

**Randomisierte, doppelblinde klinische Studie  
zum Vergleich von Orlistat 60 Milligramm und  
einem kundenspezifischen Polyglucosamin,  
zwei Behandlungsmethoden für das  
Management von Übergewicht und Adipositas**

Manfred Stoll<sup>1\*</sup>, Norman Bitterlich<sup>2</sup> und Umberto Cornelli<sup>3</sup>

# Randomisierte, doppelblinde klinische Studie zum Vergleich von Orlistat 60 Milligramm und einem kundenspezifischen Polyglucosamin, zwei Behandlungsmethoden für das Management von Übergewicht und Adipositas

Manfred Stoll<sup>1\*</sup>, Norman Bitterlich<sup>2</sup> und Umberto Cornelli<sup>3</sup>

## Abstract

### Hintergrund:

Die Wirksamkeit eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels zur Unterstützung von Gewichtsreduktionsprogrammen wurde noch nicht verglichen. Diese klinische Studie untersucht die Vergleichbarkeit von Orlistat 60 mg und Polyglucosamin.

### Methode:

64 übergewichtige oder adipöse Patienten wurden in eine bizenrische, doppelblinde Studie aufgenommen. Ein Zentrum war in Deutschland [Zentrum 1], und das andere war in Italien [Zentrum 2]. Den Patienten (26 in Zentrum 1 und 38 in Zentrum 2) wurde empfohlen, ein Kaloriendefizit von ca. 2000 Kilojoule/Tag zu erreichen und ihre körperlichen Aktivitäten auf 3 metabolische Äquivalentstunden (MET h)/Tag zu erhöhen. In beiden Zentren wurden die Probanden für die Einnahme von Polyglucosamin (2 x 2 Tabletten) oder Orlistat (3 x 1 Kapsel) für einen Zeitraum von 12 Wochen randomisiert. Hauptziel der klinischen Studie war ein Gewichtsverlust von mindestens 5 Prozent (%), bezogen auf das Ausgangsgewicht (5R). Body Mass Index (BMI) und Bauchumfang (waist circumference (WC)) wurden als sekundäre Studienziele festgelegt.

### Ergebnisse:

Zwischen den zwei Gruppen wurde ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Gewichtsverlustes aufgezeigt,  $6,7 \pm 3,14$  Kilogramm (kg) in der Polyglucosamin Gruppe gegenüber  $4,8 \pm 2,24$  kg in der Orlistat Gruppe (t-Test  $p < 0,05$ ) entsprechend; BMI- und WC-Reduktion waren ebenfalls ausgeprägter

bei der Polyglucosamin-Behandlung als bei der Orlistat-Behandlung (t-Test  $p < 0,05$ ). Es wurde kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Anzahl von Probanden festgestellt, die 5R erreichten (70% für die Polyglucosamin- und 55% für die Orlistat-Gruppe; Chi-Quadrat  $p > 0,05$ ). Die Anwendung/Einnahme von Polyglucosamin mit einer Energierestriktion und Steigerung der körperlichen Aktivität verringert Körpergewicht, BMI und WC effizienter als Orlistat.

### Schlussfolgerungen:

Obwohl beide Gruppen angewiesen wurden, eine kalorienreduzierte Diät zusammen mit gesteigerter körperlicher Aktivität einzuhalten, wurde in beiden Zentren trotz des höheren Konsums von Kohlehydraten in Italien (Zentrum 2) ein zusätzlicher Gewichtsverlust bei der Polyglucosamin-Gruppe von  $1,6$  Kilogramm (kg) im Vergleich zur Orlistat-Gruppe ( $6,2 \pm 3,46$  versus  $4,6 \pm 2,36$  kg) festgestellt. Typisch italienische Kost hat meist einen hohen Kohlehydratgehalt, wohingegen Deutsche tendenziell Mahlzeiten mit höherem Fettgehalt verzehren. Dies führt zu der Annahme, dass Polyglucosamin die Absorption von Fett und Kohlehydraten reduziert, was die vergleichbar effektivere Gewichtsreduktion bei den italienischen Teilnehmern erklären würde.

Studienregistrierung: Studienregistrierung bei ClinicalTrials.gov NCT02529631, registriert am 19. August 2015 retrospektiv registriert.

### Schlüsselworte:

Polyglucosamin, L112, Übergewicht, Adipositas, Orlistat, Gewichtsreduktion, Gewichtsverlust

\*Korrespondenzautor.

dr.stoll@arcor.de; <http://www.dr-stoll.de/> <sup>1</sup>Diabetologische Schwerpunktpraxis, Frankfurter Str. 50, D-63303 Dreieich, Deutschland Die vollständige

Liste der Autoreninformationen steht am Ende des Artikels zur Verfügung

## Hintergrund

Übergewicht und Adipositas sind große Herausforderungen an das öffentliche Gesundheitswesen des 21. Jahrhunderts in Europa [1], und viele professionelle Ernährungsgesellschaften haben Richtlinien zusammengestellt, um Ärzte und Patienten bei der geeigneten Behandlung zu unterstützen [2]. Therapeuten empfehlen oft die Verwendung von Hilfsmitteln für Gewichtsverlust, wie z.B. Orlistat, um eine schnellere Gewichtsreduktion durch die Hemmung der Pankreaslipase und dadurch die Verminderung der Absorption von Nahrungsfetten durch dieses Präparat zu erreichen [3].

Die Rücknahme vom Markt von registrierten Produkten zur Gewichtsreduktion hat dazu geführt, dass sich Ärzte nach aktuell verfügbaren Behandlungsoptionen umschauchen. Ein Produkt, das auch zur Unterstützung der Behandlung von Übergewicht eingesetzt wird, ist Polyglucosamin, ein Chitosan mit niedrigem Molekulargewicht (low molecular weight chitosan, (LMWC)), das Fette bindet und eine Emulsion erzeugt, die [4] deren Bioverfügbarkeit aufhebt. Die Emulsion kann teilweise ausgeschieden oder von Darmbakterien, aufgrund ihrer Fähigkeit zur Hydrolyse von LMWC mit dem bakteriellen Enzym Chitosanase [5, 6], als Nährstoff verwendet werden.

Für beide Produkte wird eine Reduzierung der täglichen Kalorienaufnahme in Kombination mit er-

höhter körperlicher Aktivität empfohlen, um eine Reduktion des Körpergewichts um ca. 5% innerhalb eines relativ kurzen Zeitraums (2 bis 4 Monate) zu erzielen.

