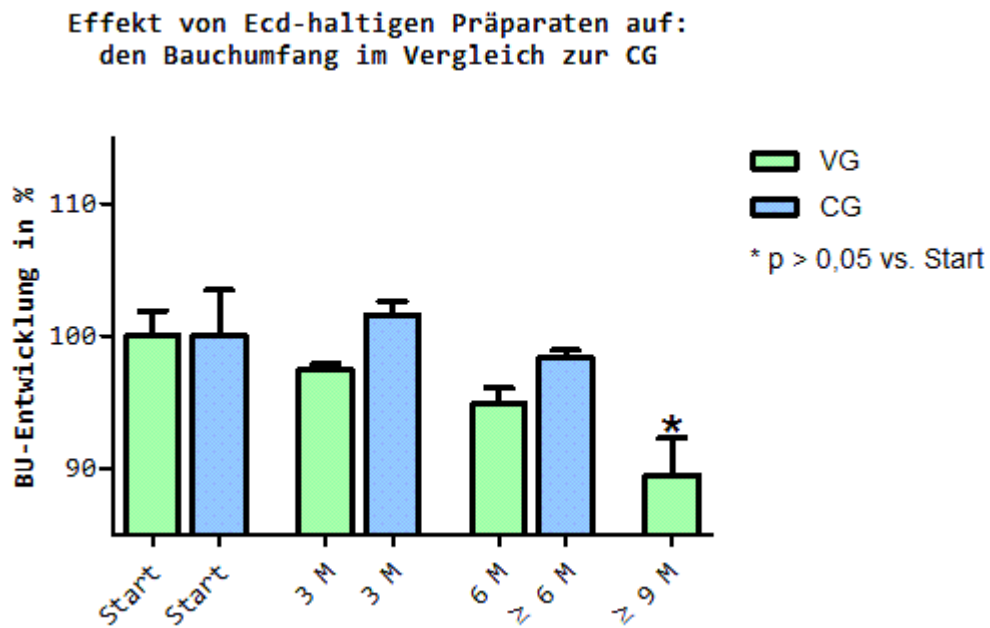


Abbildung 12: Mittelwerte und Standardfehler der Gesamtfett-Entwicklung - Mittelwerte und Standardfehler (A) der relativen Gesamtfett-Entwicklung in % zum Startzeitpunkt, nach 3 und ≥ 6 Monaten für die CG (blau) bzw. zum Startzeitpunkt, nach 3, 6 und ≥ 9 Monaten für die VG (grün) ($13 \leq n \leq 57$). Der Mittelwert der beiden Patientengruppen zum Startzeitpunkt dient als Referenz für 100 %. B und C zeigen die Mittelwerte und Standardfehler relativen prozentualen Gesamtfett-Veränderung nach 3 und ≥ 6 Monaten für die CG bzw. für die VG nach 3, 6 und ≥ 9 Monaten im Vergleich zum Startwert (* $p > 0,05$ vs. 3 M).

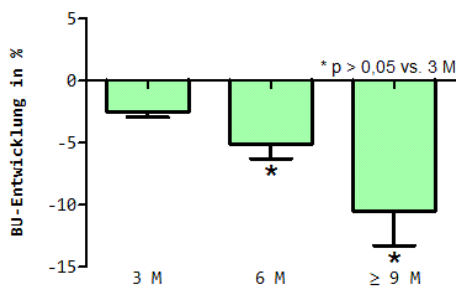
Die Entwicklung des Gesamtkörperfettanteils zeichnet sich in der VG durch einen kontinuierlichen Verlust im Zeitverlauf aus (Abb. 12). Allerdings konnte mit einer Reduktion von -3,44 % nach 3 Monaten und von -10,43 % nach ≥ 9 Monaten keine signifikante Verringerung zum Startgewicht dokumentiert werden. Jedoch ist die Reduktion nach ≥ 9 Monaten signifikant gegenüber der Abnahme, die nach 3 Monaten ermittelt wurde. Für die CG konnte keine signifikante Änderung ermittelt werden. Der Gesamtfettanteil hat nach 3 Monaten um 0,67 % zugenommen und weist nach ≥ 6 Monaten eine Reduktion um -3,04 % auf.

A



B

**Effekt von Ecd-haltigen Präparaten auf:
den Bauchumfang**



C

**Effekt ohne Ecd-haltige Präparate auf:
den Bauchumfang**

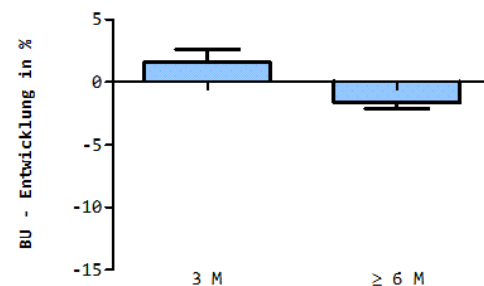
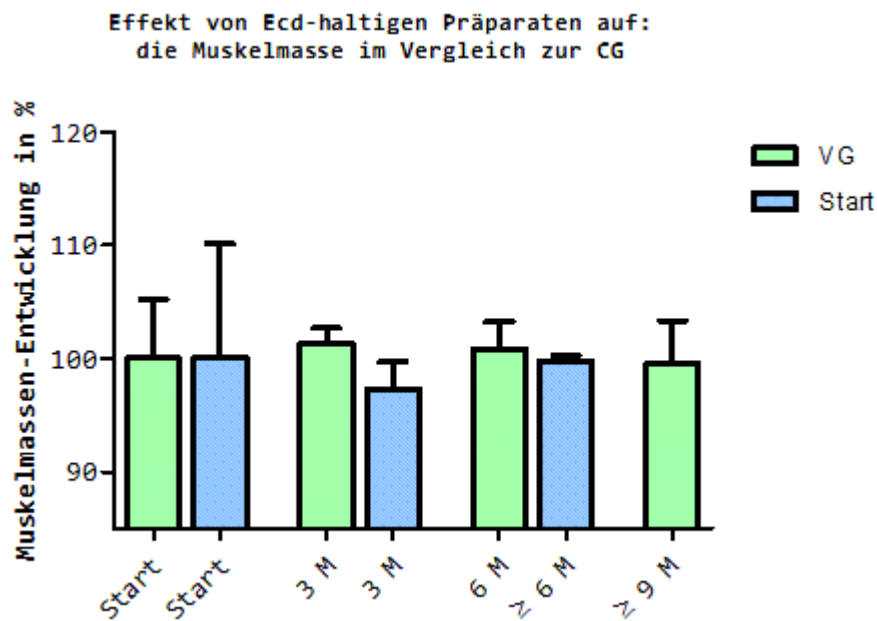


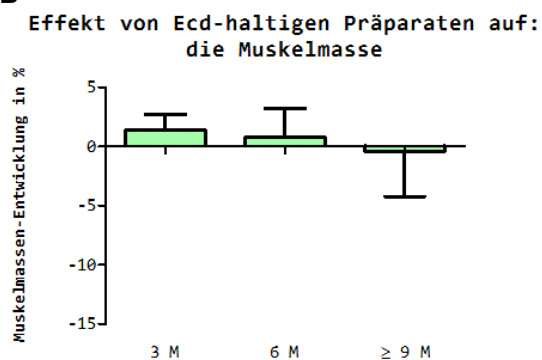
Abbildung 13: Mittelwerte und Standardfehler der BU-Entwicklung - Mittelwerte und Standardfehler (A) der relativen BU-Entwicklung in % zum Startzeitpunkt, nach 3 und ≥ 6 Monaten für die CG (blau) bzw. zum Startzeitpunkt, nach 3, 6 und ≥ 9 Monaten für die VG (grün) (* $p > 0,05$ vs. Start, $13 \leq n \leq 64$). Der Mittelwert der beiden Patientengruppen zum Startzeitpunkt dient als Referenz für 100 %. B und C zeigen die Mittelwerte und Standardfehler der relativen prozentualen BU-Veränderung nach 3 und ≥ 6 Monaten für die CG bzw. für die VG nach 3, 6 und ≥ 9 Monaten im Vergleich zum Startwert (* $p > 0,05$ vs. 3 M).

Wie für das KG und die Fettmasse zuvor beschrieben, zeigt auch der BU unter der Einnahme von Ecd eine stetige Reduktion im Zeitverlauf (Abb. 13). Nach 3 Monaten konnte dieser um -2,51 % reduziert werden. Nach 6 Monaten lag die Verringerung sogar bei einem signifikanten Wert von -5,19 % und konnte im Zeitraum von ≥ 9 Monaten signifikant um -10,50 % reduziert werden. Im Gegensatz dazu zeichnete sich für die CG kein einheitlicher Verlauf ab. Im 3. Monat bzw. ≥ 6 Monate wiesen die Patienten mit MetS ohne Ecd-Ergänzung eine Zunahme von 1,57 % bzw. eine Abnahme von -1,59 % auf.

A



B



C

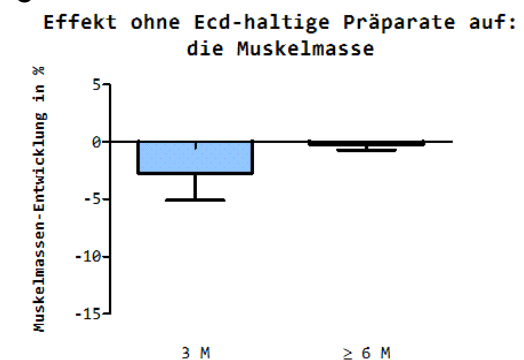
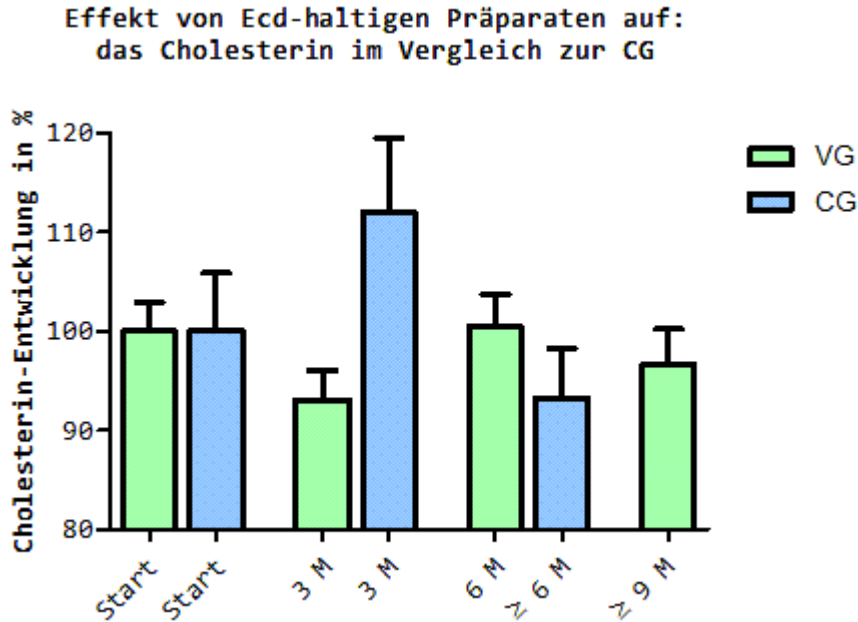


Abbildung 14: Mittelwerte und Standardfehler der Muskelmassen-Entwicklung - Mittelwerte und Standardfehler (A) der relativen Muskelmassen-Entwicklung in % zum Startzeitpunkt, nach 3 und ≥ 6 Monaten für die CG (blau) bzw. zum Startzeitpunkt, nach 3, 6 und ≥ 9 Monaten für die VG (grün) ($11 \leq n \leq 46$). Der Mittelwert der beiden Patientengruppen zum Startzeitpunkt dient als Referenz für 100 %. B und C zeigen die Mittelwerte und Standardfehler der relativen prozentualen Muskelmassen-Veränderung nach 3 und ≥ 6 Monaten für die CG bzw. für die VG nach 3, 6 und ≥ 9 Monaten im Vergleich zum Startwert.

Die Abb. 14 zeigt die Entwicklung der Muskelmasse für die VG und CG. Sowohl nach 3 Monaten als auch nach ≥ 6 Monaten lässt sich für die VG eine geringe Zunahme der Muskelmasse von 1,35 % bzw. 0,79 % verzeichnen. Im Zeitraum ≥ 9 Monate kam es zu einer geringfügigen Muskelmassenreduktion von 0,43 %. Die CG zeigt dagegen im Zeitverlauf eine Abnahme der Muskelmasse von -2,71 % bzw. -0,21 %. Allgemein lässt sich an dieser Stelle sowohl für die VG als auch die CG kein signifikanter Effekt auf das Muskelgewebe unter Ecd-Einfluss feststellen.

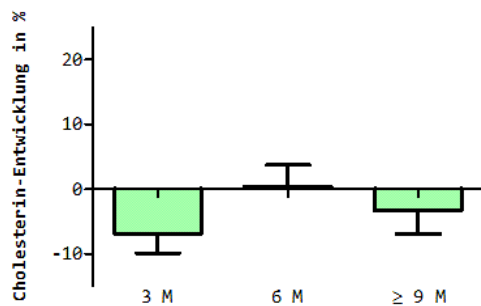
3.3 Entwicklung der Serumparameter unter Ecd-Einfluss

A



B

**Effekt von Ecd-haltigen Präparaten auf:
das Cholesterin**



C

**Effekt ohne Ecd-haltige Präparate auf:
das Cholesterin**

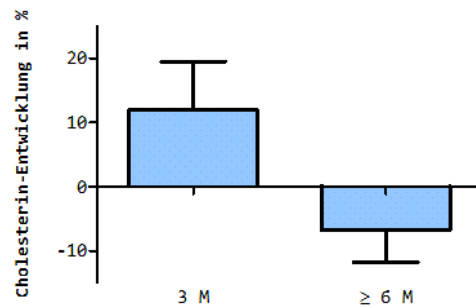


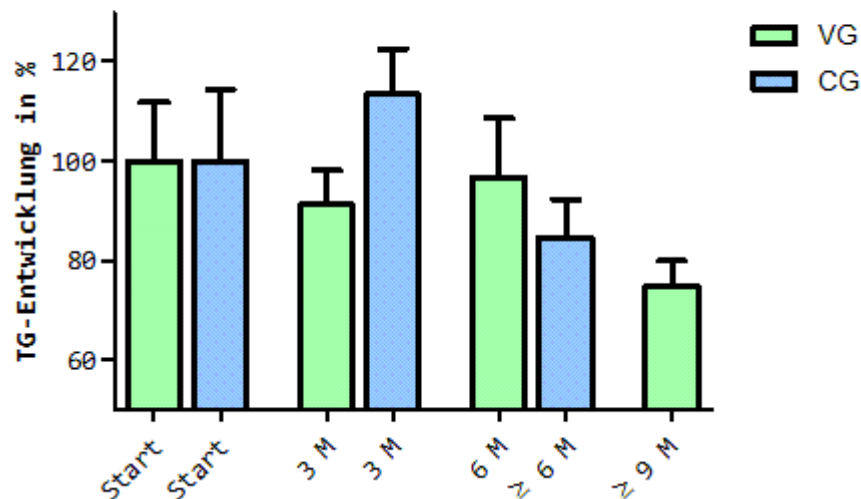
Abbildung 15: Mittelwerte und Standardfehler der Cholesterin-Entwicklung - Mittelwerte und Standardfehler (A) der relativen Cholesterin-Entwicklung in % zum Startzeitpunkt, nach 3 und ≥ 6 Monaten für die CG (blau) bzw. zum Startzeitpunkt, nach 3, 6 und ≥ 9 Monaten für die VG (grün) ($36 > n > 11$). Der Mittelwert der beiden Patientengruppen zum Startzeitpunkt dient als Referenz für 100 %. B und C zeigen die Mittelwerte und Standardfehler der relativen prozentualen Cholesterin-Veränderung nach 3 und ≥ 6 Monaten für die CG bzw. für die VG nach 3, 6 und ≥ 9 Monaten im Vergleich zum Startwert.

In Abb. 15 ist der Einfluss auf den Serum-Cholesterinspiegel der VG und CG graphisch dargestellt. Für die VG ergibt sich im Zeitverlauf eine Reduktion des Cholesterinspiegels von 100 % auf 96,64 % nach ≥ 9 Monaten. Die Verringerung fällt mit -6,91 % nach 3 Monaten am höchsten aus. Für die CG stellt sich das Ergebnis umgekehrt dar, denn im 3. Monat wiesen die Patienten im Durchschnitt einen um 11,92 % erhöhten Cholesterin-Spiegel auf.

Für den Betrachtungszeitraum ≥ 6 Monate konnte der Cholesterin-Spiegel im Durchschnitt um -6,773 % gegenüber dem Startwert verringert werden. Insgesamt konnte die größte Reduktion durch die VG im 3. Monat erzielt werden. Weder für die Werte der CG noch der VG konnte eine Signifikanz ermittelt werden.