Aktuell gibt es keine Studien, die beide Produkte vergleichen, und es existieren keine veröffentlichten Daten in der Literatur. Es war das Ziel dieser Untersuchung, deren Wirksamkeit in einer doppelblinden klinischen Studie in zwei verschiedenen Zentren zu vergleichen.

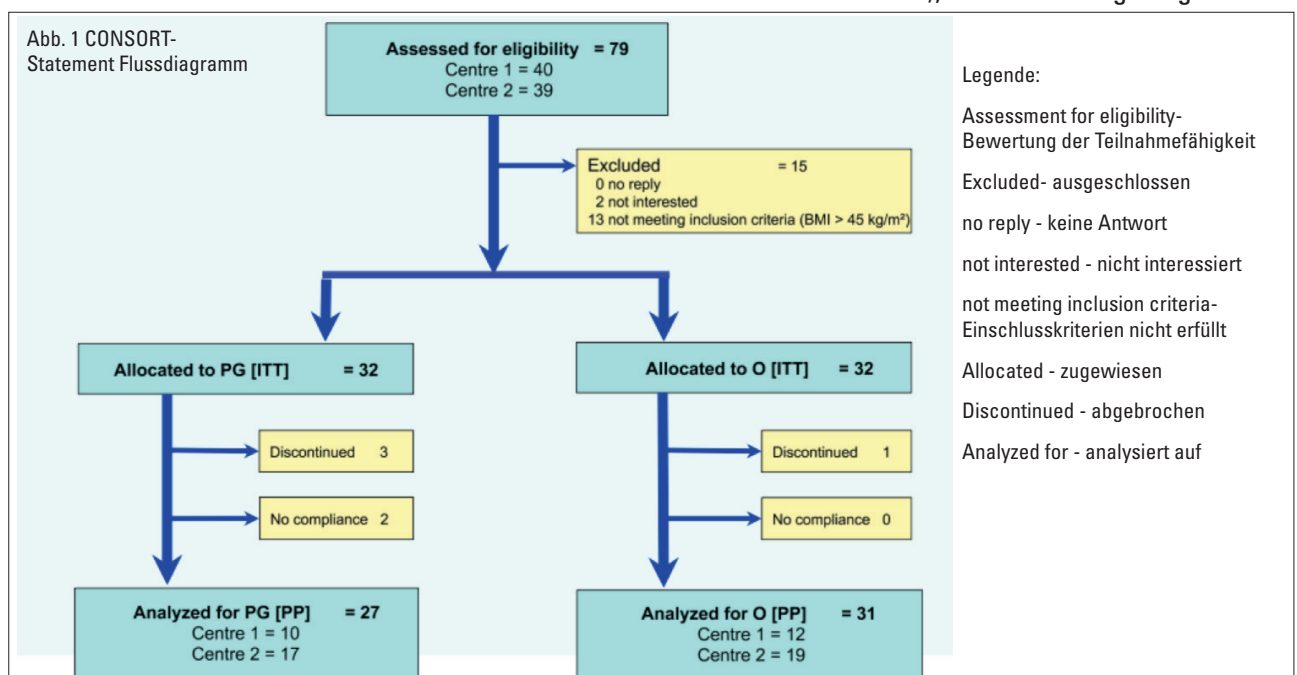
## Methoden

### Studiendesign

Die Studie war eine randomisierte, doppelblinde klinische Untersuchung in zwei Zentren, in welcher der klinische Nutzen von Orlistat und Polyglucosamin verglichen wurde. Sie wurde in Übereinstimmung mit der europäischen Richtlinie 93/42/EWG für Medizinprodukte, der europäischen harmonisierten Norm (EN) der Internationalen Organisation für Normung (ISO) 14155-1, der Deklaration von Helsinki und dem nationalen Datenschutzgesetz durchgeführt. Die an der Studie beteiligten Zentren waren: Zentrum 1, die Diabetologische Schwerpunktpraxis in Dreieich-Sprendlingen, Deutschland, Zentrum 2, die Monitoring Food and Diseases (MAP) in Rende (Cosenza, Italien).

### Teilnehmer

64 Probanden wurden aufgenommen (26 in Zentrum 1 und 38 in Zentrum 2), wie in Abb. 1 gezeigt.



Patientenrekrutierung und -entwicklung während der randomisierten, doppelblinden klinischen Prüfung zum Vergleich von Polyglucosamin und Orlistat.

Die Einschlusskriterien waren übergewichtige Probanden mit einem BMI  $\geq 28$  Kilogramm/Quadratmeter ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) und  $< 45 \text{ kg}/\text{m}^2$ ; Bauchumfang von mehr als 80 Zentimeter (cm) für Frauen und mehr als 94 cm für Männer; Alter 21 bis 70 Jahre.

Die Energieaufnahme war ebenfalls ein wichtiges Einschlusskriterium. Die Kilojoule (kJ)-Aufnahme wurde mittels eines Fragebogens basierend auf wöchentlichen Portionen [7] bemessen, und die Probanden, die eine Energieaufnahme unterhalb des gemäß der Mifflin-St.-Jeor-Formel berechneten Standardwertes (basierend auf Gewicht, Größe, Alter) [8] angegeben hatten, wurden von der klinischen Studie ausgeschlossen.

Weitere Ausschlusskriterien waren wie folgt: Schwangerschaft oder Stillen, Alkoholabhängigkeit, Unfähigkeit, die Anforderungen des Studienprotokolls zu erfüllen, Krebs, maligner Tumor, Überempfindlichkeitsreaktionen auf Krustentiere oder andere Bestandteile der beiden Produkte.

Patienten mit chronischen Krankheiten, die nicht durch eine geeignete Therapie unter Kontrolle gebracht wurden, oder mit Diabetes wurden ausgeschlossen.

Alle Patienten wurden detailliert sowohl mündlich als auch schriftlich über den Zweck der klinischen Studie aufgeklärt und ihre schriftliche freiwillige Einwilligung eingeholt. Es wurde eine dem Risikoniveau der klinischen Studie angemessene Versicherung für die Teilnehmer abgeschlossen, und den Prinzipien der letzten Version der Deklaration von Helsinki (Oktober 2008) wurde entsprochen.