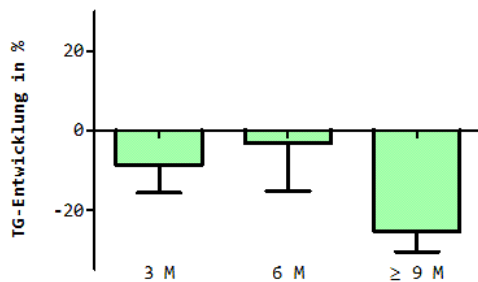
A

**Effekt von Ecd-haltigen Präparaten auf:
die TG im Vergleich zur CG**



B

**Effekt von Ecd-haltigen Präparaten auf:
die TG**



C

**Effekt ohne Ecd-haltige Präparate auf:
die TG**

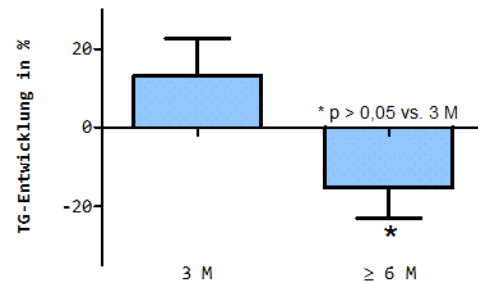


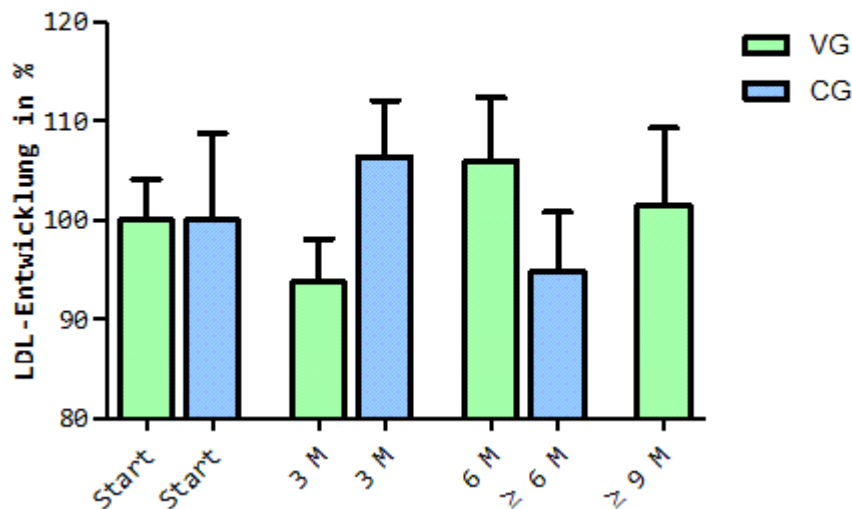
Abbildung 16: Mittelwerte und Standardfehler der TG-Entwicklung - Mittelwerte und Standardfehler (A) der relativen TG-Entwicklung in % zum Startzeitpunkt, nach 3 und ≥ 6 Monaten für die CG (blau) bzw. zum Startzeitpunkt, nach 3, 6 und ≥ 9 Monaten für die VG (grün) ($11 \leq n \leq 30$). Der Mittelwert der beiden Patientengruppen zum Startzeitpunkt dient als Referenz für 100 %. B und C zeigen die Mittelwerte und Standardfehler der relativen prozentualen TG-Veränderung nach 3 und ≥ 6 Monaten für die CG bzw. für die VG nach 3, 6 und ≥ 9 Monaten im Vergleich zum Startwert (* $p > 0,05$ vs. 3 M).

Die Abb. 16 zeigt vergleichend die Entwicklung des TG-Serumspiegels der VG und KG. Für die VG konnte ein reduzierender Effekt sowohl nach 3 Monaten (91,26 %) als auch nach 6 Monaten (96,76 %) und am stärksten nach ≥ 9 Monaten (74,69 %) festgehalten werden. Dieser lag bei -8,74 % bzw. -3,24 % und -25,31 %, wobei keine Signifikanz gegenüber dem

Startwert ermittelt werden konnte (vgl. Abb. 16A). Die CG zeigte nach 3 Monaten eine Erhöhung des TG-Serumspiegels auf 113,36 % gegenüber dem Ausgangswert. Im Gegensatz dazu konnte ≥ 6 Monate eine Reduktion von -15,38 % ermittelt werden. Dieser Wert ist zugleich signifikant gegenüber dem Wert des 3. Monats der CG (vgl. Abb. 16C). Insgesamt konnte für die VG eine Reduktion des TG-Spiegels aufgezeigt werden, wobei die CG für die Patienten ≥ 6 Monate eine deutliche Verringerung aufwies.

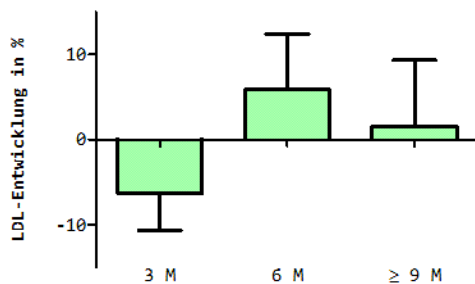
A

**Effekt von Ecd-haltigen Präparaten auf:
das LDL im Vergleich zur CG**



B

**Effekt von Ecd-haltigen Präparaten auf:
das LDL**



C

**Effekt ohne Ecd-haltige Präparate auf:
das LDL**

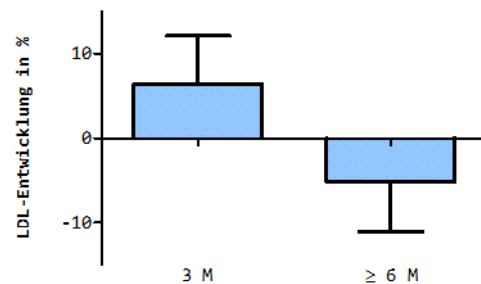


Abbildung 17: Mittelwerte und Standardfehler der LDL-Entwicklung - Mittelwerte und Standardfehler (A) der relativen LDL-Entwicklung in % zum Startzeitpunkt, nach 3 und ≥ 6 Monaten für die CG (blau) bzw. zum Startzeitpunkt, nach 3, 6 und ≥ 9 Monaten für die VG (grün) ($11 \leq n \leq 34$). Der Mittelwert der beiden Patientengruppen zum Startzeitpunkt dient als Referenz für 100 %. B und C zeigen die Mittelwerte und Standardfehler der relativen prozentualen LDL-Veränderung nach 3 und ≥ 6 Monaten für die CG bzw. für die VG nach 3, 6 und ≥ 9 Monaten im Vergleich zum Startwert.

Abb. 17 stellt die für den LDL-Serumspiegel ermittelten Werte im Zeitverlauf dar. Die VG konnte im 3. Monat eine Reduktion des LDL-Spiegels von -6,26 % erzielen. Allerdings zeigt sich für die

Patienten nach 6 Monaten eine Zunahme von 3,5 % bzw. nach ≥ 9 Monaten von 1,52 % gegenüber dem Ausgangswert. Für die VG konnten keine Signifikanzen ermittelt werden. Die Patienten der CG zeigen im 3. Monat eine Erhöhung der LDL-Werte um 6,42 %, wohingegen der LDL-Spiegel im Zeitraum ≥ 6 Monate um -5,13 % auf 94,87 % gegenüber dem Startwert reduziert werden konnte. Auch für die CG konnte kein signifikanter Wert ermittelt werden. Insgesamt wurde die höchste Reduktion für die VG nach 3 Monaten festgehalten.

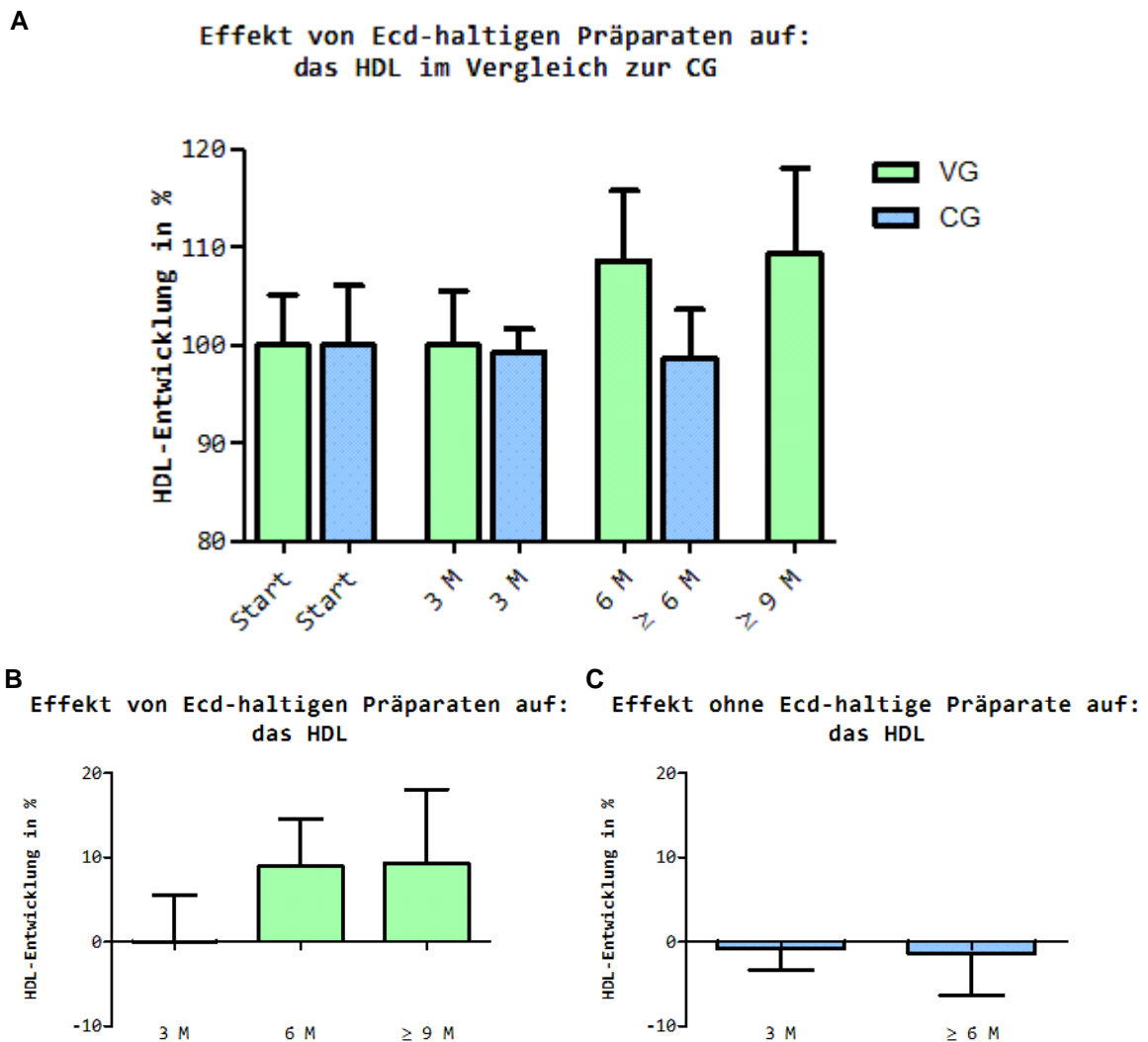


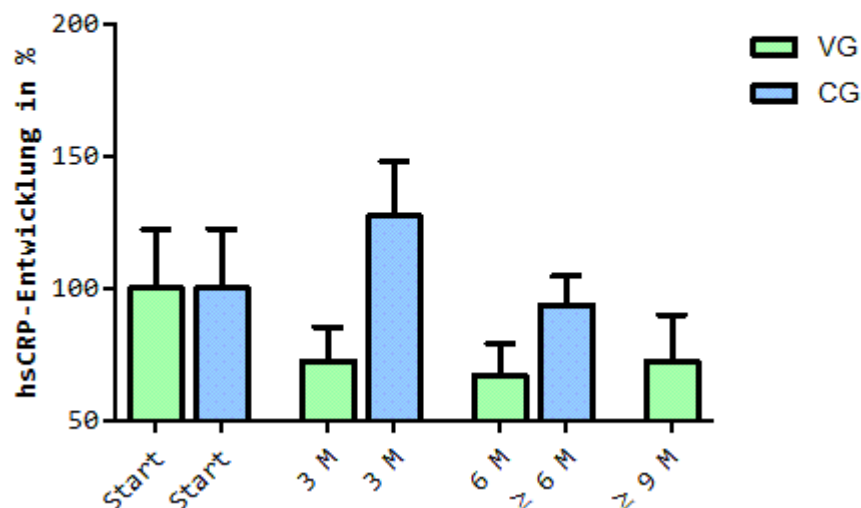
Abbildung 18: Mittelwerte und Standardfehler der HDL-Entwicklung - Mittelwerte und Standardfehler (A) der relativen HDL-Entwicklung in % zum Startzeitpunkt, nach 3 und ≥ 6 Monaten für die CG (blau) bzw. zum Startzeitpunkt, nach 3, 6 und ≥ 9 Monaten für die VG (grün) ($11 \leq n \leq 38$). Der Mittelwert der beiden Patientengruppen zum Startzeitpunkt dient als Referenz für 100 %. B und C zeigen die Mittelwerte und Standardfehler der relativen prozentualen HDL-Veränderung nach 3 und ≥ 6 Monaten für die CG bzw. für die VG nach 3, 6 und ≥ 9 Monaten.

Die Entwicklung des Serumspiegels von HDL, das umgangssprachlich auch als „gutes Cholesterin“ bezeichnet wird, ist in der Abb. 18 erkennbar. Für die VG konnte eine kontinuierliche Zunahme

des HDLs festgehalten werden. Im 3. Monat lag der Mittelwert der VG bei 0,026 % über dem 100 %-Referenzwert des Startpunktes. Für den Zeitraum 6 Monate konnte diese Zunahme auf 8,99 % und nach ≥ 9 Monaten auf 9,37 % erhöht werden. Allerdings waren die ermittelten Werte nicht signifikant gegenüber dem Startzeitpunkt oder dem Wert, der nach 3 Monaten erhoben wurde. Für die CG wurde zu allen erhobenen Zeitpunkten eine Reduktion des HDL-Spiegels ermittelt. Im 3. Monat lag diese bei einem Mittelwert von 99,17 %, was einer Verringerung von -0,83 % entspricht. Für den Zeitraum ≥ 6 Monate betrug die Reduktion -1,37 %. Insgesamt konnte unter Verum-Einfluss eine nicht signifikante Zunahme des HDL-Serumspiegels festgehalten werden.

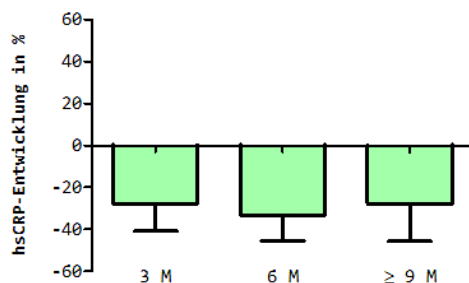
A

Effekt von Ecd-haltigen Präparaten auf:
das hsCRP im Vergleich zur CG



B

Effekt von Ecd-haltigen Präparaten auf:
das hsCRP



C

Effekt ohne Ecd-haltige Präparate auf:
das hsCRP

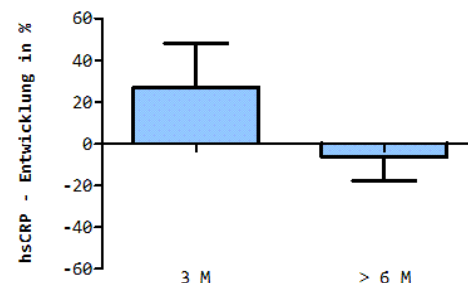


Abbildung 19: Mittelwerte und Standardfehler der hsCRP-Entwicklung - Mittelwerte und Standardfehler (A) der relativen hsCRP-Entwicklung in % zum Startzeitpunkt, nach 3 und ≥ 6 Monaten für die CG (blau) bzw. zum Startzeitpunkt, nach 3, 6 und ≥ 9 Monaten für die VG (grün) ($9 \leq n \leq 26$). Der Mittelwert der beiden Patientengruppen zum Startzeitpunkt dient als Referenz für 100 %. B und C zeigen die Mittelwerte und Standardfehler der relativen prozentualen hsCRP-Veränderung nach 3 und ≥ 6 Monaten für die CG bzw. für die VG nach 3, 6 und ≥ 9 Monaten.

Für die Patienten unter Ecd-Gabe konnte im gesamten Zeitverlauf eine relativ einheitliche Reduktion des hsCRP-Spiegels auf 72,38 % nach 3 Monaten bzw. 67,0 % nach 6 Monaten und ≥ 9 Monate auf 72,23 % im Vergleich zum Ausgangswert des Startpunktes ermittelt werden (Abb. 19). Allerdings handelt es sich um keine signifikante Erniedrigung des hsCRP-Serumspiegels gegenüber dem Startwert. Im Gegensatz dazu zeigt die CG nach 3 Monaten eine Zunahme des hsCRPs auf 127,2 % im Vergleich zum Startwert. Dies entspricht einer Zunahme von 27,19 %. Im Zeitraum von ≥ 6 Monaten reduzierte sich auch der Serumspiegel der CG um 6,44 % auf 93,56 %. Für diese Werte konnten keine Signifikanzen ermittelt werden.

4 Diskussion

Studien wie das *German Metabolic and Cardiovascular Risk Project* (GEMCAS) konnten zeigen, dass es sowohl beim männlichen als auch weiblichen Geschlecht im Alter zu einer deutlichen Zunahme der Adipositasprävalenz kommt. Dafür sind im Jahre 2005 insgesamt 35.869 Erwachsene unterschiedlichen Alters deutschlandweit untersucht worden. Bei Frauen zeigt sich ein im Mittel höherer Taillenumfang als bei Männern, wobei Männer in allen Altersklassen adipöser sind als Frauen. In der hausärztlichen Versorgung liegt die durchschnittliche Prävalenz der Adipositas bei etwa 22,8 %, wobei die Gesamtprävalenz für einen Taillenumfang gemäß den Definitionskriterien des MetSs sogar bei 36,5 % lag (Hauner et al. 2008). Die viszerale Adipositas stellt ein wichtiges Kriterium zur Definition des MetSs dar. Unter Berücksichtigung des GEMCAS kann im Alter von einer zunehmenden Prävalenz dieses Krankheitsbildes ausgegangen werden. Insbesondere durch den demographischen Wandel wird dieses „Syndrom X“, wie es von Reaven bezeichnet wurde, weiter an Bedeutung zunehmen, sodass die Entwicklung neuer präventiver und therapeutischer Strategien gefordert ist. Neben einer *lifestyle modification* durch Verbesserung der Essgewohnheiten und ausreichende körperliche Bewegung können möglicherweise pflanzliche Inhaltsstoffe wie Ecd sowohl therapeutisch als auch präventiv unterstützend wirken, zumal in Tierexperimenten ein Fettreduzierender Einfluss dokumentiert werden konnte (Kizelsztejn et al. 2009; Foucault et al. 2012; Foucault et al. 2014). Aus diesem Grund wurde neben Adipositas-bedingten Auswirkungen auf die Serumprofile der Patienten retrospektiv die Wirkung von Ecd-haltigen Spinatextrakten auf die Körper- und Serumparameter von Patienten, die definitionsgemäß am MetS leiden, untersucht. Der Effekt konnte im Vergleich mit Patienten, die ebenfalls am MetS erkrankt sind, nicht jedoch durch Ecd-haltige Spinatextrakte behandelt wurden, beleuchtet werden.

4.1 Adipositas-bedingte Auswirkungen auf das Serumprofil

Adipositas und damit die Gewichtszunahme entwickelt sich zu einem gesundheitlichen Problem der Zukunft, denn mit einer steigenden Inzidenz sind eine Vielzahl von Erkrankungen assoziiert wie eine zunehmende Insulinresistenz, die in einen D. m. Typ II münden kann, ein arterieller Hypertonus, Osteoarthritis oder Osteoporose, Schlaganfälle oder auch kardiovaskuläre Erkrankungen auf dem Boden einer Arteriosklerose. Mit einer zunehmenden Fettmasse insbesondere dem viszeralen Fettdepot geht eine *low-grade inflammation* einher. Diese kann durch eine Gewichtsabnahme reduziert werden (Wellen und Hotamisligil 2003). Zudem führt ein Gewichtsverlust zu einer Reduktion der Risikofaktoren, die mit Adipositas einhergehen (Ross und Bradshaw 2009). In den letzten zwei Jahrzehnten konnte die pathophysiologische Bedeutung der viszeralen Adipositas im Rahmen des MetSs stärker beleuchtet werden. Dabei bleiben Serumparameter wie hsCRP, TG oder der VD-Spiegel nicht unbeeinflusst und können einen Indikator für die Krankheitsgefährdung darstellen.

4.1.1 Das hsCRP-Profil

Mit Blick auf die Untersuchung des hsCRP-Spiegels ist es einerseits von grundsätzlichem Interesse, inwieweit das MetS mit der einhergehenden chronischen Inflammation auf das Serumprofil des hsCRPs Einfluss nimmt und ob Wechselwirkungen zum Fettgewebe, insbesondere zum viszeralen Fettdepot des Körpers, bestehen. Des Weiteren soll später die mögliche Einflussnahme von Ecd auf das Serumprofil des hsCRPs beleuchtet werden.

Das hsCRP zählt zu den Akute-Phase-Proteinen, die hauptsächlich in den Hepatozyten unter Kontrolle zumeist von IL-6, IL-1 und TNF- α produziert werden. Es handelt sich um einen unspezifischen, aber sensitiven Marker. In der Inflammation dient es der Aktivierung humoraler und zellulärer Abwehrmechanismen. Als Marker der chronischen Inflammation wurde das hsCRP vielfach untersucht (Roberts et al. 2013). Eine Erhöhung des hsCRP-Plasmaspiegels, bedingt durch ein chronisches Entzündungsgeschehen, geht mit einer Vielzahl an anderen Krankheiten einher, sodass das hsCRP als möglicher Screeningfaktor wiederholt diskutiert wird. Die Akute-Phase-Reaktion mit Erhöhung der Plasmalevel von Fibrinogen, IL-6 und auch dem hsCRP spielt eine Schlüsselrolle in der Pathogenese der Arteriosklerose (Ross und Bradshaw 2009; Frostegård 2013) und folglich der Entwicklung der koronaren Herzerkrankung (Berk et al. 1990; Biasucci et al. 1996; Yudkin et al. 1999). Ebenso fungiert das hsCRP, sogar in objektiv gesund erscheinenden Menschen, als unabhängiger Vorhersagewert für Myokardinfarkt, Schlaganfall, den plötzlichen Herztod, (Emerging Risk Factors Collaboration et al. 2010; van der Zee et al. 2010). Auch das Insulinresistenzsyndrom geht mit einem Anstieg des hsCRPs einher (Yudkin et al. 1999; Wellen und Hotamisligil 2003). Zusätzlich erfährt das Entzündungsgeschehen durch Alter, Geschlecht, körperliche Aktivität, Rauchen, Medikameneinnahme, Karzinome oder Ernährung eine Beeinflussung (Libby 2007). Ebenso ist das hsCRP ein typischer Marker der Adipositas-bedingten Entzündungsreaktion (Gregor und Hotamisligil 2011; Esser et al. 2014). Die Vielzahl an Einflussfaktoren auf das hsCRP bedingt gleichzeitig die hohe Standardabweichung der Patientendaten (vgl. Abb. 19). Durch die vermehrte Freisetzung von IL-6 kommt es zur gesteigerten Produktion von hsCRP in den Hepatozyten. Für die Ausbildung des MetSs stellt die Adipositas einen entscheidenden Faktor dar. Dabei erfolgt die Erfassung der abdominellen Adipositas über die Bestimmung des Taillenumfangs. Durch die Adipositas-bedingte chronische Entzündungsreaktion wird beispielsweise die Entwicklung eines D. m. Typ II mit seinen vaskulären Komplikationen begünstigt (Yudkin et al. 1999; Pradhan et al. 2001; Wellen und Hotamisligil 2003). Untersuchungen konnten einen Zusammenhang zwischen Adipositas und hohen Serumspiegeln an hsCRP aufzeigen (Hak et al. 1999). Dies deutet auf eine mögliche Assoziation zwischen dem MetS und den Serumspiegeln des hsCRPs hin. Der Blick auf die vorliegenden Ergebnisse zeigt bei allen Patienten im Mittel einen hsCRP-Spiegel von 1,14 mg/dl, folglich eine Erhöhung über dem Normwert (vgl. Abb. 5B und Tab. 3). Dabei scheint sich insbesondere ein Taillenumfang von ≥ 90 cm negativ auf das hsCRP-Profil auszuwirken mit Werten im Mittel um 3 mg/dl. Diese

Ergebnisse decken sich mit der Definition des MetS anhand des Taillenumfangs. Für Frauen liegen diese bei einem Umfang von ≥ 88 cm und für Männer bei ≥ 102 cm (vgl. Tab. 2). Untersuchungen an einer weiblichen Population konnten eine Korrelation von hsCRP mit dem BMI und dem Taillenumfang ermitteln (Hak et al. 1999). Ebenso zeigte sich in der *Women's Health Study* eine signifikante, positive Korrelation von hsCRP bzw. IL-6 mit dem BMI (Pradhan et al. 2001). Bei Betrachtung der Korrelationen von hsCRP mit dem BU und dem Gesamtfettanteil ergibt sich nur für die Korrelation mit dem BU eine signifikante und positive Assoziation (vgl. Abb. 5A und 6). Dies unterstreicht die Bedeutung des viszeralen Fettdepots mit seiner chronischen Inflammation als Ursache für die erhöhte hsCRP-Ausschüttung und begründet auch die Ermittlung des Taillenumfangs zur Definition des MetS. Diskutiert wird in diesem Zusammenhang auch, ob der hsCRP-Spiegel als möglicher Screening-Parameter dienen könnte. Die Risikofaktoren des MetSs wie Insulinresistenz oder viszerale Adipositas korrelieren mit dem Serumspiegel von hsCRP, dennoch findet dieser in der Definition des MetS keine Erwähnung. Autoren wie Ridker et al. oder Meshkani und Adeli sehen im hsCRP als prominentestem Mitglied der inflammatorischen Kaskade eine Schlüsselrolle des MetSs (Ridker et al. 2003; Meshkani und Adeli 2009). Um die Folgen eines kontinuierlich hohen hsCRP-Spiegels zu reduzieren, liegt die therapeutische Konsequenz in der Reduktion dieses Serum-Parameters. Als Basismaßnahme dient die Steigerung der körperlichen Aktivität. Der hsCRP-Spiegel verhält sich dabei invers zum Fitnesslevel und durch körperliche Aktivität kann die chronische Inflammation und der oxidative Stress reduziert werden (Aronson et al. 2004a; Aronson et al. 2004b; Kuo et al. 2007; Shanely et al. 2013). Ebenso ist von Interesse, inwieweit sich der Ecd-Einfluss möglicherweise positiv auf das hsCRP-Profil auswirkt (vgl. Kapitel 5.3.2).

4.1.2 Die Triglyceride

Ins Zentrum der Pathophysiologie des MetSs ist in der Vergangenheit immer stärker das Übergewicht mit seiner viszeralen Adipositas gerückt, die den Lipidstoffwechsel nicht unbeeinflusst lässt. Obesitas geht insbesondere mit einer Erhöhung der TG bei gleichzeitiger Reduzierung der HDL-Lipide einher (Sattar et al. 1998; Schulte et al. 1999; WHO 2016), sodass die Beurteilung dieser Parameter zur Definition des MetSs herangezogen wird (Tab. 1). Dabei führt diese Lipidprofilveränderung zu Gefäßschäden und gilt als Risikofaktor für die Ausbildung einer koronaren Herzerkrankung (Wilson et al. 1988; Ginsberg 2000; Ginsberg et al. 2005). Pathophysiologisch bewirkt die Insulinresistenz eine fehlende Hemmung der hormonsensitiven Lipase mittels Insulin und damit in der Konsequenz eine gesteigerte Freisetzung von FFS aus den Adipozyten bei gleichzeitiger Beeinträchtigung der endothelialen Lipoproteinlipase. Neben der Insulinwirkung initiiert der Anstieg der FFS im Serum eine gesteigerte hepatische Produktion von TG und VLDL (Boden 2011). Im Serum kommt es zum Cholesterylester-Austausch von VLDL

mit HDL oder LDL. Die TG-reichen HDLs verlieren dadurch das ApoA-I, sodass die Eigenschaft des reversen Cholesterol-Transports unterbunden ist (Ginsberg 2000; Ginsberg et al. 2005). Inwieweit ist auch unser Patientenkollektiv von den Lipidprofilveränderungen betroffen? Unter Betrachtung der absoluten Triglyceridspiegel in Abhängigkeit vom BU zeigt sich im Mittel bei den Patienten mit einem BU von ≥ 100 cm ein TG-Spiegel, der *per definitionem* (≥ 150 mg/dl) dem MetS entspricht (Abb. 7B). In Anlehnung an die *American Heart Association* werden Werte zwischen 150 und 199 mg/dl als grenzwertig erhöht, zwischen 200 und 499 mg/dl als hoch und Werte ≥ 500 mg/dl als sehr hoch klassifiziert (Miller et al. 2011). Demnach kann bei Patienten mit einem BU ≥ 100 cm eine Hypertriglyceridämie erwartet werden, sodass der BU als diagnostischer Faktor zur Risikoeinschätzung einer möglichen Hypertriglyceridämie in der hausärztlichen Praxis herangezogen werden könnte. Dies wird durch die positive und signifikante Korrelation zwischen BU und dem TG-Serumspiegel bekräftigt (Abb. 7A). Die enge Wechselwirkung zwischen viszeraler Fettmasse und Lipidprofil kann durch die mangelnde Korrelation zwischen dem gesamten Körperfettanteil und dem TG-Spiegel unterstrichen werden (Abb. 8). Auch Baumgartner et al. konnten in der *Fels Body Composition Study* einen Zusammenhang zwischen abdomineller Fettverteilung und der Ausbildung eines atherogenen Lipidprofils mit erhöhten TG-Konzentrationen festhalten (Baumgartner et al. 1987).

4.1.3 Die Calciferole

Neben der Calcium- und Phosphathomöostase ist die mögliche Einflussnahme von VD auf physiologische Prozesse wie Muskelfunktion, nervale Funktion, immunologische oder kardiovaskuläre Vorgänge durch VD Gegenstand weiterer Untersuchungen (Holick 2007). Durch das zahlreiche Vorkommen des VDRs und des Enzyms 25(OH)VD-1 α -Hydroxylase in anderen Geweben kann eine Mangelversorgung mit VD zu einer Vielzahl von Komplikationen wie beispielsweise eine erhöhte Anfälligkeit für Autoimmunerkrankungen, kardiale Hypertrophie oder auch Hypertension führen. Insgesamt werden etwa 3 % des menschlichen Genoms direkt oder indirekt über VD wesentlich beeinflusst (Bouillon et al. 2008). Diese wissenschaftlichen Erkenntnisse werden in der Literatur vielfach von der Diskussion begleitet, inwiefern der VD-Status bei Patienten erhoben und in der Konsequenz therapiert werden muss. Inwieweit sind gerade Patienten, die definitionsgemäß am MetS erkrankt sind, von einem VD-Mangel betroffen? Diese Patienten weisen ein umfangreiches viszerales Fettdepot auf, das sie in ihrer Mobilität einschränkt und zu einer reduzierten UVB-Lichtexposition im Freien führt. Rabenberg et al. veröffentlichten Ergebnisse der DEGS1 (Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland), aus diesen geht hervor, dass ein hoher BMI und eine geringe körperliche Aktivität mit einem niedrigen 25(OH)VD-Spiegel einhergeht (Rabenberg et al. 2015). Das MetS ist zwar nicht ausschließlich, aber insbesondere ein Krankheitsbild, das mit einem höheren Alter einhergeht. Im Alter führen unter

anderem zwei Faktoren zu einem verminderten VD-Spiegel im Blutserum: Die Syntheseleistung der älteren Haut von VD ist deutlich reduziert. Unter physiologischen Bedingungen werden schätzungsweise 80 bis 90 % des VDs *de novo* über die Haut synthetisiert (Bundesinstitut für Risikobewertung 2014). Diese Leistung nimmt im Alter ab, sodass die exogene Zufuhr über die Nahrung angepasst werden muss. Gleichzeitig geht das Alter oftmals mit einer Mobilitätseinschränkung einher, was den Aufenthalt im Freien deutlich reduziert (Bundesinstitut für Risikobewertung 2014). Zahlreiche Faktoren sprechen dafür, dass gerade Patienten mit einem MetS dem Risiko ausgesetzt sind, zusätzlich an einem VD-Mangel zu leiden. Studien an Erwachsenen und Kindern konnten einen Zusammenhang zwischen Übergewicht und VD aufzeigen (Alemzadeh et al. 2008; Lenders et al. 2009; Reis et al. 2009; Lee et al. 2013). Statt des BMIs ist in unseren Untersuchungen der BU als Maß für das viszerale Fettdepot beurteilt worden. Unsere Daten belegen, dass mit steigendem BU sowohl der 25(OH)VD- als auch der 1,25(OH)₂VD-Spiegel kontinuierlich sinkt (vgl. Abb. 9 und 10). Der BU korreliert dabei negativ mit dem VD-Profil. Diese Erkenntnisse decken sich mit zahlreichen Untersuchungen (Brock et al. 2010; Thuesen et al. 2012). Es liegen Hinweise vor, dass 25(OH)VD im Fettgewebe akkumuliert und dadurch dem Serum entzogen wird (Wortsman et al. 2000; Blum et al. 2008). Darüber hinaus bewegen sich Menschen mit Übergewicht deutlich weniger im Freien und sind in geringerem Maße der UVB-Lichtexposition ausgesetzt. Zusätzlich kann darüber spekuliert werden, ob Menschen mit Übergewicht weniger Körperoberfläche der Sonne exponieren durch beispielsweise weitere Kleidung. Es liegt der begründete Verdacht nahe, dass Patienten mit MetS im Allgemeinen von einem VD-Mangel betroffen sind. Besonders dramatisch ist die Situation, wenn die negative VD-Bilanz neben den Folgen des MetSs noch durch die abnehmende körpereigene Syntheseleistung potenziert wird. Dieses mögliche VD-Defizit beeinflusst den Krankheitsverlauf bei Patienten mit MetS negativ. Neben Geweben wie Pankreas etc. verfügt auch das Muskelgewebe über VDR (Bischoff et al. 2001; Ceglia 2008; Ceglia 2009; Ceglia und Harris 2013; Tanner und Harwell 2015). Ein VD-Mangel führt klinisch zu einer Muskelschwäche und begünstigt dadurch Stürze und in der Folge mögliche osteoporotische Frakturen (Glerup et al. 2000; Linseisen et al. 2011). Darüber hinaus kommt es physiologisch neben der durch VD induzierten Muskelschwäche im Alter zur Abnahme von Muskelmasse und Muskelstärke, der Sarkopenie (Wagatsuma und Sakuma 2014). Eine mögliche Teilerklärung könnte in der Expressionsabnahme des VDRs mit zunehmendem Alter liegen (Bischoff-Ferrari et al. 2004). Diese Erläuterungen verdeutlichen, dass das MetS die Entstehung eines VD-Mangels insbesondere im Alter begünstigt, wobei die Folgen dieses Vitamin-Defizits den Krankheitsverlauf selbst negativ beeinflussen. Im Hinblick auf eine mögliche Therapie mit Ecd ist es essentiell für die maximale Entfaltung insbesondere der möglichen muskelanabolen Wirkung, eine suffiziente Versorgung mit VD zu garantieren und einen möglichen Mangel durch Labordiagnostik zu detektieren. Die therapeutische Bedeutung der viszeralen Fettreduktion wirkt sich auch positiv auf das VD-Profil aus. Der Verlust insbesondere