Alle Patienten erhielten die gleichen Instruktionen hinsichtlich Ernährungsänderungen basierend auf den Anforderungen, die in einem Ernährungshandbuch aufgeführt wurden. Dieses beinhaltet eine Liste von Lebensmitteln, die zu vermeiden (oder zu reduzieren) waren, um ein Energiedefizit von 2000 kJ/Tag (ca. 500 Kilokalorien (kcal)) zu erreichen. Vor dem übermäßigen Konsum der Lebensmittel mit hoher Energiedichte, wie z. B. verarbeitetes Fleisch (Würste, Salami etc.), Fleisch, Käse, Butter, Öl, Pas-

ta, Bier, Wein/Alkohol, süße Getränke, wurde besonders gewarnt.

Alle Patienten wurden unterrichtet, wie sie ihr körperliches Aktivitätsniveau auf eine 3 METs/Tag entsprechende Intensität erhöhen können, und es wurde ihnen eine Fitness-DVD mit einem Übungsprogramm übergeben, um sie für fortgesetzte selbstständige Übungen zu motivieren. Die Empfehlung, 3METs/Tag aufzuwenden, entspricht 21 METs/Woche (ca. 1 Stunde/Tag körperliche Übungen mittlerer Intensität) und basiert auf dem Grenzwert zur Vermeidung von Gewichtszunahme bei Verzehr einer normalen Diät [9].

Der Energieverbrauch von 3 METs entspricht ungefähr 45 Minuten (Min.) Gehen oder 15 Min. Radfahren bei 15 Kilometern pro Stunde (km/h) oder 15 Min. Schwimmen [10].

## Variablen

Die primäre Zielvariable war das Körpergewicht, wohingegen die anderen anthropometrischen Maße (BMI und Bauchumfang (WC)) nur als sekundäre Variablen betrachtet wurden.

Die Reduzierung von 5% des Körpergewichts (5R) wurde ebenfalls als primäres Ziel herangezogen.

Die Plasmalipide und der Blutdruck wurden ebenfalls gemessen, aber sie wurden nicht als Ziel-Variablen herangezogen, da Patienten die Antihypertensiva und/oder Statine verordnet bekamen, auch in der Studie eingeschlossen waren.

Alle Messungen wurden zum Zeitpunkt der Aufnahme (Visite 1/T1) und mindestens viermal während der Therapie vorgenommen: zu Studienbeginn, nach 4, 8 und 12 Wochen der Behandlung.

## Prüfprodukt und Vergleichsprodukt

Orlistat 60 mg (3 x 1 Kapsel) wurde in blaue Kapseln gefüllt, und Polyglucosamin (2 x 2 Tabletten) war in Tabletten von blasser Farbe gepresst. Es gab allerdings einen Unterschied beim Verabreichungsschema: 3 x 1 Kapsel (eine Kapsel dreimal täglich mit jeder Mahlzeit) und 2 x 2 Tabletten (zwei Tabletten zweimal täglich mit einer Mahlzeit).

Durchdrück-Blister die jeweils 3 x 1 blaue Kapsel und 3 x 2 elfenbeinfarbene Tabletten enthielten, wurden beiden Behandlungsgruppen ausgehän-

Tabelle 1 Behandlungsschema; doppelblind Placebo/Polyglucosamin/Orlistat

Entweder		
Frühstück	2 Placebo-Tabletten	1 Placebo-Kapsel
Mittagessen	2 Polyglucosamin-Tabletten	1 Placebo-Kapsel
Abendessen	2 Polyglucosamin-Tabletten	1 Placebo-Kapsel
Oder		
Frühstück	2 Placebo-Tabletten	1 Orlistat 60 mg-Kapsel
Mittagessen	2 Placebo-Tabletten	1 Orlistat 60 mg-Kapsel
Abendessen	2 Placebo-Tabletten	1 Orlistat 60 mg-Kapsel

In der mit Polyglucosamin behandelten Gruppe enthielten zwei Tabletten, auch Placebo-Tabletten genannt (mit dem Frühstück verabreicht), keinen aktiven Wirkstoff

dig. Somit nahmen diese Patienten jeweils 2 Tabletten und eine Kapsel dreimal am Tag ein.

Alle Teilnehmer erhielten die gleiche Anzahl an Tabletten und Kapseln (siehe Tabelle 1).

#### Double-Dummy-Design der Blister-Verpackung

Zweiunddreißig Blister-Verpackungen mit jeweils einem Tagesbedarf (6 Tabletten + 3 Kapseln) wurden den Probanden ausgehändigt, sodass sie alle vier Wochen in das Zentrum zurückkehren mussten, um einen neuen Vorrat zu erhalten. Die Probanden wurden telefonisch erinnert, an den Folgebesuchen teilzunehmen (siehe Abb. 2).

#### Stichprobengröße

Eine Stichprobengröße von 40 Patienten in jeder Gruppe hatte eine ausreichend große Wahrscheinlichkeit (Effektstärke nach Cohen 0,5, 5% Signifikanzniveau, 80% Power/Teststärke und 20% Studienabbrucher) zur Erkennung eines signifikanten

Unterschieds mittels t-Test. Die Stichprobe wurde nicht nach Geschlecht stratifiziert. Für die Randomisierung wurde eine Zufallszusammenstellung mit Blöcken von vier vorgenommen.

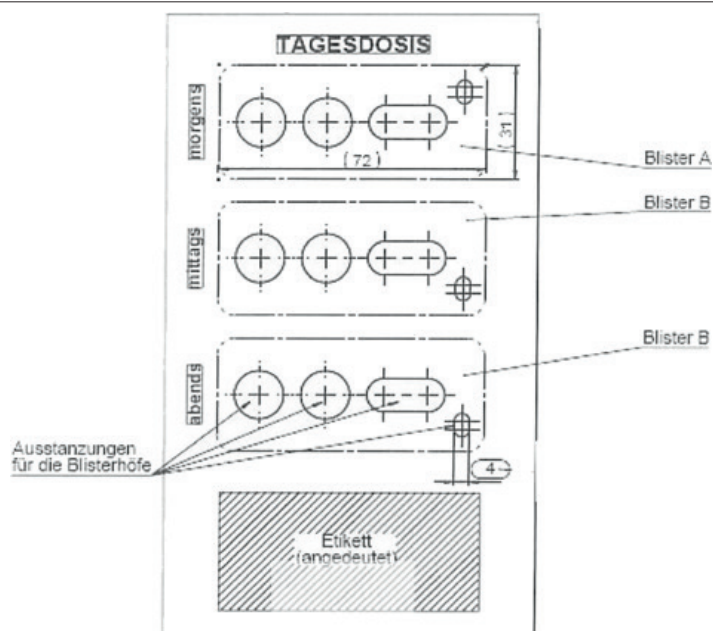
#### Therapietreue Compliance

Die Messung der Therapietreue wurde durch Zählung der verbleibenden Tabletten vorgenommen. Die Therapietreue (Compliance) war festgelegt auf die Verwendung von Tabletten und Kapseln aus mindestens 44 Blistern während des Studienzeitraums (48 Blister wurden ausgegeben, und 46 hätten verbraucht werden müssen). Die körperliche Aktivität und die kalorische Restriktion wurden nicht als Maßstab für Therapietreue herangezogen.