des viszeralen Fettdepots führt zu einem Anstieg des 25(OH)VD-Spiegels (Gangloff et al. 2015). Dies unterstreicht die hohe Bedeutung der *life-style-modification* in der Therapie des MetSs, wobei fraglich ist, ob eine alleinige Gewichtsreduktion für einen suffizienten VD-Spiegel ausreichend ist und die Patienten von einer zusätzlichen exogenen Supplementation profitieren (Piccolo et al. 2013). Die exogene VD-Zufuhr wird vielfach diskutiert (Bischoff Ferrari et al. 2006). In einer gemeinsamen Stellungnahme des Bundesinstituts für Risikobewertung, der deutschen Gesellschaft für Ernährung und Max-Rubner-Instituts wird eine zurückhaltende Handhabung mit VD-Zufuhr empfohlen. Eine Anreicherung der Lebensmittel wird grundsätzlich abgelehnt, und die Aufnahme von VD-Präparaten wird nur bei einem Nachweis einer unzureichenden Versorgung in Erwägung gezogen, wenn keine Verbesserung durch die Ernährung oder die körpereigene Bildung erreicht werden kann. Dies betrifft insbesondere Risikogruppen wie Menschen, die aus religiösen oder kulturellen Gründen durch die körperliche Bedeckung keine ausreichende UVB-Lichtexposition erhalten. Ebenso sind Menschen potentiell gefährdet, denen aus Mobilitätsgründen, durch chronische Erkrankungen oder Pflegebedürftigkeit kein Aufenthalt im Freien möglich ist, mit Haut von hohem Melaningehalt, ältere Menschen, deren Syntheseleistung im Alter reduziert ist, chronisch Kranke und Säuglinge. Ansonsten wird darauf verwiesen, dass es von April bis September in Deutschland möglich ist, bei einer täglichen Sonnenexposition ein Viertel der Körperoberfläche über 5 bis 25 Minuten eine ausreichende körpereigene Bildung hervorzurufen, die über Speicherung auch die sonnenärmeren Wintermonate abdeckt (Bundesinstitut für Risikobewertung 2014). Diese Aussage steht im direkten Gegensatz zur DEVID-Studie, bei der es sich um eine Querschnittsstudie zur Abschätzung des VD-Status in der Bevölkerung in Deutschland zum Ende der Winterzeit (März-Mai) handelt. Die Auswertung von 1340 Probandendaten ergab bei 74 % der Blutwerte einen 25(OH)VD-Spiegel ≤ 20 ng/ml, und nur 8 % der Befragten wiesen eine suffiziente Versorgung mit ≥ 30 ng/ml auf, wobei eine Abnahme der 25(OH)VD-Spiegel mit steigendem Alter verzeichnet wurde (Kipshoven 2010). Auch unsere Daten decken sich mit dieser Einschätzung, denn alle untersuchten Patienten mit MetS haben im Mittel ein 25(OH)VD von < 30 ng/ml (vgl. Abb. 9B). Die 25(OH)VD-Serumkonzentration reflektiert die Gesamtversorgung aus oraler Zufuhr und endogener Synthese. Eine Serumkonzentration von > 30 ng/ml wird in der Literatur als optimal angesehen, um gesundheitlich zu profitieren (Dawson-Hughes et al. 2005; Holick 2009). Bei einem Wert < 20 ng/ml kann von einem Mangel ausgegangen werden, zwischen 20 und 30 ng/ml von einer Unterversorgung. Schlussfolgernd weist keiner der Patienten mit MetS eine suffiziente VD-Versorgung auf. Ab einem BU von ≥ 100 cm kann sogar von einem Mangel ausgegangen werden. Diese VD-Unterversorgung in Deutschland wird durch weitere Studien unterstrichen (Hintzpeter et al. 2008a; Hintzpeter et al. 2008b; Klenk et al. 2015), wobei zusätzlich mit steigendem Alter die VD-Versorgung abnimmt (Klenk et al. 2015; Rabenberg et al. 2015). Aus diesem Grund empfiehlt die deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V. in ihrer Stellungnahme aus dem Jahre 2011 für die

Risikogruppe der älteren Personen ≥ 65 Jahre eine tägliche Zufuhr von 800 IE (20 μg) VD. Denn aus der aktuellen Datenlage ergibt sich eine Verringerung des Risikos für Funktionseinbußen des Bewegungsapparates, Stürze, Frakturen und vorzeitigeren Tod. Gleichzeitig gehen aus dieser Dosierung keine nennenswerten Risiken und Nebenwirkungen hervor (Linseisen et al. 2011). Ganz im Gegenteil: In einer kürzlich veröffentlichten Meta-Analyse wird ein Zusammenhang zwischen einem niedrigen 25(OH)VD-Spiegel und einem Anstieg der Gesamtmortalität gesehen (Gröber et al. 2015). Die Autoren fordern aus diesem Grund eine intensive Kontrolle der VD-Versorgung der Patienten. In der hausärztlichen Praxis werden die Kosten der Bestimmung des VD-Spiegels nur von den Krankenkassen übernommen, wenn ein begründeter Verdacht bzw. eine medizinische Indikation gegeben ist. Dies kann beispielsweise eine Osteoporose mit Knochenbruch, die Einnahme von Cortison, Lebererkrankungen, D. m. oder Autoimmunerkrankungen sein. Die mögliche Prävention eines Mangels wird dadurch nicht erfasst. Interessant wäre dabei, inwieweit die in der hausärztlichen Praxis gut durchführbare Messung des BUs zur Risikoevaluation bzw. Indikationsstellung eines VD-Status dienen könnte. Aus der Sicht unserer Untersuchungen würde insbesondere ein BU von ≥ 100 cm dieses diagnostische Vorgehen rechtfertigen (vgl. Abb. 9B). Möglicherweise profitieren gerade Patienten mit MetS von einer früheren VD-Supplementation. Im Hinblick auf eine mögliche Therapie oder den präventiven Einsatz von Ecd gilt es, den VD-Spiegel zu kontrollieren und gegebenenfalls suffizient anzupassen. Ob die Supplementation sogar eine präventive Wirkung auf die Entwicklung des MetS ausübt, ist noch nicht umfassend geklärt und Gegenstand weiterer Untersuchungen (Ju et al. 2014).

4.2 Entwicklung der Körperparameter unter Ecd-Einfluss

4.2.1 Das Körpergewicht und der Fettanteil

Von Interesse ist die mögliche Einflussnahme von Ecd als Option auf die Entwicklung der Körperparameter wie das KG. Im Gegensatz zur CG verlieren die Patienten der VG im Untersuchungszeitraum kontinuierlich an Gewicht (vgl. Abb. 7). Nach ≥ 9 Monaten weisen die Patienten im Durchschnitt eine Reduktion von etwa 12 % im Vergleich zum Startgewicht auf. Die Patienten der CG verlieren im Beobachtungszeitraum deutlich weniger und diskontinuierlicher an Gewicht, sodass die Reduktion nach ≥ 6 Monaten nur bei etwa -1,7 % liegt (Abb. 11C). Unter Einbeziehung der Gesamtfettanteil-Daten zeigt sich ein, dem KG entsprechender, ähnlicher zeitlicher Verlauf. Die VG weist nach ≥ 9 Monaten eine Reduktion des Fettanteils von etwa 10 % auf. In der CG konnte dagegen nur eine Reduktion von 3 % erzielt werden (Abb. 12). Demnach wird die Abnahme des KGs über eine Abnahme des Fettanteils hervorgerufen.

Interessant ist, inwieweit das viszerale Fettdepot davon betroffen ist. Hilfreich ist dafür die Entwicklung des BUs. Dieser liefert Anhaltspunkte für das Ausmaß des viszeralen Fettdepots. Wissenschaftler des Deutschen Zentrums für Diabetesforschung haben verschiedene Methoden zur Ermittlung des Körperfettanteils miteinander verglichen. Sie kommen zu dem Ergebnis, dass sowohl der Körperfettanteil als auch das Diabetesrisiko präziser mit Hilfe des BUs ermittelt werden kann. Diese Messung ist sowohl dem Body-Adipositas-Index als auch dem BMI überlegen (Schulze et al. 2012). Sowohl die VG als auch die CG zeigen BU-Veränderungen, die in ihrer Entwicklung dem Verlauf des KGs und Fettanteils im Untersuchungszeitraum entsprechen (vgl. Abb. 13).

Zusammenfassend zeigt sich nach ≥ 9 Monaten unter Ecd-Einnahme eine signifikante Abnahme des KGs, die über die Reduzierung des Gesamtkörperfettanteils insbesondere des viszeralen Fettdepots erreicht wird. Gerade im Zentrum der Pathophysiologie des MetSs steht die viszerale Adipositas mit kontinuierlicher Freisetzung von proinflammatorischen Adipokinen und Cytokinen, die den Körper in einen Zustand versetzen, der durch Hypertriglyceridämie, Hyperinsulinämie, Hyperglucosämie und eine chronische Inflammation gekennzeichnet ist. Die Reduktion dieser endokrinen Drüse stellt eine wesentliche Säule in der ursächlichen Therapie dar. Dies bekräftigen Studien, in denen eine Reduktion des viszeralen Fettdepots zu einem Anstieg des 25(OH)VD (Gangloff et al. 2015) oder einer Normalisierung des ApoB (Pelletier-Beaumont et al. 2012) führt.

Versuche bestätigen für Ecd ebenfalls einen katabolen Effekt auf die Fettmasse (Kizelsztejn et al. 2009; Seidlova-Wuttke et al. 2010b). Foucault et al. untersuchten den Einfluss von Quinoa-Extrakt, der reich an 20-Hydroxyecd ist, auf die Fettmasse von überfütterten Mäusen. Im Vergleich zur CG zeigten die Tiere mit dem pflanzlichen Zusatzstoff eine geringere Fettmasse. Von den Autoren wird dies als „*anti-obesity-effect*“ bezeichnet (Foucault et al. 2012; Foucault et al. 2014). Simultan konnte an

den Tieren ein allgemein ansteigender Energieaufwand sowie eine höhere Rate an oxidiertem Glukose, die zu einem ansteigenden respiratorischen Quotienten führen, festgestellt werden. Zeitgleich trat bei den Mäusen eine Senkung der Fettabsorption auf, sodass sich daraus eine geringere Fetteinlagerung und Fettmasse für die VG ergab (Foucault et al. 2014). Die Brisanz der viszeralen Adipositas ergibt sich insbesondere aus der kontinuierlichen Freisetzung von Adipokinen, die dem Körper systemisch schaden können. Weitere Untersuchungen von Foucault et al. konnten durch einen Ecd-reichen Zusatz eine Reduktion der Adipokin-Produktion bei Mäusen hervorrufen (Foucault et al. 2012). Die vorliegenden Ergebnisse decken sich ebenfalls mit den Untersuchungen von Kizelsztejn et al. an männlichen, 6 Wochen alten Mäusen. Die VG, die neben einem hochkalorischen Futter zusätzlich 20-Hydroxyecd erhielt, zeigte im Gegensatz zur Kontrollgruppe eine um 18 % geringere Zunahme des KGs. Zusätzlich ergab sich ein signifikanter Anstieg des Adiponectin-Spiegels bezogen auf die Fettmasse und das KG im Gegensatz zur CG (Kizelsztejn et al. 2009). Ein niedriger Adiponectin-Level ist dagegen mit Insulinresistenz, Übergewicht, D. m. Typ II und dem MetS assoziiert (Rabe et al. 2008). Auch konnte an ovariectomierten Ratten unter dreimonatiger Zufütterung von Ecd mit Hilfe der quantitativen Computertomographie eine geringere Fettgewebsentwicklung sowie eine Zunahme der Muskelmasse im Vergleich mit Östrogen-behandelten Ratten festgehalten werden (Seidlova-Wuttke et al. 2010b). In der Konsequenz bedeutet dies, dass Ecd die Kernproblematik des MetSs, nämlich das viszerale Fettdepot, nicht nur bei Tieren sondern auch beim Menschen gezielt positiv beeinflusst.

4.2.2 Die Muskelmasse

Im Alter kommt es physiologisch durch eine Reduktion der Testosteron- und Östrogenspiegel zu einer Abnahme der Muskelmasse, die als Sarkopenie bezeichnet wird. Zusätzlich akkumulieren Adipozyten, die das Gewebe durch die Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen schädigen, in einem höheren Maß in der Muskulatur. Dabei führt eine Hemmung der Myoblastogenese zu einer Abnahme der Muskelmasse. Patienten, die vom MetS betroffen sind, zeichnen sich durch eine Bewegungsarmut bedingt durch ihr Übergewicht aus, die eine Abnahme der Muskelmasse zusätzlich negativ beeinflusst. Gerade im Alter dient ein umfangreicher Muskelmantel dem Schutz des skeletalen Systems zur Prophylaxe von osteoporotischen Frakturen, denn neben der Abnahme der Muskelmasse tritt altersbedingt eine Abnahme der Knochenmasse auf. Eine Stärkung der Muskelmasse würde sich demnach positiv auf den Krankheitsverlauf der Patienten mit MetS auswirken.

Es gibt eine Vielzahl an Untersuchungen, die Ecd ein anaboles Potential auf das Muskelgewebe zuschreiben (Gorelick-Feldman et al. 2008; Tóth et al. 2008; Gorelick-Feldman et al. 2010; Seidlova-Wuttke et al. 2010b). Entgegen den bisherigen Veröffentlichungen zeigen die Ergebnisse

der vorliegenden Arbeit keinen signifikanten Einfluss der Ecd-Applikation auf die Muskelmasse (vgl. Abb. 14). In der VG konnte eine unwesentliche Zunahme nach 3 Monaten verzeichnet werden. Im Vergleich ist für CG sogar ein Verlust an Muskelmasse insbesondere initial nach 3 Monaten festzustellen. Dagegen konnten vorherige Untersuchungen durch Ecd-Applikation eine Steigerung der muskulären Proteinsynthese von Mäusen (Gorelick-Feldman et al. 2008; Gorelick-Feldman et al. 2010) oder eine Größenzunahme der Muskelmasse von ebenfalls Mäusen bescheinigen (Tóth et al. 2008; Cheng et al. 2013). Wissenschaftler wie Parr et al. untersuchten in der jüngsten Vergangenheit den Einfluss von Ecd auf den *musculus soleus* der Ratte. Im Ergebnis war der hypertrophe Einfluss vergleichbar oder sogar größer als der Effekt beispielsweise von selektiven Androgen Rezeptor Modulatoren (SARM-1) und Insulin-like-Growth-Factor (IGF-1), die beide als Dopingmittel gelistet sind. Aus diesem Grund postulieren die Autoren eine Aufnahme von Ecdysteroiden in die Welt-Anti-Doping-Liste, um faire Wettkämpfe zu garantieren (Parr et al. 2015). Parr et al. vermuten zusätzlich, dass der Effekt über eine Interaktion mit dem Östrogenrezeptor insbesondere ER- β hervorgerufen wird (Parr et al. 2014; Parr et al. 2015). Ein nukleärer Ecd-Rezeptor, wie er für Insekten beschrieben ist, konnte bis zum heutigen Zeitpunkt in Säugetieren nicht identifiziert werden. Diese Erkenntnisse decken sich nicht mit den Ergebnissen dieser retrospektiven Studie. Es kann jedoch festgehalten werden, dass es unter Ecd-Einfluss zu einem Erhalt und keiner Abnahme der Muskelmasse, wie es bei der CG beobachtet wurde, kommt.

4.3 Entwicklung der Serumparameter unter Ecd-Einfluss

4.3.1 Die Serumlipide

Um Auswirkungen eines pathologischen Lipidprofils entgegenzuwirken, ist die mögliche Einflussnahme von Ecd auf die Entwicklung der Laborparameter von großem Interesse. In der Vergangenheit wurde in der Literatur ein hypocholesterolämischer und fettsenkender Effekt bei Tieren beschrieben (Lupien et al. 1969; Mironova et al. 1982; Seidlova-Wuttke et al. 2010b). Grundsätzlich führt der Einsatz von Ecd bei Patienten mit MetS anfänglich zu einer Reduktion der Lipidserumparameter von Cholesterin, TG und LDL, jedoch ohne Signifikanzen gegenüber dem Startwert (vgl. Abb. 15, 16 und 17). Dennoch können aus den Ergebnissen Tendenzen abgeleitet werden. Ecd besitzt auf den Serumspiegel von Cholesterin und die TG sowohl nach 3 als auch nach ≥ 9 Monaten eine reduzierende Wirkung. Insbesondere die TG reagieren nach ≥ 9 Monaten mit einer deutlichen Reduktion von etwa 25 %. Die Werte sind jedoch im Gegensatz zu Literaturergebnissen aus der Vergangenheit nicht signifikant (Chaudhary et al. 1969; Lupien et al. 1969; Mironova et al. 1982). Beispielsweise untersuchten Mironova et al. den Cholesterin-Spiegel von Ratten unter Gabe von Ecd und verzeichneten in einem Zeitraum von 3 bis 8 Wochen eine kontinuierliche Abnahme des Cholesterinspiegels von 7 % bis 29 % (Mironova et al. 1982). Die Cholesterin-Reduktion kann Folge einer verminderten Biosynthese bei gleichzeitig gesteigertem Katabolismus sein (Uchiyama und Yoshida 1974). Auch soll Ecd die Ausscheidung von Cholesterin in Form von Gallensäuren steigern (Syrov et al. 1986; Tashmukhamedova et al. 1986). Unsere Untersuchungen decken sich grundsätzlich mit dem hypocholesteriämischen Effekt auch für einen längeren Untersuchungszeitraum, jedoch ohne nachgewiesene Signifikanzen. Der größte Effekt wird nach 3 Monaten mit etwa 7 % erreicht (vgl. Abb. 15). Fraglich ist, ob durch die angewandte Dosierung der optimale Wirkungsbereich getroffen ist, um auch signifikante Veränderungen hervorzurufen. Die Probanden der VG haben täglich 2 Kapseln eines VerdeVital-Produktes zu sich genommen, die Spinatpulver mit einem 10 %igen Anteil an Ecd enthalten. In Abhängigkeit vom jeweiligen Produkt haben die Patienten täglich 40 – 90 mg Ecd zu sich genommen. Interessant wäre an dieser Stelle, ob eine Erhöhung der täglichen Dosis Auswirkungen auf die vorliegenden Ergebnisse hätte. Obwohl Seidlová-Wuttke et al. in einem Vorversuch eine Abnahme des Cholesterin-Spiegels unter einer Ecd-Dosierung von 18 mg/Tier/d, nicht jedoch unter hohen Dosierungen ermitteln konnten, konnte auch Smajlovic weder an männlichen noch an weiblichen, orchiektomierte Ratten durch Ecd einen signifikanten Einfluss auf das Lipidprofil verzeichnen (Seidlova-Wuttke et al. 2010b). In Anbetracht dieses Aspektes wurde eine U-förmige Dosis-Wirkungsbeziehung mit Effekten unter niedrigen und hohen Dosierungen diskutiert (Smajlovic 2013).

Mit Blick auf die Ergebnisse konnte die größte Cholesterinreduktion nach 3 Monaten mit 6,9 % ermittelt werden, im Zeitraum ≥ 9 Monate lag der reduzierende Effekt noch bei 3 % gegenüber

dem Startwert (Abb. 15). Dies könnte ein Hinweis sein, dass sich der Effekt von Ecd auf das Serum-Cholesterin insbesondere in den ersten 3 Monaten der Einnahme manifestiert und im Verlauf nachlässt. Im Gegensatz zum Profil des Cholesterins und LDLs steigt die TG-Reduktion auf beachtliche 25,31 % nach ≥ 9 Monaten an (Abb. 16). Es wird vermutet, dass Ecd mittels einer Reduktion der Triglycerid-Lipase-Aktivität eine Erniedrigung des TG-Spiegels bewirkt (Catalán et al. 1985).

Die Lipidprofile der CG verhalten sich auf den ersten Blick gegenläufig. Nach 3 Monaten zeigen die Levels des Cholesterins, der TG und des LDLs eine Zunahme gegenüber dem Startwert. Allerdings kann nach ≥ 6 Monaten für alle „schlechten“ Lipidprofile eine Reduktion erreicht werden (Abb. 15, 16 und 17). Betrachtet man die relativen Reduktionseffekte sowohl für die VG als auch die CG im Vergleich zum Startwert (100 %) unabhängig vom Zeitraum, so weist Ecd den größten, reduzierenden Effekt für das Cholesterin und das LDL auf. Allerdings ist der mindernde Einfluss der CG noch als deutlich stärker zu bewerten, wenn man die Reduktion nicht nur mit Blick auf den Startwert betrachtet, sondern auch unter Hinzuziehung der Werte nach 3 Monaten also inklusive der Zunahmen beurteilt. Demnach zeigt die CG nach ≥ 6 Monaten eine Minderung des Cholesterins von etwa 18,7 %, des LDLs von 11,5 % und der TG sogar von etwa 29 %. Im Vergleich zwischen VG und CG erzielt die CG demnach für alle schlechten Lipide nach initialer Zunahme die größte Reduktion nach ≥ 6 Monaten. Dagegen manifestiert sich der Ecd-Einfluss deutlich früher anhand der Serumprofile jedoch ohne Erreichung des Signifikanzniveaus, wobei die Wirkung im Zeitverlauf mit Ausnahme der TG nachlässt. Eine aktuellere Untersuchung von Naresh et al. beschäftigte sich ebenfalls mit der Wirkung von 20-OH Ecd auf das Lipidprofil diabetischer Ratten nach 30-tägiger, oraler Applikation. Im Ergebnis konnte eine signifikante Reduktion von Cholesterol, TG und LDL bei gleichzeitiger Erhöhung von HDL hervorgerufen werden, sodass die Autoren Ecd neben einem antidiabetischen Effekt auch einen Antihyperlipideffekt zuschreiben (Naresh Kumar et al. 2013). Auch Seidlová-Wuttke et al. konnten an ovariectomierten Ratten nach dreimonatiger Ecd-Applikation eine signifikante Minderung des Cholesterins und des LDL-Cholesterins mit Erhöhung des HDL-Cholesterins bei unveränderten TG im Serum festhalten (Seidlova-Wuttke et al. 2010b). In der Tendenz decken sich die Ergebnisse mit den vorliegenden Lipidauswertungen nach 3 Monaten. Neben einer tendenziellen Reduzierung der Cholesterin- und LDL-Spiegel nach 3 Monaten, reagiert das HDL-Profil nach 6 und ≥ 9 Monaten auf die Ecd-Einnahme mit einer Zunahme von fast 9 % (vgl. Abb. 18). Auch der Einfluss auf den TG-Spiegel durch die Ecd-Applikation scheint erst verzögert einzusetzen, um nach ≥ 9 Monaten seine Maximalreduktion von etwa 25 % zu erreichen (vgl. Abb. 16). Für die CG kann dagegen nur eine irrelevante Erniedrigung des HDL-Spiegels über den gesamten Untersuchungszeitraum ermittelt werden. Das HDL gilt als unabhängiger, inverser Risikofaktor für die Ausbildung von kardiovaskulären Erkrankungen. Es ist verantwortlich für den Rücktransport von Cholesterol auf der Körperperipherie zur Leber, um dann über die Galle ausgeschieden zu

werden. Es verhindert eine endotheliale Dysfunktion, Entzündung oder Thrombose an der Gefäßwand und fördert die Insulinsensitivität bzw. die Sekretion (Kapur et al. 2008; Barter 2011). Insbesondere Adipositas und D. m. Typ II gehen mit einem geringen HDL-Serumprofil und folglich einem hohen Risiko der Ausbildung einer kardiovaskulären Erkrankung einher. Gerade die Senkung des LDL-Cholesterins bei paralleler Anhebung des HDLs führt zu einer kardiovaskulären Risikoreduktion bei Patienten mit Dyslipidämie (Barter 2011). Patienten mit dem MetS würden in hohem Maß von einer Erhöhung des Serum-HDLs profitieren. Medikamentös wird eine Dyslipidämie beispielsweise mittels Statine therapiert. Diese bewirken eine Erniedrigung des LDL-Levels bei gleichzeitiger Erhöhung des HDL-Spiegels. Aus diesem Grund sind Daten von Patienten unter Statin-Therapie für die Auswertung nicht berücksichtigt worden. Fortlaufend wird an der Entwicklung neuer Therapiestrategien geforscht. Hoffnungen erzeugte ein neuer, medikamentöser Ansatz wie das Medikament Torcetrapib (CETP-Inhibitor). Allerdings musste die ILLUMINATE-Studie mit Probanden unter Torcetrapib-Therapie vorzeitig beendet werden, weil in der VG gehäuft Todesfälle auftraten (Barter et al. 2007). Eine pflanzliche Behandlungsoption, die sowohl auf die schlechten als auch guten Lipide in gegensinniger Weise Einfluss nimmt, stellt eine optimale Therapieoption dar. Weitere Studien sind notwendig um den positiven Effekt auf das HDL bei tendentieller Reduktion der schlechten Lipide weiter zu untersuchen bzw. zu optimieren. Auf der anderen Seite ist anzumerken, dass es unter Ecd-Einfluss zu keiner signifikanten Zunahme der schlechten Cholesterine bzw. Abnahme des HDLs kommt. Die Einnahme von Ecd führt also zu keiner negativen Wirkung auf das Lipidprofil. Ecd wird in der Literatur als mögliche Alternative zur HRT postmenopausaler Frauen gehandelt. Östrogene als klassische Vertreter der HRT haben als bekannte Nebenwirkung die Zunahme der TG im Serum und damit eine Erhöhung des kardiovaskulären Risikos (Seidlova-Wuttke et al. 2010b). Nach den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit nach liegt für Ecd diese Einflussnahme nicht vor. Zusammenfassend sind initial Tendenzen einer protektiven Wirkung auf die Serumlipide von Patienten mit MetS erkennbar, die sich aber insbesondere für das HDL und die TG erst nach längerer Ecd-Einnahme zeigen.

4.3.2 Das hsCRP-Profil

Unsere Daten konnten aufzeigen, dass die Adipositas-bedingte Entzündungsreaktion mit einem Anstieg des hsCRP-Spiegels einhergeht. Es ist deshalb von Interesse, inwieweit Ecd einen möglichen unterstützenden Einfluss auf die Reduktion dieses Entzündungsparameters ausübt. Die Ergebnisse zeigen eindrucksvoll, dass Ecd einen reduzierenden Effekt auf die Körperparameter BU, Fettmasse und KG aufweist. Für all diese Parameter konnte ein kontinuierliches Absinken im Vergleich zum Ausgangswert erreicht werden. Gleichzeitig geht damit eine konstante Abnahme der hsCRP-Werte einher (vgl. Abb. 19). Initial zeigt die VG in der ersten 3 Monaten die größte Reduktion des hsCRPs um etwa 30 % im Vergleich zum Ausgangswert. Dieser Verlust kann auch

nach 6 und ≥ 9 Monaten stabil gehalten werden. Für die Werte konnten keine Signifikanzen gegenüber dem Startwert ermittelt werden, die aber auf die große Standardabweichung zurückzuführen ist, denn die absoluten Patientenwerte weisen eine hohe Streuung auf. Interessant ist dabei, die Entwicklung des BUs als Maß für das viszerale Fettdepot und Quelle der chronischen Inflammation vergleichend hinzuzuziehen (vgl. Abb. 13). Insgesamt kann durch die Ecd-Einnahme im gesamten Zeitverlauf eine Bauchfettreduktion von 8,41 % bewirkt werden, wobei der größte Verlust des BUs im Gegensatz zur hsCRP-Reduktion nach dem 3. Monat einsetzt. Die Ecd-Einnahme wirkt sich damit im ersten Schritt positiv auf die Pathophysiologie der chronischen Inflammation in Form einer hsCRP-Reduktion aus. Im zweiten Schritt folgt dann die Verringerung des viszeralen Fettdepots. Ecd bewirkt scheinbar direkt eine hsCRP-Reduktion und nicht nur indirekt über Erniedrigung der Fettmasse als Ort der Inflammation. Untersuchungen des Ecd-Einflusses auf die Entzündungsparameter sind in der bisherigen Literatur noch unterrepräsentiert, sodass keine Vergleichsmöglichkeiten bestehen und weitere Untersuchungen notwendig sind.

5 Zusammenfassung

Bedingt durch veränderte Lebensstilfaktoren oder den demographischen Wandel entwickelt sich das Krankheitsbild des MetSs zunehmend zu einem großen gesundheitlichen Problem. Neben vielfältigen Begleiterkrankungen wie dem arteriellen Hypertonus, D. m. Typ II, Dyslipidämie oder kardiovaskulären Ereignissen kommt dem viszeralen Fettdepot mit der Ausbildung einer *low-grade inflammation* in der Pathophysiologie des MetSs eine immer größer werdende Bedeutung zu. Von Interesse ist daher, inwieweit die viszerale Adipositas auf Serumparameter wie das hsCRP oder die Lipide Einfluss ausübt. Die Entwicklung sowohl präventiver als auch therapeutischer Strategien ist dringend erforderlich. Die Literatur lässt den Schluss zu, dass Ecd über ein breites Spektrum an möglichen pharmakologischen Effekten verfügt (Lafont und Dinan 2003). Gerade im Hinblick auf das MetS wäre es von außerordentlichem Vorteil, wenn durch den Einsatz eines pflanzlichen Stoffes eine Vielzahl der klinischen Symptome des MetSs positiv beeinflusst würden.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es demnach, die mögliche Einflussnahme des Körperfetts, insbesondere der viszeral lokalisierten Adipositas, auf die Serumparameter von hsCRP oder des Lipidstoffwechsels zu untersuchen. Retrospektiv wurden zudem die Auswirkungen von Ecd-haltigen Spinatextrakten auf die Körperparameter Fettanteil, Muskelmasse, KG und BU sowie auf die Serumparameter Cholesterin, TG, LDL, HDL und hsCRP adipöser Patienten mit MetS analysiert. Als CG standen die Daten eines Patientenkollektivs zur Verfügung, das ebenfalls am MetS erkrankt war, jedoch ohne Ecd-haltigen Spinatextrakt therapiert wurde. Des Weiteren wurde der VD-Haushalt adipöser Patienten analysiert.

Aus unserer retrospektiven Untersuchung wird deutlich, dass der Erhebung des Taillenumfangs eine hohe diagnostische Bedeutung zukommt. Die positive Korrelation zwischen BU als Indikator der viszeralen Adipositas und TG sowie hsCRP im Gegensatz zum Gesamtkörperfett verdeutlicht zum einen die zentrale pathophysiologische Bedeutung und endokrine Funktion des viszeralen Fettgewebes. Zum anderen kann ab einem BU von ≥ 100 cm bzw. ≥ 90 cm von einer Hypertriglycerid bzw. einem erhöhten hsCRP-Serumprofil ausgegangen werden. Demnach kommt der Ermittlung des Taillenumfangs in der Definition des MetSs eine begründete Verwendung zu. In der hausärztlichen Praxis könnte der BU ab definierten Grenzwerten laborchemische Untersuchungen beispielsweise des hsCRPs oder der Ermittlung des Lipidstatus vor der Krankenkasse rechtfertigen und damit als wesentlicher diagnostischer Parameter zur Detektion des MetSs dienen.

Ähnlich verhält es sich mit den Ergebnissen des VD-Haushalts der untersuchten Patienten mit MetS. Im Mittel wiesen alle untersuchten Patienten einen 25(OH)VD-Spiegel ≤ 30 ng/ml auf und sind damit definitionsgemäß von einer VD-Unterversorgung betroffen. Ab einem BU von ≥ 100 cm kann unseren Ergebnissen nach von einem VD-Mangel ausgegangen werden. Mit steigendem BU sinkt sowohl der 25(OH)VD als auch 1,25(OH)₂VD-Spiegel. Je mehr viszerales Fettdepot demnach ein Patient aufweist, desto höher fällt seine VD-Unterversorgung bzw. sein

VD-Mangel aus. Gerade Patienten mit einem viszeral lokalisierten Körperfett müssen in der ärztlichen Betreuung auf das Risiko einer möglichen VD-Unterversorgung hingewiesen werden, um unter anderem das Risiko einer Osteoporoseentwicklung zu unterbinden. Gleichzeitig wird deutlich, dass die vergleichsweise einfache Ermittlung des BUs Aufschluss über eine Vielzahl an Parametern gibt, sodass der BU zur Risikoevaluation dienen könnte und die Labordiagnostik von Serumlipiden, Entzündungsparametern oder auch des VD-Haushalts rechtfertigt.

Im Ergebnis wies die VG unter Ecd-Applikation einen kontinuierlichen und signifikanten Verlust an KG, Fettanteil und BU auf. In der Konsequenz reduziert Ecd damit das Gewicht über eine Abnahme des Gesamtkörperfettanteils und dabei insbesondere des viszeralen Fettdepots. Dies steht als Quelle der chronischen Inflammation mittels Adipokin-Freisetzung im Zentrum der Pathophysiologie, sodass Ecd nicht nur ein Symptom des MetS lindert, sondern direkt die Ursache therapiert. Durch die Ecd-Einnahme kann weder ein signifikant kataboler noch anaboler Einfluss auf die Muskelmasse beschrieben werden. Allerdings zeigt sich unter Ecd-Einfluss im Gegensatz zur CG ein Erhalt der Muskelmasse.

Im Gegensatz zu den Körperparametern kann durch Ecd auf die Serumlipide kein signifikanter Einfluss ermittelt werden. In der Tendenz zeigt sich jedoch insgesamt ein protektiver Effekt durch Reduzierung des Cholesterin- und TG-Profiles, wobei der reduzierende Effekt auf das Cholesterin im Zeitverlauf nachlässt, für die TG jedoch zunimmt. Das HDL weist ähnlich wie der TG-Spiegel im späteren Verlauf (≥ 6 Monaten) eine Zunahme auf. Fasst man zusammen, so sind initial Tendenzen einer protektiven Wirkung auf die Serumlipide von Patienten mit MetS erkennbar. In der VG übt Ecd eine deutliche Reduktion von etwa 30 % auf den hsCRP-Spiegel hervor, die auch im weiteren Zeitverlauf stabil gehalten werden kann. Unter Heranziehung der Körperparameterentwicklung kann davon ausgegangen werden, dass sich Ecd im ersten Schritt direkt hemmend und nicht indirekt über eine viszerale Fettgewebsreduktion auf den hsCRP-Spiegel auswirkt. Zusammenfassend betrachtet, hat sich die Ecd-Einnahme positiv auf die Entwicklung der Körperparameter, insbesondere des viszeralen Fettdepots und den hsCRP-Spiegel, ausgewirkt. Die Einflussnahme auf das Lipidprofil von Patienten mit MetS bedarf weiterer Untersuchungen. Des Weiteren konnte durch die retrospektiven Untersuchungen der diagnostische Wert des Taillenumfangs unterstrichen werden. Insbesondere Patienten mit einem hohen viszeralen Fettdepot sind einem Risiko für einen VD-Mangel bzw. –Unterversorgung ausgesetzt.

6 Anhang

Tabelle A-1: Auflistung der verwendeten Ecd-Nahrungsergänzungsmittel mit den zugesetzten Nährstoffen, die in zwei Kapseln enthalten sind.

Produkt	Inhaltsstoffe	Produkt	Inhaltsstoffe
<u>VerdeFit®</u>	900 mg Spinatpulver mit 10 % Ecd (90 mg) Zusatzstoffe: • Mangan • VD	<u>VerdeDry®</u>	600 mg Spinatpulver mit 10 % Ecd (60 mg) Zusatzstoffe: • Cranberryextrakt • VD
<u>VerdeOs®</u>	500 mg Spinatpulver mit 10 % Ecd (50 mg) Zusatzstoffe: • Calcium • VD	<u>VerdeCor®San</u>	400 mg Spinatpulver mit 10 % Ecd (40 mg) Zusatzstoffe: • Omega-3-Fettsäure • Resveratrol
<u>VerdeArthroSan®</u>	520 mg Spinatpulver mit 10 % Ecd (52 mg) Zusatzstoffe: • Glucosaminsulfat • Vitamin C	<u>VerdeRegenerativ®</u>	800 mg Spinatpulver mit 10 % Ecd (80 mg) Zusatzstoffe: • Vitamin C • Niacin • Riboflavin • Vitamin B6, B1 und B12 • Folsäure • Jod • Biotin • VD

Tabelle A-2: Der hsCRP-Spiegel in Abhängigkeit vom BU - Aufgeführt ist in Abhängigkeit vom BU (cm) der Stichprobenumfang (N), der Mittelwert (*Mean* in mg/dl), die Standardabweichung (SD) und der Standardfehler (SEM) des hsCRP-Spiegels.