#### Statistische Methoden

Die metrischen Daten wurden entsprechend ihrer statistischen Parameter, Mittelwert, Stan-

Abb. 2  
Double-Dummy-Design  
Blister-Verpackung



dardabweichung und Extrema charakterisiert. Die Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mittels des t-Tests (Wahrscheinlichkeit (p)-Wert pt) berechnet. Der Korrelationskoeffizient (r) wurde zwischen dem anfänglichen Körpergewicht und der Körpergewichtsreduktion berechnet.

Für die Evaluation der primären Endpunkte wurden die Ergebnisse der Intention-To-Treat-Analyse (ITT) mit jenen der Per-Protocol-Population (PP) verglichen. Für die Analyse der Patienten, die 5R erreichten, wurde der Chi<sup>2</sup>-Test angewendet. Die biometrische Analyse wurde mittels des statistischen Software-Pakets SPSS®, Version 19.0 durchgeführt, und Microsoft Excel® wurde verwendet, um neue Datensätze zu einer Liste hinzuzufügen und grafische Illustrationen der Ergebnisse zu erzeugen.

## Ergebnisse

Entsprechend der Randomisierungsliste wurden 32 Studienteilnehmer (50%) der Polyglucosamin-Behandlung zugeteilt, und weitere 32 Studienteilnehmer (50%) wurden der Orlistat-Behandlung zugeordnet.

58 Teilnehmer haben die Studie abgeschlossen, 27 in der Polyglucosamin-Gruppe bzw. 31 in der Orlistat-Gruppe. In der ITT-Population wurden 6 Patienten von der Analyse der PP-Population ausgeschlossen.

4 Teilnehmer berichteten von Nebenwirkungen: 3 in der Polyglucosamin-Gruppe (Meteorismus, Verstopfung und Erbrechen) und einer in der Orlistat-Gruppe (Diarrhoe):

### **Gruppe Polyglucosamin:**

Patient Nr. 7 (Abbruch nach Besuch 8) aufgrund von Meteorismus

Patient Nr. 12 (Abbruch nach Besuch 4) aufgrund von Verstopfung

Patient Nr. 14 (Abbruch nach Besuch 4) aufgrund von Übelkeit und Erbrechen

### **Gruppe Orlistat:**

Patient Nr. 34 (Abbruch nach Besuch 2) aufgrund von Diarrhoe.

Zwei Teilnehmer der Polyglucosamin-Gruppe wurden ausgeschlossen, da die Therapietreue unter 95% lag (ca. 75% bzw. 80%), wohingegen alle Probanden in der Orlistat-Gruppe therapietreu waren. Die Beschwerden, die als Begründung für den Ab-

bruch in der Gruppe Polyglucosamin angegeben wurden, waren Symptome wie Bauchschmerzen und Blähungen, Übelkeit und Erbrechen sowie Verstopfung, Herzklopfen und Stimmungsschwankungen. Für diese Beschwerden wurde keine medizinische Behandlung in Anspruch genommen, da sie nur vorübergehend und ohne weitere Konsequenzen waren. Als ein Resultat von Stress und einer unregelmäßigen Lebensweise einschließlich gelegentlicher Diarrhoe fand der Abbruch der Behandlung in der Orlistat-Gruppe nach der zweiten Visite auf Bitten der Patienten statt. Alle anderen aufgezeichneten unerwünschten Ereignisse/Nebenwirkungen waren mild und vorübergehend und erforderten keine medizinische Behandlung.

Die unerwünschten Ereignisse/Nebenwirkungen traten in beiden Behandlungsgruppen mit ähnlicher Häufigkeit auf. Die Symptome entsprachen jenen, die in den jeweiligen Packungsbeilagen spezifiziert sind. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (serious adverse events, SAE) wurden bei beiden Behandlungsformen nicht beobachtet.

Die vor Behandlungsbeginn aufgezeichneten anthropometrischen Messungen waren ähnlich in beiden Gruppen (siehe Tabelle 2).

In den beiden Behandlungsgruppen gab es keine signifikanten Veränderungen hinsichtlich Blutdruck, Pulsrate und Laborbefunden (Daten nicht berichtet). Somit können beide Behandlungsmethoden als vergleichbar hinsichtlich Wirksamkeit für diese letzten Variablen betrachtet werden.

Die durchschnittlichen Modifikationen der anthropometrischen Variablen werden in den Tabellen 3, 4, 5 und 6 präsentiert.

Bei Besuch (T)1 war das durchschnittliche Körpergewicht in der Polyglucosamin-Gruppe höher als in der Orlistat-Gruppe (3,0 kg), aber der Unterschied war nicht statistisch signifikant (t-Test;  $p > 0,05$ ).

Während des 12-Wochen-Zeitraums gab es eine Reduktion aller anthropometrischen Variablen für beide Behandlungsgruppen (Tabelle 3). Jedoch war die Reduktion aller Variablen (Tabelle 7) signifikant einheitlicher in der mit Polyglucosamin behandelten Gruppe.

Die durchschnittliche Körpergewichtsreduktion innerhalb des 12-Wochen-Zeitraums (T13-T1) war für PG signifikant höher sowohl für die ITT- als auch die PP-Analysen (siehe Abb. 3, 4 und 5).

Tabelle 2 Anthropometrische Messungen vor Behandlungsbeginn (ITT: Anzahl (N) = 64) in mit Polyglucosamin und Orlistat zu behandelnden Gruppen

Variable	Gesamt	Gruppe	Gruppe	p <sup>a/b</sup>
N	64	Polyglucosamin 32	Orlistat 32	
Geschlecht (männlich/weiblich)	28/36	16/16	12/20	P = 0,313 <sup>a</sup>
Alter (Jahre)	50,0 ± 9,17	50,0 ± 9,10	50,1 ± 9,38	P = 0,989 <sup>b</sup>
Gewicht (kg)	99,4 ± 12,33	100,6 ± 13,22	98,2 ± 11,47	P = 0,446 <sup>b</sup>
Größe (m)	169,3 ± 8,09	170,3 ± 7,60	168,4 ± 8,58	P = 0,358 <sup>b</sup>
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	34,7 ± 4,21	34,6 ± 3,70	34,8 ± 4,73	P = 0,896 <sup>b</sup>
WC (cm)	111,2 ± 10,66	112,4 ± 10,95	110,0 ± 10,38	P = 0,358 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Chi-Quadrat-Test; <sup>b</sup>t-Test

Tabelle 3 Anthropometrische Messungen (PP) zu unterschiedlichen Kontrollzeiten (T1 Behandlungsbeginn und, T5, T9, T13) in mit Polyglucosamin und Orlistat behandelten Gruppen

Variable	Gruppe	T1 <sup>a</sup>	T5 <sup>a</sup>	T9 <sup>a</sup>	T13 <sup>a</sup>
Gewicht (kg)	Polyglucosamin	100,9 ± 13,44	97,2 ± 12,61	95,4 ± 12,79	94,1 ± 13,41
	Orlistat	97,9 ± 11,55	95,1 ± 11,24	94,5 ± 11,98	93,1 ± 11,82
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Polyglucosamin	34,6 ± 3,69	33,4 ± 3,58	32,8 ± 3,50	32,3 ± 3,59
	Orlistat	34,7 ± 4,76	33,7 ± 4,60	33,4 ± 4,68	33,0 ± 4,63
WC (cm)	Polyglucosamin	113,4 ± 11,13	109,6 ± 12,10	107,4 ± 11,85	105,1 ± 11,98
	Orlistat	109,5 ± 10,13	106,8 ± 9,55	104,2 ± 9,30	103,4 ± 9,14

<sup>a</sup>Die Unterschiede zwischen den Gruppen sind nicht statistisch signifikant (t-Test)

Tabelle 4 Anthropometrische Messungen (PP) zu unterschiedlichen Kontrollzeiten (T1 Behandlungsbeginn und, T5, T9, T13) in mit PG und O behandelten Gruppen

Variable	Gruppe	T1	T1 - T5	T1 - T9	T1 - T13
Gewicht (kg)	Polyglucosamin	100,9 ± 13,44	3,71 ± 2,67	5,49 ± 2,63#	6,74 ± 3,14#
	Orlistat	97,9 ± 11,55	2,82 ± 1,42	3,43 ± 1,69	4,78 ± 2,24
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Polyglucosamin	34,6 ± 3,69	1,26 ± 0,88	1,89 ± 0,90#	2,33 ± 1,09*
	Orlistat	34,7 ± 4,76	1,00 ± 0,54	1,23 ± 0,64	1,71 ± 0,86
WC (cm)	Polyglucosamin	113,4 ± 11,13	3,81 ± 3,11	5,96 ± 4,13	8,33 ± 4,42*
	Orlistat	109,5 ± 10,13	2,61 ± 2,65	5,29 ± 2,47	6,10 ± 3,43

#p<0,01, \*p < 0,05

Tabelle 5 Anthropometrische Messungen (ITT) zu unterschiedlichen Kontrollzeiten (T1 Behandlungsbeginn und, T5, T9, T13) in mit PG und O behandelten Gruppen

Variable	Gruppe	T1 <sup>a</sup>	T5 <sup>a</sup>	T9 <sup>a</sup>	T13 <sup>a</sup>
Gewicht (kg)	Polyglucosamin	100,6 ± 13,22	97,2 ± 12,37	95,6 ± 12,54	94,3 ± 13,06
	Orlista	98,2 ± 11,47	95,5 ± 11,25	94,9 ± 11,99	93,6 ± 11,88
BMI (kg/m <sup>2</sup> )t	Polyglucosamin	34,6 ± 3,70	33,5 ± 3,62	32,9 ± 3,61	32,5 ± 3,69
	Orlistat	34,8 ± 4,73	33,8 ± 4,60	33,6 ± 4,69	33,1 ± 4,66
WC (cm)	Polyglucosamin	112,4 ± 10,95	109,2 ± 11,46	107,4 ± 11,25	105,1 ± 11,21
	Orlistat	110,0 ± 10,38	107,4 ± 9,98	104,8 ± 9,93	104,1 ± 9,84

<sup>a</sup> Die Unterschiede zwischen den Gruppen sind nicht statistisch signifikant (t-Test)

Tabelle 6 Anthropometrische Messungen (ITT) zu unterschiedlichen Kontrollzeiten (T1 Behandlungsbeginn und, T5, T9, T13) in mit PG und O behandelten Gruppen

Variable	Gruppe	T1	T1 - T5	T1 - T9	T1 - T13
Gewicht (kg)	Polyglucosamin	100,6 ± 13,22	3,36 ± 2,66	4,98 ± 2,90#	6,24 ± 3,46*
	Orlistat	98,2 ± 11,47	2,73 ± 1,48	3,32 ± 1,77	4,63 ± 2,36
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Polyglucosamin	34,6 ± 3,70	1,13 ± 0,88	1,71 ± 0,99*	2,15 ± 1,21
	Orlistat	34,8 ± 4,73	0,97 ± 0,54	1,20 ± 0,67	1,66 ± 0,90
WC (cm)	Polyglucosamin	112,4 ± 10,95	3,22 ± 3,29	5,06 ± 4,56	7,34 ± 4,83
	Orlistat	110,0 ± 10,38	2,53 ± 2,65	5,12 ± 2,60	5,91 ± 3,54

#p <0,01, \*p < 0,05

Tabelle 7 Körpergewichtsabnahme nach der Behandlung mit Polyglucosamin und Orlistat