BU	< 90 cm	90-99 cm	100-109 cm	> 109 cm
N	20	26	35	30
Mean	1,137	2,946	2,454	3,670
SD	1,100	2,758	2,291	3,849
SEM	0,2460	0,5410	0,3873	0,7028

Tabelle A-3: Der TG-Spiegel in Abhängigkeit vom BU - Aufgeführt ist in Abhängigkeit vom BU (cm) der Stichprobenumfang (N), der Mittelwert (*Mean* in mg/dl), die Standardabweichung (SD) und der Standardfehler (SEM) des TG-Spiegels.

BU	< 90 cm	90-99 cm	100-109 cm	> 109 cm
N	33	35	32	44
Mean	112,0	138,7	162,3	181,9
SD	46,44	49,60	87,54	111,6
SEM	8,084	8,384	15,47	16,82

Tabelle A-4: Der 25(OH)VD-Spiegel in Abhängigkeit vom BU - Aufgeführt ist in Abhängigkeit vom BU (cm) der Stichprobenumfang (N), der Mittelwert (*Mean* in ng/ml), die Standardabweichung (SD) und der Standardfehler (SEM) des 25(OH)VD-Spiegels.

BU	80-89 cm	90-99 cm	> 99 cm
N	20	19	28
Mean	23,35	21,02	17,43
SD	11,66	7,177	6,553
SEM	2,608	1,646	1,238

Tabelle A-5: Der 1,25(OH)₂VD-Spiegel in Abhängigkeit vom BU - Aufgeführt ist in Abhängigkeit vom BU (cm) der Stichprobenumfang (N), der Mittelwert (*Mean* in ng/ml), die Standardabweichung (SD) und der Standardfehler (SEM) des 1,25(OH)₂VD-Spiegels.

BU	80-89 cm	90-99 cm	> 99 cm
N	6	3	9
Mean	55,27	47,03	42,15
SD	12,91	8,156	20,44
SEM	5,271	4,709	6,813

Tabelle A-6: Effekt von Ecd-haltigen Präparaten auf das KG im Vergleich zur CG - Aufgeführt ist der Stichprobenumfang (N), der Mittelwert (*Mean* in %), die Standardabweichung (SD) und der Standardfehler (SEM) des KGs zum Startzeitpunkt, nach 3, 6 und ≥ 9 Monaten für die VG bzw. zum Startzeitpunkt, nach 3 und ≥ 6 Monaten für die CG.

Zeit	Start	Start	3 M	3 M	6 M	$\geq 6 M$	$\geq 9 M$
Gruppe	VG	CG	VG	CG	VG	CG	VG
N	64	28	56	13	16	18	21
Mean	100,0	100,0	97,72	101,2	95,01	98,38	87,76
SD	21,30	24,18	3,369	1,597	4,681	2,567	8,515
SEM	2,662	4,569	0,4502	0,4430	1,170	0,6050	1,858

Tabelle A-7: Effekt von Ecd-haltigen Präparaten auf das KG der VG - Aufgeführt ist der Stichprobenumfang (N), der Mittelwert (*Mean* in %), die Standardabweichung (SD) und der Standardfehler (SEM) des KGs für die VG zum Startzeitpunkt, nach 3, 6 und ≥ 9 Monaten.

Zeit	3 M	6 M	≥ 9 M
Gruppe	VG	VG	VG
N	56	16	21
Mean	-2,281	-4,987	-12,24
SD	3,369	4,681	8,515
SEM	0,4502	1,170	1,858

Tabelle A-8: Effekt von Ecd-haltigen Präparaten auf das KG der CG - Aufgeführt ist der Stichprobenumfang (N), der Mittelwert (*Mean* in %), die Standardabweichung (SD) und der Standardfehler (SEM) des KGs für die CG zum Startzeitpunkt, nach 3 und ≥ 6 Monaten.

Zeit	3 M	≥ 6 M
Gruppe	VG	VG
N	13	18
Mean	1,183	-1,615
SD	1,597	2,567
SEM	0,4430	0,6050

Tabelle A-9: Effekt von Ecd-haltigen Präparaten auf den Gesamtfettanteil im Vergleich zur CG - Aufgeführt ist der Stichprobenumfang (N), der Mittelwert (*Mean* in %), die Standardabweichung (SD) und der Standardfehler (SEM) des Gesamtfettanteils zum Startzeitpunkt, nach 3, 6 und ≥ 9 Monaten für die VG bzw. zum Startzeitpunkt, nach 3 und ≥ 6 Monaten für die CG.

Zeit	Start	Start	3 M	3 M	6 M	≥ 6 M	≥ 9 M
Gruppe	VG	CG	VG	CG	VG	CG	VG
N	57	25	45	13	17	15	23
Mean	100,0	100,0	96,56	100,7	96,09	96,96	89,57
SD	24,93	26,37	7,773	3,157	8,470	6,294	8,750
SEM	3,302	5,273	1,159	0,8756	2,054	1,625	1,825

Tabelle A-10: Effekt von Ecd-haltigen Präparaten auf den Gesamtfettanteil der VG - Aufgeführt ist der Stichprobenumfang (N), der Mittelwert (*Mean* in %), die Standardabweichung (SD) und der Standardfehler (SEM) des Gesamtfettanteils für die VG zum Startzeitpunkt, nach 3, 6 und ≥ 9 Monaten.

Zeit	3 M	6 M	≥ 9 M
Gruppe	VG	VG	VG
N	45	17	23
Mean	-3,436	-3,910	-10,43
SD	7,773	8,470	8,750
SEM	1,159	2,054	1,825

Tabelle A-11: Effekt von Ecd-haltigen Präparaten auf den Gesamtfettanteil der CG - Aufgeführt ist der Stichprobenumfang (N), der Mittelwert (*Mean* in %), die Standardabweichung (SD) und der Standardfehler (SEM) des Gesamtfettanteils für die CG zum Startzeitpunkt, nach 3 und ≥ 6 Monaten.

Zeit	3 M	≥ 6 M
Gruppe	VG	VG
N	13	15
Mean	0,6739	-3,040
SD	3,157	6,294
SEM	0,8756	1,625

Tabelle A-12: Effekt von Ecd-haltigen Präparaten auf den BU im Vergleich zur CG - Aufgeführt ist der Stichprobenumfang (N), der Mittelwert (*Mean* in %), die Standardabweichung (SD) und der Standardfehler (SEM) des BUs zum Startzeitpunkt, nach 3, 6 und ≥ 9 Monaten für die VG bzw. zum Startzeitpunkt, nach 3 und ≥ 6 Monaten für die CG.

Zeit	Start	Start	3 M	3 M	6 M	$\geq 6 M$	$\geq 9 M$
Gruppe	VG	CG	VG	CG	VG	CG	VG
N	64	25	57	13	15	15	24
Mean	100,0	100,0	97,49	101,6	94,91	98,41	89,50
SD	15,02	17,31	3,135	3,973	4,599	2,088	13,58
SEM	1,877	3,461	0,4153	1,102	1,187	0,5392	2,773

Tabelle A-13: Effekt von Ecd-haltigen Präparaten auf den BU der VG - Aufgeführt ist der Stichprobenumfang (N), der Mittelwert (*Mean* in %), die Standardabweichung (SD) und der Standardfehler (SEM) des BUs für die VG zum Startzeitpunkt, nach 3, 6 und ≥ 9 Monaten.

Zeit	3 M	6 M	$\geq 9 M$
Gruppe	VG	VG	VG
N	57	15	24
Mean	-2,507	-5,089	-10,50
SD	3,135	4,599	13,58
SEM	0,4153	1,187	2,773

Tabelle A-14: Effekt von Ecd-haltigen Präparaten auf den BU der CG - Aufgeführt ist der Stichprobenumfang (N), der Mittelwert (*Mean* in %), die Standardabweichung (SD) und der Standardfehler (SEM) des BUs für die CG zum Startzeitpunkt, nach 3 und ≥ 6 Monaten.

Zeit	3 M	$\geq 6 M$
Gruppe	VG	VG
N	13	15
Mean	1,571	-1,588
SD	3,973	2,088
SEM	1,102	0,5392

Tabelle A-15: Effekt von Ecd-haltigen Präparaten auf die Muskelmasse im Vergleich zur CG - Aufgeführt ist der Stichprobenumfang (N), der Mittelwert (*Mean* in %), die Standardabweichung (SD) und der Standardfehler (SEM) der Muskelmasse zum Startzeitpunkt, nach 3, 6 und ≥ 9 Monaten für die VG bzw. zum Startzeitpunkt, nach 3 und ≥ 6 Monaten für die CG.

Zeit	Start	Start	3 M	3 M	6 M	$\geq 6 M$	$\geq 9 M$
Gruppe	VG	CG	VG	CG	VG	CG	VG
N	46	23	37	13	16	11	19
Mean	100,0	100,0	101,3	97,29	100,8	99,79	99,57
SD	35,24	48,66	8,145	8,669	9,657	1,656	16,59
SEM	5,195	10,15	1,339	2,404	2,414	0,4993	3,805

Tabelle A-16: Effekt von Ecd-haltigen Präparaten auf die Muskelmasse der VG - Aufgeführt ist der Stichprobenumfang (N), der Mittelwert (*Mean* in %), die Standardabweichung (SD) und der Standardfehler (SEM) der Muskelmasse für die VG zum Startzeitpunkt, nach 3, 6 und ≥ 9 Monaten.

Zeit	3 M	6 M	$\geq 9 M$
Gruppe	VG	VG	VG
N	37	16	19
Mean	1,350	0,7896	-0,4322
SD	8,145	9,657	16,59
SEM	1,339	2,414	3,805

Tabelle A-17: Effekt von Ecd-haltigen Präparaten auf die Muskelmasse der CG - Aufgeführt ist der Stichprobenumfang (N), der Mittelwert (*Mean* in %), die Standardabweichung (SD) und der Standardfehler (SEM) der Muskelmasse für die CG zum Startzeitpunkt, nach 3 und ≥ 6 Monaten.

Zeit	3 M	≥ 6 M
Gruppe	VG	VG
N	13	11
Mean	-2,707	-0,2067
SD	8,669	1,656
SEM	2,404	0,4993

Tabelle A-18: Effekt von Ecd-haltigen Präparaten auf das Cholesterin im Vergleich zur CG - Aufgeführt ist der Stichprobenumfang (N), der Mittelwert (*Mean* in %), die Standardabweichung (SD) und der Standardfehler (SEM) des Cholesterin-Spiegels zum Startzeitpunkt, nach 3, 6 und ≥ 9 Monaten für die VG bzw. zum Startzeitpunkt, nach 3 und ≥ 6 Monaten für die CG.

Zeit	Start	Start	3 M	3 M	6 M	≥ 6 M	≥ 9 M
Gruppe	VG	CG	VG	CG	VG	CG	VG
N	36	19	20	12	12	11	13
Mean	100,0	100,0	93,09	111,9	100,5	93,23	96,64
SD	17,36	25,53	13,26	26,19	11,43	16,66	12,84
SEM	2,894	5,856	2,965	7,559	3,301	5,023	3,562

Tabelle A-19: Effekt von Ecd-haltigen Präparaten auf das Cholesterin der VG - Aufgeführt ist der Stichprobenumfang (N), der Mittelwert (*Mean* in %), die Standardabweichung (SD) und der Standardfehler (SEM) des Cholesterin-Spiegels für die VG zum Startzeitpunkt, nach 3, 6 und ≥ 9 Monaten.

Zeit	3 M	6 M	≥ 9 M
Gruppe	VG	VG	VG
N	20	12	13
Mean	-6,912	0,4518	-3,364
SD	13,26	11,43	12,84
SEM	2,965	3,301	3,562

Tabelle A-20: Effekt von Ecd-haltigen Präparaten auf das Cholesterin der CG - Aufgeführt ist der Stichprobenumfang (N), der Mittelwert (*Mean* in %), die Standardabweichung (SD) und der Standardfehler (SEM) des Cholesterin-Spiegels für die CG zum Startzeitpunkt, nach 3 und ≥ 6 Monaten.

Zeit	3 M	≥ 6 M
Gruppe	VG	VG
N	12	11
Mean	11,92	-6,773
SD	26,19	16,66
SEM	7,559	5,023

Tabelle A-21: Effekt von Ecd-haltigen Präparaten auf die TG im Vergleich zur CG - Aufgeführt ist der Stichprobenumfang (N), der Mittelwert (*Mean* in %), die Standardabweichung (SD) und der Standardfehler (SEM) des TG-Spiegels zum Startzeitpunkt, nach 3, 6 und ≥ 9 Monaten für die VG bzw. zum Startzeitpunkt, nach 3 und ≥ 6 Monaten für die CG.

Zeit	Start	Start	3 M	3 M	6 M	≥ 6 M	≥ 9 M
Gruppe	VG	CG	VG	CG	VG	CG	VG
N	30	18	14	11	11	11	13
Mean	100,0	100,0	91,26	113,4	96,76	84,62	74,69
SD	64,55	60,68	25,88	30,44	39,31	25,20	18,68
SEM	11,78	14,30	6,916	9,178	11,85	7,599	5,180

Tabelle A-22: Effekt von Ecd-haltigen Präparaten auf die TG der VG - Aufgeführt ist der Stichprobenumfang (N), der Mittelwert (*Mean* in %), die Standardabweichung (SD) und der Standardfehler (SEM) des TG-Spiegels für die VG zum Startzeitpunkt, nach 3, 6 und ≥ 9 Monaten.

Zeit	3 M	6 M	≥ 9 M
Gruppe	VG	VG	VG
N	14	11	13
Mean	-8,743	-3,236	-25,31
SD	25,88	39,31	18,68
SEM	6,916	11,85	5,180

Tabelle A-23: Effekt von Ecd-haltigen Präparaten auf die TG der CG - Aufgeführt ist der Stichprobenumfang (N), der Mittelwert (*Mean* in %), die Standardabweichung (SD) und der Standardfehler (SEM) des TG-Spiegels für die CG zum Startzeitpunkt, nach 3 und ≥ 6 Monaten.

Zeit	3 M	≥ 6 M
Gruppe	VG	VG
N	11	11
Mean	13,36	-15,38
SD	30,44	25,20
SEM	9,178	7,599

Tabelle A-24: Effekt von Ecd-haltigen Präparaten auf das LDL im Vergleich zur CG - Aufgeführt ist der Stichprobenumfang (N), der Mittelwert (*Mean* in %), die Standardabweichung (SD) und der Standardfehler (SEM) des LDL-Spiegels zum Startzeitpunkt, nach 3, 6 und ≥ 9 Monaten für die VG bzw. zum Startzeitpunkt, nach 3 und ≥ 6 Monaten für die CG.

Zeit	Start	Start	3 M	3 M	6 M	≥ 6 M	≥ 9 M
Gruppe	VG	CG	VG	CG	VG	CG	VG
N	34	20	20	13	10	11	12
Mean	100,0	100,0	93,74	106,4	105,9	94,87	101,5
SD	24,17	39,25	19,63	20,42	20,59	19,58	27,02
SEM	4,146	8,778	4,389	5,664	6,512	5,904	7,800

Tabelle A-25: Effekt von Ecd-haltigen Präparaten auf das LDL der VG - Aufgeführt ist der Stichprobenumfang (N), der Mittelwert (*Mean* in %), die Standardabweichung (SD) und der Standardfehler (SEM) des LDL-Spiegels für die VG zum Startzeitpunkt, nach 3, 6 und ≥ 9 Monaten.

Zeit	3 M	6 M	≥ 9 M
Gruppe	VG	VG	VG
N	20	22	12
Mean	-6,264	3,496	1,521
SD	19,63	23,86	27,02
SEM	4,389	5,086	7,800

Tabelle A-26: Effekt von Ecd-haltigen Präparaten auf das LDL der CG - Aufgeführt ist der Stichprobenumfang (N), der Mittelwert (*Mean* in %), die Standardabweichung (SD) und der Standardfehler (SEM) des LDL-Spiegels für die CG zum Startzeitpunkt, nach 3 und ≥ 6 Monaten.

Zeit	3 M	≥ 6 M
Gruppe	VG	VG
N	13	11
Mean	6,424	-5,133
SD	20,42	19,58
SEM	5,664	5,904

Tabelle A-27: Effekt von Ecd-haltigen Präparaten auf das HDL im Vergleich zur CG - Aufgeführt ist der Stichprobenumfang (N), der Mittelwert (*Mean* in %), die Standardabweichung (SD) und der Standardfehler (SEM) des HDL-Spiegels zum Startzeitpunkt, nach 3, 6 und ≥ 9 Monaten für die VG bzw. zum Startzeitpunkt, nach 3 und ≥ 6 Monaten für die CG.

Zeit	Start	Start	3 M	3 M	6 M	$\geq 6 M$	$\geq 9 M$
Gruppe	VG	CG	VG	CG	VG	CG	VG
N	38	19	21	12	13	11	14
Mean	99,98	100,0	100,0	99,17	108,6	98,63	109,4
SD	32,01	26,42	25,31	8,738	25,99	16,48	32,50
SEM	5,193	6,061	5,523	2,522	7,208	4,970	8,686

Tabelle A-28: Effekt von Ecd-haltigen Präparaten auf das HDL der VG - Aufgeführt ist der Stichprobenumfang (N), der Mittelwert (*Mean* in %), die Standardabweichung (SD) und der Standardfehler (SEM) des HDL-Spiegels für die VG zum Startzeitpunkt, nach 3, 6 und ≥ 9 Monaten.