Abnahme Körpergewicht [kg]	N	Durchschnitt ± Standardabweichung(SD)	Min.	Max.	Cut off 5% Abnahme [N]	Cut off 5% Abnahme [%]
Gesamt (PP)	58	5,7 ± 2,85	0,3	13,0	36	62,1
Gruppe Polyglucosamin	27	6,7 ± 3,14	0,3	13,0	19	70,4
Gruppe Orlistat	31	4,8 ± 2,24	1,5	11,9	17	54,8
P t Wert		0,008			Chi-Quadrat	p > 0,05
Gesamt (ITT)	64	5,4 ± 3,05	-0,9	13,0	37	57,8
Gruppe Polyglucosamin	32	6,2 ± 3,46	-0,9	13,0	21	65,6
Gruppe Orlistat	32	4,6 ± 2,36	0,0	11,9	16	50,0
Pt Wert	0,033				Chi-Quadrat	p > 0,05

Die Reduktion des BMI war  $-2,3 \pm 1,09 \text{ kg/m}^2$  in der Polyglucosamin-Gruppe und  $-1,7 \pm 0,86 \text{ kg/m}^2$  in der Orlistat-Gruppe; die Änderung des Hüftumfangs war ebenfalls ausgeprägter nach der Polyglucosamin-Behandlung als bei Orlistat,  $-8,3 \pm 4,42 \text{ cm}$  beziehungsweise  $-6,1 \pm 3,43 \text{ cm}$ .

Die Unterschiede waren statistisch signifikant (t-Test  $p < 0,05$ ) sowohl für ITT- und PP-Analysen. Die einzige Ausnahme war der Hüftumfang in der ITT-Analyse, wobei sich der Unterschied zwischen den zwei Gruppen als nicht statistisch signifikant erwies (t-Test  $p = 0,179$ ).

Die Anzahl der Probanden, die 5R erreichten, war in den zwei Gruppen nicht unterschiedlich (Tabelle 7), obwohl es nach der Behandlung einen prozentualen Anstieg sowohl für die ITT- als auch die PP-Analysen gab (siehe Tabelle 7).

Es gab keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Gewichtsverlust und Gewicht bei Behandlungsbeginn ( $r = 0,101$  in der ITT und  $r = 0,104$  in der PP). Jedoch lagen die in Zentrum 1 erhobenen BMI-Messungen niedriger (1,46 gegenüber 1,40 in Zentrum 1, 2,14 gegenüber 1,13 in Zentrum 2). Das Geschlecht hat diese Ergebnisse nicht beeinflusst. Die nachstehend genannten Daten sind die allgemeinen Ergebnisse unter Verwendung wiederholter Messungen ANOVA (Varianzanalyse). Tatsächlich ist es so, dass ein signifikantes Ergebnis während des Ablaufs bei signifikanten Unterschieden über Zeitpunkte hinweg erwartet werden kann, wenn die Kurven der Änderungen sich nicht überschneiden. Daher können wir schließen, dass die Ergebnisse valide sind.



Abb. 3 ITT-Prozentsatz der 5%-Responder, ist der Prozentsatz der Probanden mit einer Körpergewichtsreduktion von mindestens 5% im Vergleich zum Behandlungsbeginn (week-Woche)

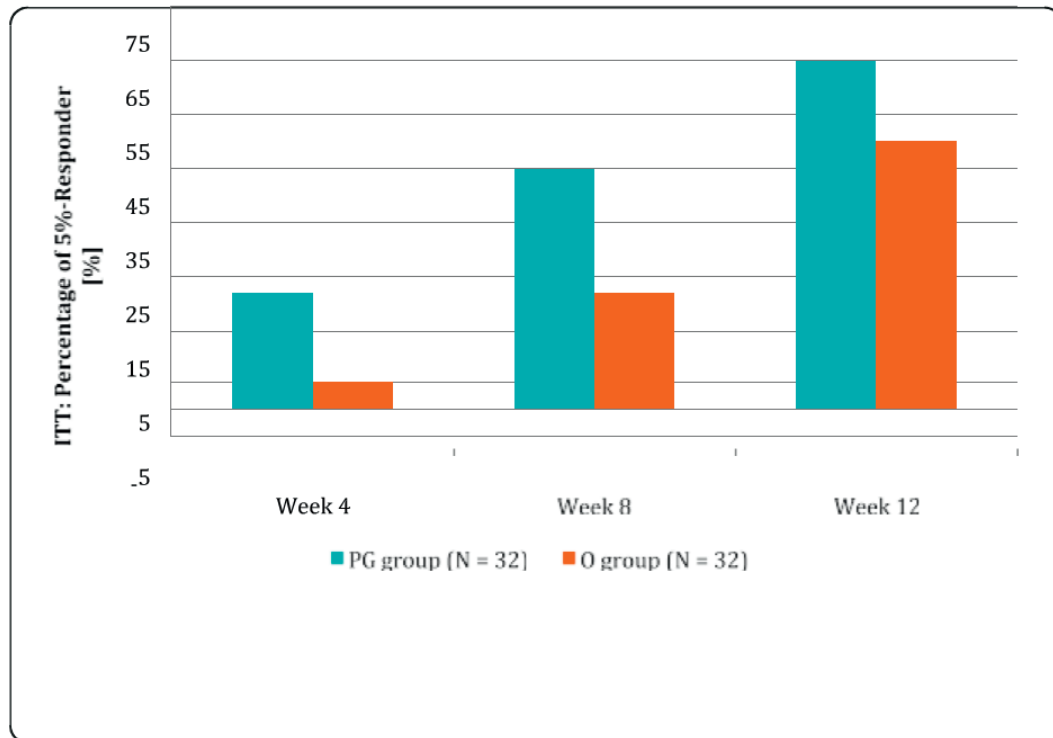


Abb. 4 PP-Prozentsatz der 5%-Responder, ist der Prozentsatz der Probanden mit einer Körpergewichtsreduktion von mindestens 5% im Vergleich zum Behandlungsbeginn

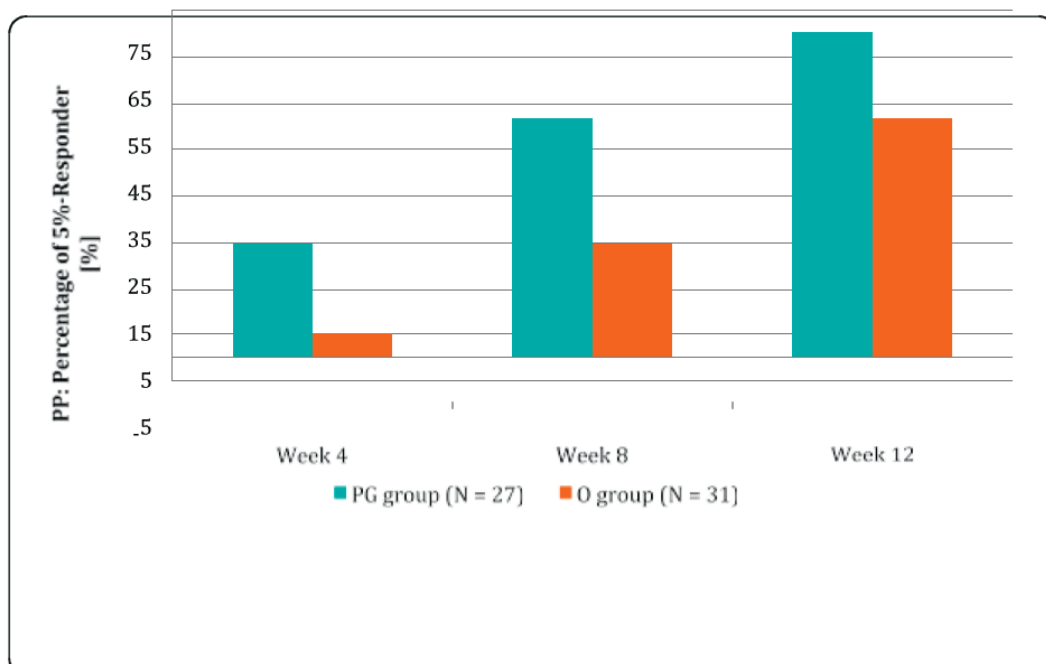
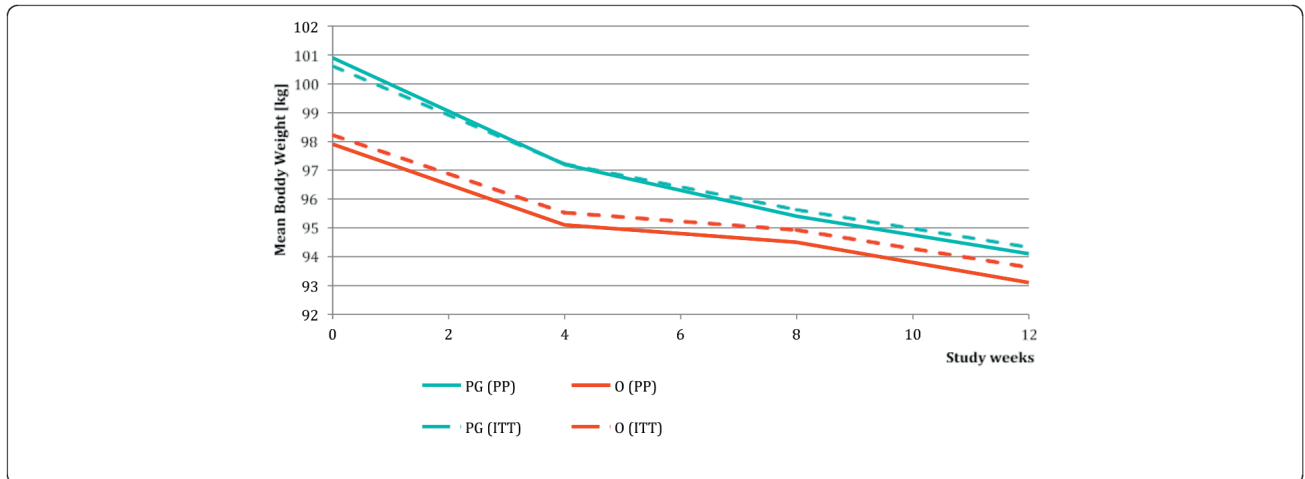


Abb. 5 Vergleich des mittleren Körpergewichts (mean body weight) in kg (study weeks - Studienwochen)



PP: Wenn man den Gewichtsverlust über den Zeitraum während der vier Besuche V1, V5, V9 und V13 mitberücksichtigt, zeigen sowohl der Faktor Zeit (F-Test: 157,3;  $p_{\text{time}} < 0,001$ ) als auch die Gruppendifferenzen über den Zeitraum (F-Test: 6,2;  $p_{\text{time}} \times \text{group} = 0,002$ ) eine statistische Signifikanz (siehe Tabelle 8)

ITT: Wenn man den Gewichtsverlust über den Zeitraum während der vier Besuche V1, V5, V9 und V13 mitberücksichtigt, zeigen sowohl der Faktor Zeit (F-Test: 139,5;  $p_{\text{time}} < 0,001$ ) als auch die Gruppendifferenzen über den Zeitraum (F-Test: 4,2;  $p_{\text{time}} \times \text{group} = 0,017$ ) eine statistische Differenz (siehe Tabellen 9 und 10).

Die Ergebnisse, die aus den getrennten Analysen der in Zentrum 1 (Deutschland) und Zentrum 2 (Ita-

lien) erhobenen Daten gewonnen wurden, waren leicht unterschiedlich.

In Zentrum 1 hatten die zwei Produkte letztendlich ähnliche Körpergewichtsreduktionen in der PP-Analyse ( $-4,9 \pm 4,18$  kg für Polyglucosamin bzw.  $-5,3 \pm 3,03$  kg für Orlistat); in Zentrum 2 war die Körpergewichtsreduktion für Polyglucosamin höher als für Orlistat ( $-7,8 \pm 1,73$  kg bzw.  $-4,5 \pm 1,58$  kg).

Die Entwicklung des Gewichtsverlusts in den beiden Gruppen wird in Abb. 5 dargestellt.