Zeit	3 M	6 M	$\geq 9 M$
Gruppe	VG	VG	VG
N	21	27	14
Mean	0,02595	8,992	9,374
SD	25,31	28,98	32,50
SEM	5,523	5,578	8,686

Tabelle A-29: Effekt von Ecd-haltigen Präparaten auf das HDL der CG - Aufgeführt ist der Stichprobenumfang (N), der Mittelwert (*Mean* in %), die Standardabweichung (SD) und der Standardfehler (SEM) des HDL-Spiegels für die CG zum Startzeitpunkt, nach 3 und ≥ 6 Monaten.

Zeit	3 M	$\geq 6 M$
Gruppe	VG	VG
N	12	11
Mean	-0,8328	-1,368
SD	8,738	16,48
SEM	2,522	4,970

Tabelle A-30: Effekt von Ecd-haltigen Präparaten auf das hsCRP im Vergleich zur CG - Aufgeführt ist der Stichprobenumfang (N), der Mittelwert (*Mean* in %), die Standardabweichung (SD) und der Standardfehler (SEM) des hsCRP-Spiegels zum Startzeitpunkt, nach 3, 6 und ≥ 9 Monaten für die VG bzw. zum Startzeitpunkt, nach 3 und ≥ 6 Monaten für die CG.

Zeit	Start	Start	3 M	3 M	6 M	$\geq 6 M$	$\geq 9 M$
Gruppe	VG	CG	VG	CG	VG	CG	VG
N	25	26	16	11	9	17	9
Mean	99,89	100,0	72,38	127,2	67,00	93,56	72,23
SD	111,7	115,1	52,47	68,99	36,68	45,46	53,61
SEM	22,34	22,58	13,12	20,80	12,23	11,03	17,87

Tabelle A-31: Effekt von Ecd-haltigen Präparaten auf das hsCRP der VG - Aufgeführt ist der Stichprobenumfang (N), der Mittelwert (*Mean* in %), die Standardabweichung (SD) und der Standardfehler (SEM) des hsCRP-Spiegels für die VG zum Startzeitpunkt, nach 3, 6 und ≥ 9 Monaten.

Zeit	3 M	6 M	$\geq 9 M$
Gruppe	VG	VG	VG
N	16	9	9
Mean	-27,62	-33,00	-27,77
SD	52,47	36,67	53,61
SEM	13,12	12,22	17,87

7 Literaturverzeichnis

- Adiels M, Olofsson S-O, Taskinen M-R, Borén J (2008):** Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 28, 1225–1236
- Alberti KG, Zimmet PZ (1998):** Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med J Br Diabet Assoc* 15, 539–553
- Alberti KG, Zimmet P, Shaw J, IDF Epidemiology Task Force Consensus Group (2005):** The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet Lond Engl* 366, 1059–1062
- Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart J-C, James WPT, Loria CM, Smith SC (2009):** Harmonizing the Metabolic Syndrome A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 120, 1640–1645
- Alemzadeh R, Kichler J, Babar G, Calhoun M (2008):** Hypovitaminosis D in obese children and adolescents: relationship with adiposity, insulin sensitivity, ethnicity, and season. *Metabolism* 57, 183–191
- Anand S, Rollakanti KR, Horst RL, Hasan T, Maytin EV (2014):** Combination of Oral Vitamin D3 with Photodynamic Therapy Enhances Tumor Cell Death in a Murine Model of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Photochem Photobiol* 90, 1126–1135
- Aronson D, Sheikh-Ahmad M, Avizohar O, Kerner A, Sella R, Bartha P, Markiewicz W, Levy Y, Brook GJ (2004a):** C-Reactive protein is inversely related to physical fitness in middle-aged subjects. *Atherosclerosis* 176, 173–179
- Aronson D, Sella R, Sheikh-Ahmad M, Kerner A, Avizohar O, Rispler S, Bartha P, Markiewicz W, Levy Y, Brook GJ (2004b):** The association between cardiorespiratory fitness and C-reactive protein in subjects with the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol* 44, 2003–2007
- Ballestri S, Lonardo A, Bonapace S, Byrne CD, Loria P, Targher G (2014):** Risk of cardiovascular, cardiac and arrhythmic complications in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 20, 1724–1745
- Barter P (2011):** HDL-C: role as a risk modifier. *Atheroscler Suppl* 12, 267–270
- Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJ, Komajda M, Lopez-Sendon J, Mosca L, Tardif J-C, Waters DD, et al. (2007):** Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 357, 2109–2122
- Baumgartner RN, Roche AF, Chumlea WC, Siervogel RM, Glueck CJ (1987):** Fitness and fat patterns: associations with plasma lipids and blood pressures in adults, 18 to 57 years of age. *Am J Epidemiol* 126, 614–628
- Berg A, König D (2005):** Aspekte zur Prävention und Therapie von Fettstoffwechselstörungen unter besonderer Berücksichtigung des metabolischen Syndroms. 2005, 74–82
- Berg A, Frey I, Baumstark MW, Halle M, Keul J (1994):** Physical activity and lipoprotein lipid disorders. *Sports Med Auckland NZ* 17, 6–21
- Berk BC, Weintraub WS, Alexander RW (1990):** Elevation of C-reactive protein in „active“ coronary artery disease. *Am J Cardiol* 65, 168–172

- Biasucci LM, Vitelli A, Liuzzo G, Altamura S, Caligiuri G, Monaco C, Rebuszi AG, Ciliberto G, Maseri A (1996):** Elevated Levels of Interleukin-6 in Unstable Angina. *Circulation* 94, 874–877
- Bischoff HA, Borchers M, Gudat F, Duermueller U, Theiler R, Stähelin HB, Dick W (2001):** In situ detection of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor in human skeletal muscle tissue. *Histochem J* 33, 19–24
- Bischoff-Ferrari HA, Borchers M, Gudat F, Dürmüller U, Stähelin HB, Dick W (2004):** Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreases with age. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res* 19, 265–269
- Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B (2006):** Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 84, 18–28
- Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, Oray EJ, Lips P, Meunier PJ, Lyons RA, Flicker L, Wark J, Jackson RD, et al. (2012):** A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med* 367, 40–49
- Blum M, Dolnikowski G, Seyoum E, Harris SS, Booth SL, Peterson J, Saltzman E, Dawson-Hughes B (2008):** Vitamin D(3) in fat tissue. *Endocrine* 33, 90–94
- Boden G (1997):** Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes* 46, 3–10
- Boden G (2011):** 45Obesity, Insulin Resistance and Free Fatty Acids. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 18, 139–143
- Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, Lieben L, Mathieu C, Demay M (2008):** Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev* 29, 726–776
- Brock K, Huang W-Y, Fraser DR, Ke L, Tseng M, Stolzenberg-Solomon R, Peters U, Ahn J, Purdue M, Mason RS, et al. (2010):** Low vitamin D status is associated with physical inactivity, obesity and low vitamin D intake in a large US sample of healthy middle-aged men and women. *J Steroid Biochem Mol Biol* 121, 462–466
- Bundesinstitut für Risikobewertung:** Ausgewählte Fragen und Antworten zu Vitamin D. Bundesinstitut für Risikobewertung 2014; http://www.bfr.bund.de/de/ausgewaehlte_fragen_und_antworten_zu_vitamin_d-131898.html#topic_192286; Online-Zugriff am 21.02.2017
- Butenandt A, Karlson P (1954):** Über die Isolierung eines Metamorphosehormones der Insekten in kristallisierter Form. *Zeitschrift für Naturforschung* 9, 389–391
- Catalán RE, Martínez AM, Aragonés MD, Miguel BG, Robles A, Godoy JE (1985):** Alterations in rat lipid metabolism following ecdysterone treatment. *Comp Biochem Physiol B* 81, 771–775
- Ceglia L (2008):** Vitamin D and skeletal muscle tissue and function. *Mol Aspects Med* 29, 407–414
- Ceglia L (2009):** Vitamin D and Its Role in Skeletal Muscle. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 12, 628–633
- Ceglia L, Harris SS (2013):** Vitamin D and its role in skeletal muscle. *Calcif Tissue Int* 92, 151–162
- Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, Meunier PJ (1997):** Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int* 7, 439–443
- Chaudhary KD, Lupien PJ, Hinse C (1969):** Effect of ecdysone on glutamic decarboxylase in rat brain. *Experientia* 25, 250–251
- Chen Q, Xia Y, Qiu Z (2006):** Effect of ecdysterone on glucose metabolism in vitro. *Life Sci* 78, 1108–1113

- Cheng DM, Kutzler LW, Boler DD, Drnevich J, Killefer J, Lila MA (2013):** Continuous Infusion of 20-Hydroxyecdysone Increased Mass of Triceps Brachii in C57BL/6 Mice. *Phytother Res PTR* 27, 107–111
- DAG Leitlinie (2014):** Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Prävention und Therapie der Adipositas.
- Dai W, Zhang H, Zhong ZA, Jiang L, Chen H, Lay Y-AE, Kot A, Ritchie RO, Lane NE, Yao W (2015):** β -Ecdysone Augments Peak Bone Mass in Mice of Both Sexes. *Clin Orthop* 473, 2495–2504
- Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R (2005):** Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 16, 713–716
- DeLuca HF (1988):** The vitamin D story: a collaborative effort of basic science and clinical medicine. *FASEB J* 2, 224–236
- Deng Y, Scherer PE (2010):** Adipokines as novel biomarkers and regulators of the metabolic syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 1212, E1–E19
- Dinan L, Lafont R (2006):** Effects and applications of arthropod steroid hormones (ecdysteroids) in mammals. *J Endocrinol* 191, 1–8
- Elbaz A, Wu X, Rivas D, Gimble JM, Duque G (2010):** Inhibition of fatty acid biosynthesis prevents adipocyte lipotoxicity on human osteoblasts in vitro. *J Cell Mol Med* 14, 982–991
- Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, Collins R, Danesh J (2010):** C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet* 375, 132–140
- Esposito K, Pontillo A, Di Palo C, Giugliano G, Masella M, Marfella R, Giugliano D (2003):** Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. *JAMA* 289, 1799–1804
- Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, Scheen AJ, Paquot N (2014):** Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 105, 141–150
- Festa A, D'Agostino R, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM (2000):** Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 102, 42–47
- Folsom AR, Kaye SA, Sellers TA, Hong CP, Cerhan JR, Potter JD, Prineas RJ (1993):** Body fat distribution and 5-year risk of death in older women. *JAMA* 269, 483–487
- Foucault A-S, Mathé V, Lafont R, Even P, Dioh W, Veillet S, Tomé D, Huneau J-F, Hermier D, Quignard-Boulangé A (2012):** Quinoa Extract Enriched in 20-Hydroxyecdysone Protects Mice From Diet-Induced Obesity and Modulates Adipokines Expression. *Obesity* 20, 270–277
- Foucault A-S, Even P, Lafont R, Dioh W, Veillet S, Tomé D, Huneau J-F, Hermier D, Quignard-Boulangé A (2014):** Quinoa extract enriched in 20-hydroxyecdysone affects energy homeostasis and intestinal fat absorption in mice fed a high-fat diet. *Physiol Behav* 128, 226–231
- Frostegård J (2013):** Immunity, atherosclerosis and cardiovascular disease. *BMC Med* 11, 117
- Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, Nakayama O, Makishima M, Matsuda M, Shimomura I (2004):** Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest* 114, 1752–1761
- Gangloff A, Bergeron J, Pelletier-Beaumont E, Nazare JA, Smith J, Borel AL, Lemieux I, Tremblay A, Poirier P, Alméras N, Després JP (2015):** Effect of adipose tissue volume loss on circulating 25-hydroxyvitamin D levels: results from a 1-year lifestyle intervention in viscerally obese men. *Int J Obes* 2015 39, 1638–1643

- Gao L, Cai G, Shi X (2008):** Beta-ecdysterone induces osteogenic differentiation in mouse mesenchymal stem cells and relieves osteoporosis. *Biol Pharm Bull* 31, 2245–2249
- Ginsberg HN (2000):** Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest* 106, 453–458
- Ginsberg HN, Zhang Y-L, Hernandez-Ono A (2005):** Regulation of plasma triglycerides in insulin resistance and diabetes. *Arch Med Res* 36, 232–240
- Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, Hass E, Overbeck S, Andersen H, Charles P, Eriksen EF (2000):** Hypovitaminosis D myopathy without biochemical signs of osteomalacic bone involvement. *Calcif Tissue Int* 66, 419–424
- Goldberg RB, Mather K (2012):** The Diabetes Prevention Program – Targeting the consequences of the Metabolic Syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 32, 2077–2090
- Gorelick-Feldman J, MacLean D, Ilic N, Poulev A, Lila MA, Cheng D, Raskin I (2008):** Phytoecdysteroids Increase Protein Synthesis in Skeletal Muscle Cells. *J Agric Food Chem* 56, 3532–3537
- Gorelick-Feldman J, Cohick W, Raskin I (2010):** Ecdysteroids elicit a rapid Ca²⁺ flux leading to Akt activation and increased protein synthesis in skeletal muscle cells. *Steroids* 75, 632–637
- Gregor MF, Hotamisligil GS (2011):** Inflammatory Mechanisms in Obesity. *Annu Rev Immunol* 29, 415–445
- Griz LHM, Bandeira F, Gabbay MAL, Dib SA, Carvalho EF de (2014):** Vitamin D and diabetes mellitus: an update 2013. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 58, 1–8
- Gröber U, Reichrath J, Holick MF (2015):** Live Longer with Vitamin D? *Nutrients* 7, 1871–1880
- Grundey SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC, et al. (2005):** Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement: Executive Summary. *Crit Pathw Cardiol* 4, 198–203
- Haffner SM (2007):** Abdominal adiposity and cardiometabolic risk: do we have all the answers? *Am J Med* 120, S10-16-17
- Hak AE, Stehouwer CD, Bots ML, Polderman KH, Schalkwijk CG, Westendorp IC, Hofman A, Witteman JC (1999):** Associations of C-reactive protein with measures of obesity, insulin resistance, and subclinical atherosclerosis in healthy, middle-aged women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19, 1986–1991
- Halle M, Berg A, Baumstark MW, Keul J (1999):** Association of physical fitness with LDL and HDL subfractions in young healthy men. *Int J Sports Med* 20, 464–469
- Halverstadt A, Phares DA, Wilund KR, Goldberg AP, Hagberg JM (2007):** Endurance exercise training raises high-density lipoprotein cholesterol and lowers small low-density lipoprotein and very low-density lipoprotein independent of body fat phenotypes in older men and women. *Metabolism* 56, 444–450
- Hauner H, Bramlage P, Löscher C, Jöckel K-H, Moebus S, Schunkert H, Wasem J (2008):** Overweight, obesity and high waist circumference: regional differences in prevalence in primary medical care. *Dtsch Arzteblatt Int* 105, 827–833
- Heilbronn LK, Noakes M, Clifton PM (2001):** Energy restriction and weight loss on very-low-fat diets reduce C-reactive protein concentrations in obese, healthy women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 21, 968–970
- Hintzpeter B, Scheidt-Nave C, Müller MJ, Schenk L, Mensink GBM (2008a):** Higher prevalence of vitamin D deficiency is associated with immigrant background among children and adolescents in Germany. *J Nutr* 138, 1482–1490

- Hintzpeter B, Mensink GBM, Thierfelder W, Müller MJ, Scheidt-Nave C (2008b):** Vitamin D status and health correlates among German adults. *Eur J Clin Nutr* 62, 1079–1089
- Holick MF (2006):** High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 81, 353–373
- Holick MF (2007):** Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med* 357, 266–281
- Holick MF (2009):** Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol* 19, 73–78
- Holick MF, Chen TC (2008):** Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 87, 1080S–1086S
- Hotamisligil GS (2006):** Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 444, 860–867
- Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM (1993):** Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 259, 87–91
- Hotamisligil GS, Murray DL, Choy LN, Spiegelman BM (1994):** Tumor necrosis factor α inhibits signaling from the insulin receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 91, 4854–4858
- Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM (1995):** Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 95, 2409–2415
- Hu E, Liang P, Spiegelman BM (1996):** AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem* 271, 10697–10703
- Ju SY, Jeong HS, Kim DH (2014):** Blood vitamin D status and metabolic syndrome in the general adult population: a dose-response meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 99, 1053–1063
- Jung UJ, Choi M-S (2014):** Obesity and Its Metabolic Complications: The Role of Adipokines and the Relationship between Obesity, Inflammation, Insulin Resistance, Dyslipidemia and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci* 15, 6184–6223
- Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K (2006):** Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest* 116, 1784–1792
- Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K (2007):** Adiponectin and adiponectin receptors in obesity-linked insulin resistance. *Novartis Found Symp* 286, 164-176-182, 200–203
- Kapur NK, Ashen D, Blumenthal RS (2008):** High density lipoprotein cholesterol: an evolving target of therapy in the management of cardiovascular disease. *Vasc Health Risk Manag* 4, 39–57
- Kapur P, Wuttke W, Jarry H, Seidlova-Wuttke D (2010):** Beneficial effects of beta-Ecdysone on the joint, epiphyseal cartilage tissue and trabecular bone in ovariectomized rats. *Phytomedicine* 17, 350–355
- Karpe F, Dickmann JR, Frayn KN (2011):** Fatty acids, obesity, and insulin resistance: time for a reevaluation. *Diabetes* 60, 2441–2449
- Kawai M, de Paula FJA, Rosen CJ (2012):** New Insights into Osteoporosis: The Bone-Fat Connection. *J Intern Med* 272, 317–329
- Kern PA, Di Gregorio GB, Lu T, Rassouli N, Ranganathan G (2003):** Adiponectin expression from human adipose tissue: relation to obesity, insulin resistance, and tumor necrosis factor- α expression. *Diabetes* 52, 1779–1785
- Kipshoven C:** Querschnittsstudie zur Abschätzung des Vitamin-D – Status in der Bevölkerung in Deutschland (DEVID-Studie). Med. Diss. Köln 2010

- Kissebah AH, Alfarsi S, Adams PW, Wynn V (1976):** Role of insulin resistance in adipose tissue and liver in the pathogenesis of endogenous hypertriglyceridaemia in man. *Diabetologia* 12, 563–571
- Kizilsztein P, Govorko D, Komarnytsky S, Evans A, Wang Z, Cefalu WT, Raskin I (2009):** 20-Hydroxyecdysone decreases weight and hyperglycemia in a diet-induced obesity mice model. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 296, E433–E439
- Klenk J, Rapp K, Denking M, Nagel G, Nikolaus T, Peter R, Boehm BO, Koenig W, Rothenbacher D, ActiFE Study Group (2015):** Objectively measured physical activity and vitamin D status in older people from Germany. *J Epidemiol Community Health* 69, 388–392
- Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM, Diabetes Prevention Program Research Group (2002):** Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 346, 393–403
- König D, Bönner G, Berg A (2007):** Der Einfluss von Adipositas und Bewegungsmangel in der kardiovaskulären Primärprävention. *Herz* 32, 553–559
- Kuo H-K, Yen C-J, Chen J-H, Yu Y-H, Bean JF (2007):** Association of cardiorespiratory fitness and levels of C-reactive protein: data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2002. *Int J Cardiol* 114, 28–33
- Lade A, Noon LA, Friedman SL (2014):** Contributions of metabolic dysregulation and inflammation to nonalcoholic steatohepatitis, hepatic fibrosis, and cancer. *Curr Opin Oncol* 26, 100–107
- Lafont R, Dinan L (2003):** Practical uses for ecdysteroids in mammals including humans: an update. *J Insect Sci* 3, 1–30
- Lam DW, LeRoith D:** Metabolic Syndrome. In: De Groot LJ, Beck-Peccoz P, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, Hershman JM, Koch C, McLachlan R, New M, Rebar R, et al. (Hrsg): *Endotext* (endotext.org). MDText.com, Inc., South Dartmouth (MA), Last Update: May 19, 2015-
- Lee SH, Kim SM, Park HS, Choi KM, Cho GJ, Ko BJ, Kim JH (2013):** Serum 25-hydroxyvitamin D levels, obesity and the metabolic syndrome among Korean children. *Nutr Metab Cardiovasc Dis NMCD* 23, 785–791
- Leitlinie Adipositas 2014** siehe DAG Leitlinie 2014
- Lenders CM, Feldman HA, Von Scheven E, Merewood A, Sweeney C, Wilson DM, Lee PDK, Abrams SH, Gitelman SE, Wertz MS, et al. (2009):** Relation of body fat indexes to vitamin D status and deficiency among obese adolescents. *Am J Clin Nutr* 90, 459–467
- Liao J, Barthel A, Nakatani K, Roth RA (1998):** Activation of protein kinase B/Akt is sufficient to repress the glucocorticoid and cAMP induction of phosphoenolpyruvate carboxykinase gene. *J Biol Chem* 273, 27320–27324
- Libby P (2007):** Inflammatory mechanisms: the molecular basis of inflammation and disease. *Nutr Rev* 65, S140–146
- Linseisen J, Bechthold A, Bischoff-Ferrari HA, Zittermann A, Hintz-peter B, Leschik-Bonnet E, Reichrath J, Stehle P, Volkert D, Wolfram G:** Vitamin D und Prävention ausgewählter chronischer Krankheiten. Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V. (DGE), Bonn 2011
- Littlejohns TJ, Henley WE, Lang IA, Annweiler C, Beauchet O, Chaves PHM, Fried L, Kestenbaum BR, Kuller LH, Langa KM, et al. (2014):** Vitamin D and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Neurology* 83, 920–928
- Lomonaco R, Chen J, Cusi K (2011):** An Endocrine Perspective of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Ther Adv Endocrinol Metab* 2, 211–225

- Lupien PJ, Hinse C, Chaudhary KD (1969): Ecdysone as a hypocholesterolemic agent. *Arch Int Physiol Biochim* 77, 206–212
- Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF (1998): Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet* 351, 805–806
- McKeigue PM, Shah B, Marmot MG (1991): Relation of central obesity and insulin resistance with high diabetes prevalence and cardiovascular risk in South Asians. *Lancet* 337, 382–386
- Meshkani R, Adeli K (2009): Hepatic insulin resistance, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Clin Biochem* 42, 1331–1346
- Miller GJ, Miller NE (1975): Plasma-high-density-lipoprotein concentration and development of ischaemic heart-disease. *Lancet* 1, 16–19
- Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, Bittner V, Criqui MH, Ginsberg HN, Goldberg AC, Howard WJ, Jacobson MS, Kris-Etherton PM, et al. (2011): Triglycerides and Cardiovascular Disease. *Circulation* 123, 2292–2333
- Mironova VN, Kholodova ID, Skachkova TF, Bondar' OP, Datsenko ZM (1982): Hypocholesterolemic effect of phytoecdysones during experimental hypercholesterolemia in rats. *Vopr Meditsinskoj Khimii* 28, 101–105
- Moraes-Vieira PMM, Larocca RA, Bassi EJ, Peron JPS, Andrade-Oliveira V, Wasinski F, Araujo R, Thornley T, Quintana FJ, Basso AS, et al. (2014): Leptin deficiency impairs maturation of dendritic cells and enhances induction of regulatory T and Th17 cells. *Eur J Immunol* 44, 794–806
- Nagpal S, Na S, Rathnachalam R (2005): Noncalcemic Actions of Vitamin D Receptor Ligands. *Endocr Rev* 26, 662–687
- Naresh Kumar R, Sundaram R, Shanthi P, Sachdanandam P (2013): Protective role of 20-OH ecdysone on lipid profile and tissue fatty acid changes in streptozotocin induced diabetic rats. *Eur J Pharmacol* 698, 489–498
- National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) (2002): Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 106, 3143–3421
- Nicoletti G, Giugliano G, Pontillo A, Cioffi M, D'Andrea F, Giugliano D, Esposito K (2003): Effect of a multidisciplinary program of weight reduction on endothelial functions in obese women. *J Endocrinol Invest* 26, RC5-8
- Ohlson LO, Larsson B, Svärdsudd K, Welin L, Eriksson H, Wilhelmsen L, Björntorp P, Tibblin G (1985): The influence of body fat distribution on the incidence of diabetes mellitus. 13.5 years of follow-up of the participants in the study of men born in 1913. *Diabetes* 34, 1055–1058
- Parr M, Botrè F, Naß A, Hengevoss J, Diel P, Wolber G (2015): Ecdysteroids: A novel class of anabolic agents? *Biol Sport* 32, 169–173
- Parr MK, Zhao P, Haupt O, Ngueu ST, Hengevoss J, Fritzscheier KH, Piechotta M, Schlörer N, Muhn P, Zheng W-Y, et al. (2014): Estrogen receptor beta is involved in skeletal muscle hypertrophy induced by the phytoecdysteroid ecdysterone. *Mol Nutr Food Res* 58, 1861–1872
- Pelletier-Beaumont E, Arsenaault BJ, Alméras N, Bergeron J, Tremblay A, Poirier P, Després J-P (2012): Normalization of visceral adiposity is required to normalize plasma apolipoprotein B levels in response to a healthy eating/physical activity lifestyle modification program in viscerally obese men. *Atherosclerosis* 221, 577–582
- Petersen KF, Shulman GI (2006): Etiology of insulin resistance. *Am J Med* 119, S10-16

- Piccolo BD, Dolnikowski G, Seyoum E, Thomas AP, Gertz ER, Souza EC, Woodhouse LR, Newman JW, Keim NL, Adams SH, Van Loan MD (2013):** Association between subcutaneous white adipose tissue and serum 25-hydroxyvitamin D in overweight and obese adults. *Nutrients* 5, 3352–3366
- Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM (2001):** C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 286, 327–334
- Puri P, Wuttke W, Seidlova-Wuttke D (2012):** 20-OH-ecdysone prevents hot flushes in ovariectomized rats. *Planta Med* 78, 109–114
- Rabe K, Lehrke M, Parhofer KG, Broedl UC (2008):** Adipokines and insulin resistance. *Mol Med* 14, 741–751
- Rabenberg M, Scheidt-Nave C, Busch MA, Rieckmann N, Hintzpeter B, Mensink GBM (2015):** Vitamin D status among adults in Germany – results from the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). *BMC Public Health* 15
- Reaven GM (1997):** Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. 1988. *Nutrition* 13, 65; discussion 64, 66
- Reis JP, von Mühlen D, Miller ER, Michos ED, Appel LJ (2009):** Vitamin D status and cardiometabolic risk factors in the United States adolescent population. *Pediatrics* 124, e371-379
- Retnakaran R, Zinman B, Connelly PW, Harris SB, Hanley AJG (2006):** Nontraditional cardiovascular risk factors in pediatric metabolic syndrome. *J Pediatr* 148, 176–182
- Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N (2003):** C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation* 107, 391–397
- Rifai N, Joubran R, Yu H, Asmi M, Jouma M (1999):** Inflammatory markers in men with angiographically documented coronary heart disease. *Clin Chem* 45, 1967–1973
- Roberts CK, Hevener AL, Barnard RJ (2013):** Metabolic Syndrome and Insulin Resistance: Underlying Causes and Modification by Exercise Training. *Compr Physiol* 3, 1–58
- Ross R, Bradshaw AJ (2009):** The future of obesity reduction: beyond weight loss. *Nat Rev Endocrinol* 5, 319–325
- Saha S, Ghosh S (2012):** *Tinospora cordifolia*: One plant, many roles. *Anc Sci Life* 31, 151–159
- Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S, Boekholdt SM, Khaw K-T, Gudnason V (2007):** Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation* 115, 450–458
- Sattar N, Tan CE, Han TS, Forster L, Lean ME, Shepherd J, Packard CJ (1998):** Associations of indices of adiposity with atherogenic lipoprotein subfractions. *Int J Obes Relat Metab Disord* 22, 432–439
- Schulte H, Cullen P, Assmann G (1999):** Obesity, mortality and cardiovascular disease in the Münster Heart Study (PROCAM). *Atherosclerosis* 144, 199–209
- Schulze MB, Thorand B, Fritsche A, Häring HU, Schick F, Zierer A, Rathmann W, Kröger J, Peters A, Boeing H, Stefan N (2012):** Body adiposity index, body fat content and incidence of type 2 diabetes. *Diabetologia* 55, 1660–1667
- Seidlova-Wuttke D, Christel D, Kapur P, Nguyen BT, Jarry H, Wuttke W (2010a):** Beta-ecdysone has bone protective but no estrogenic effects in ovariectomized rats. *Phytomedicine* 17, 884–889

- Seidlova-Wuttke D, Ehrhardt C, Wuttke W (2010b):** Metabolic effects of 20-OH-ecdysone in ovariectomized rats. *J Steroid Biochem Mol Biol* 119, 121–126
- Shanavas A, Nayak BP, Dutta-Gupta A (1996):** Ecdysteroid mediated muscle actin synthesis during the larval development of rice moth, *Corcyra cephalonica*. *Biochem Mol Biol Int* 40, 955–963
- Shanely RA, Nieman DC, Henson DA, Jin F, Knab AM, Sha W (2013):** Inflammation and oxidative stress are lower in physically fit and active adults. *Scand J Med Sci Sports* 23, 215–223
- Sharma S, Tandon VR, Mahajan S, Mahajan V, Mahajan A (2014):** Obesity: Friend or foe for osteoporosis. *J Life Health* 5, 6–9
- Sundaram R, Naresh R, Shanthi P, Sachdanandam P (2012):** Efficacy of 20-OH-ecdysone on hepatic key enzymes of carbohydrate metabolism in streptozotocin induced diabetic rats. *Phytomedicine* 19, 725–729
- Syrov VN, Nabiev AN, Sultanov MB (1986):** Action of phytoecdysteroids on the bile-secretory function of the normal liver and in experimental hepatitis. *Farmakol Toksikol* 49, 100–103
- Tanner SB, Harwell SA (2015):** More than healthy bones: a review of vitamin D in muscle health. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 7, 152–159
- Tashmukhamedova MA, Almatov KT, Khushbaktova ZA, Syrov VN (1986):** Effect of phytoecdysteroids and steranebols on the activity and stability of membrane-bound enzymes of liver mitochondria in experimental hepatitis. *Vopr Med Khim* 32, 81–84
- Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, Shaw AC, Deraska DJ, Kitch BT, Vamvakas EC, Dick IM, Prince RL, Finkelstein JS (1998):** Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med* 338, 777–783
- Thuesen B, Husemoen L, Fenger M, Jakobsen J, Schwarz P, Toft U, Ovesen L, Jørgensen T, Linneberg A (2012):** Determinants of vitamin D status in a general population of Danish adults. *Bone* 50, 605–610
- Tilg H, Moschen AR (2006):** Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol* 6, 772–783
- Tóth N, Szabó A, Kacsala P, Héger J, Zádor E (2008):** 20-Hydroxyecdysone increases fiber size in a muscle-specific fashion in rat. *Phytomedicine* 15, 691–698
- Uchiyama M, Yoshida T:** Effect of ecdysterone on carbohydrate and lipid metabolism. In: Burdette WJ (Hrsg.): *Invertebrate Endocrinology and Hormonal Heterophyly*. Springer, Berlin 1974, 401–416
- Uusitupa MI, Stancáková A, Peltonen M, Eriksson JG, Lindström J, Aunola S, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Tuomilehto J, Laakso M (2011):** Impact of positive family history and genetic risk variants on the incidence of diabetes: the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetes Care* 34, 418–423
- Uysal KT, Wiesbrock SM, Hotamisligil GS (1998):** Functional analysis of tumor necrosis factor (TNF) receptors in TNF-alpha-mediated insulin resistance in genetic obesity. *Endocrinology* 139, 4832–4838
- Vykoukal D, Davies MG (2011):** Vascular biology of metabolic syndrome. *J Vasc Surg* 54, 819–831
- Wagatsuma A, Sakuma K (2014):** Vitamin D signaling in myogenesis: potential for treatment of sarcopenia. *BioMed Res Int* 2014, 121254
- Wang X, Rader DJ (2007):** Molecular regulation of macrophage reverse cholesterol transport. *Curr Opin Cardiol* 22, 368–372

- Wansink B, Wansink CS (2010):** The largest Last Supper: depictions of food portions and plate size increased over the millennium. *Int J Obes* 2005 34, 943–944
- Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW (2003):** Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 112, 1796–1808
- Weisberg SP, Hunter D, Huber R, Lemieux J, Slaymaker S, Vaddi K, Charo I, Leibel RL, Ferrante AW (2006):** CCR2 modulates inflammatory and metabolic effects of high-fat feeding. *J Clin Invest* 116, 115–124
- Wellen KE, Hotamisligil GS (2003):** Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J Clin Invest* 112, 1785–1788
- Wilson PW, Abbott RD, Castelli WP (1988):** High density lipoprotein cholesterol and mortality. The Framingham Heart Study. *Arterioscler* 8, 737–741
- Wojdasiewicz P, Poniatowski ŁA, Szukiewicz D (2014):** The Role of Inflammatory and Anti-Inflammatory Cytokines in the Pathogenesis of Osteoarthritis. *Mediators Inflamm* 2014
- Wolf AM, Wolf D, Rumpold H, Enrich B, Tilg H (2004):** Adiponectin induces the anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-1RA in human leukocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 323, 630–635
- Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF (2000):** Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 72, 690–693
- Yao TP, Forman BM, Jiang Z, Cherbas L, Chen JD, McKeown M, Cherbas P, Evans RM (1993):** Functional ecdysone receptor is the product of EcR and Ultraspiracle genes. *Nature* 366, 476–479
- Yoshida T, Otaka T, Uchiyama M, Ogawa S (1971):** Effect of ecdysterone on hyperglycemia in experimental animals. *Biochem Pharmacol* 20, 3263–3268
- Yudkin JS, Stehouwer CDA, Emeis JJ, Coppack SW (1999):** C-Reactive Protein in Healthy Subjects: Associations With Obesity, Insulin Resistance, and Endothelial Dysfunction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19, 972–978
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, Lang CC, Rumboldt Z, Onen CL, Lisheng L, et al. (2005):** Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet* 366, 1640–1649
- van der Zee PM, Biró E, Trouw LA, Ko Y, de Winter RJ, Hack CE, Sturk A, Nieuwland R (2010):** C-reactive protein in myocardial infarction binds to circulating microparticles but is not associated with complement activation. *Clin Immunol Orlando Fla* 135, 490–495
- Zibareva L, Volodin V, Saatov Z, Savchenko T, Whiting P, Lafont R, Dinan L (2003):** Distribution of phytoecdysteroids in the Caryophyllaceae. *Phytochemistry* 64, 499–517
- WHO:** Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser* 894, Genf 2000
- WHO, Obesity and overweight (2016).** <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>; Online-Zugriff am 21.02.2017

Dank

Mein herzlicher Dank gilt Prof. Dr. med. W. Wuttke und Priv. Doz. Dr. med. D. Seidlová-Wuttke für die Überlassung des Themas meiner Dissertation. Es war mir eine außerordentliche Freude, unter ihrer Betreuung wissenschaftlich zu arbeiten und diese Dissertation verfassen zu dürfen. Besonderer Dank gilt dabei den vielfältigen, fachlichen Anregungen sowie der konstruktiven Kritik, durch die ich mich wissenschaftlich weiterentwickeln konnte. Ganz herzlich bedanke ich mich dafür, dass sie für jede Frage oder Problem meinerseits zeitnah zur Verfügung standen und gemeinsam Lösungen erarbeitet wurden.

Auch meiner Familie insbesondere meiner Schwester, Dr. K. Thole, gilt besonderer Dank für das unermüdliche und sorgfältige Korrekturlesen dieser Dissertation.