Die rote durchgehende Linie zeigt die Verringerung an Körpergewicht (kg) der Orlistat 60 mg-Gruppe (PP). Die rote gestrichelte Linie zeigt die Verringerung an Körpergewicht (kg) der Orlistat 60 mg-Gruppe (ITT). Die türkise durchgehende Linie zeigt die

Tabelle 8 Gewichtsverlust im Zeitverlauf in der PP-Gruppe

Körpergewicht PP	Quadratsumme (Type III)	Freiheitsgrad df	F-Test	p-Wert
Faktor Zeit	1054.662	3	157.285	<0,001
Zeit x Gruppe	41.360	3	6.167	0,002
Fehler	375.551	168	-	-

Tabelle 9 Gewichtsverlust im Zeitverlauf in der ITT-Gruppe

Körpergewicht ITT	Quadratsumme (Typ III)	df	F-Test	p-Wert
Faktor Zeit	1033.924	3	139.545	<0,001
Zeit x Gruppe	31.234	3	4.216	0,017
Fehler	459.374	186	-	-

Tabelle 10 Ergebnisse der separaten Analyse der berichteten Daten

Parameter	Faktor Zeit		Zeit x Gruppe	
	F-Test	p-Wert	F-Test	p-Wert
Körpergewicht (PP)	157.285	<0,001	6.167	0,002
Körpergewicht (ITT)	139.545	<0,001	4.216	0,017
BMI (PP)	153.830	<0,001	5.027	0,007
BMI (ITT)	136.927	<0,001	3.306	0,041
Bauchumfang (PP)	125.351	<0,001	2.831	0,059
Bauchumfang (ITT)	105.392	<0,001	1.568	0,213
Die p-Werte wurden mittels Greenhouse-Geisser-Korrektur bestimmt				

Verringerung an Körpergewicht (kg) der Polyglucosamin-Gruppe (PP). Die türkise gestrichelte Linie zeigt die Verringerung an Körpergewicht (kg) der Polyglucosamin-Gruppe (ITT)

## Diskussion

Der Zweck dieser klinischen Studie war die Durchführung eines direkten Vergleichs zwischen zwei Behandlungsformen, Orlistat und Polyglucosamin, als Behandlungsoption für Gewichtsmanagement.

Orlistat wird weltweit bei fettleibigen und übergewichtigen Patienten eingesetzt und ist laut dem von der Europäischen Arzneimittelagentur freigegebenen Auszeichnungstext eines der am häufigsten verwendeten Gewichtsreduktionsmedikamente in Europa für Gewichtsmanagement [11].

Es gibt einige klinische Studien mit Orlistat 60 mg und 120 mg gegen Placebo [3, 12-14] mit Patienten, die sich einer Kalorienrestriktion für einen Behandlungszeitraum zwischen 14 und 104 Wochen unterziehen. Diese Studien zeigen, dass im Allgemeinen eine ungefähre Gewichtsreduktion von ca. 2 kg zu dem Gewichtsverlust hinzuaddiert werden kann, der nur durch Kalorienrestriktion erzielt wird.

Ebenso gibt es Studien zu Polyglucosamin, die eine ähnliche oder sogar höhere Gewichtsreduktion [4, 15] bei Patienten berichten, die eine Kalorienrestriktion befolgten und für einen Zeitraum zwischen 12 und 24 Wochen behandelt wurden.

Eine kürzlich veröffentlichte Studie ergab, dass bei einer großen Anzahl von Fällen (115 Probanden im Vergleich Polyglucosamin versus Placebo) die Einnahme von Polyglucosamin plus Energierestriktion von ca. 2000 kJ in Kombination mit einem erhöhten

Niveau körperlicher Aktivität auf 7 METs/Woche für 24 Woche eine Gewichtsreduktion von 4,5 kg herbeiführte [16].

In dieser Studie wurde die Intensität der körperlichen Aktivität auf 21 METs/Woche erhöht, und die Reduktion des Körpergewichts war trotz eines kürzeren Behandlungszeitraums evidenter. Diesem Ablaufplan folgend betrug der mittlere Gewichtsverlust in beiden Behandlungsgruppen, unabhängig von Geschlecht und Ausgangsgewicht, mehr als 4 kg Körpergewicht in 12 Wochen. Diese Ergebnisse bestätigen, wie wichtig es ist, mehr körperliche Aktivität zu jeder Art von pharmakologischer Behandlung hinzuzufügen.

Vergleichbare Empfehlungen hinsichtlich Diät und körperliche Betätigung sind Teil der aktuellen Richtlinien internationaler Ernährungs-, Adipositas- und Diabetesgesellschaften.

Allerdings muss ein bestimmter Aspekt bezüglich des konsistenteren Effekts, der sich in Zentrum 2 gezeigt hat, in Betracht gezogen werden.

Dieses Zentrum befindet sich im Süden Italiens, wo der Kohlehydratverzehr in Form von Brot und Teigwaren üblicher ist als in Deutschland.

Insbesondere Teigwaren sind hervorzuheben, da deren Verzehr in Italien bei ca. 80 Gramm/Tag/Person liegt. Ein „durchschnittliches“ Pasta-Gericht besteht aus mindestens 1500 kJ und bei den meisten der übergewichtigen Teigwarenkonsumenten übersteigt die Aufnahme häufig 2500 kJ/Portion [17]. Trotz der unterschiedlichen Zutaten, die für die Zubereitung eines Pasta-Gerichts verwendet werden (Öl, Käse, Fleisch, etc.) ist der Energiegehalt hauptsächlich auf Kohlehydrate zurückzuführen (75-80%)

und nicht auf Fette und Proteine. Dies impliziert, dass sich eine Limitierung der Energieaufnahme um 2000 kJ/Tag bei den Teilnehmern in Zentrum 2 hauptsächlich von Kohlehydraten herleitete [18-20], wohingegen in Zentrum 2 (Deutschland) die Kalorienrestriktion hauptsächlich aus einer Reduktion der Nahrungsfette (Würste, Fleisch, Butter) herrührte.

Anders ausgedrückt, die Verminderung der Energieaufnahme war in den beiden Zentren identisch, aber die zu vermeidenden Nahrungsmittel waren nicht identisch.

Die Bioverfügbarkeit von Fetten wird sowohl durch Polyglucosamin (Fettbindung) als auch durch Orlistat (Lipasehemmung) reduziert. Allerdings zeigen experimentelle Daten zu Polyglucosamin einen Anstieg von Glucose im Stuhl [6], was auch eine Reduktion der Kohlehydratverfügbarkeit anzeigt. Dieser letzte Aspekt wurde indirekt während der Therapie des metabolischen Syndroms aufgezeigt, bei dem festgestellt wurde, dass die Polyglucosamin-Behandlung ebenfalls die Blutglucosewerte reduziert [4].

In der Theorie scheint Polyglucosamin sowohl die Fett- als auch die Kohlenhydratabsorption einzuschränken, wohingegen Orlistat die Absorption von Fett begrenzt. Und dieser Unterschied liefert eine nachvollziehbare Erklärung für die vergleichbar effektive Gewichtsreduktion bei einer Diät mit Kohlenhydraten als Hauptenergiequelle.

## Schlussfolgerung

Abschließend gibt es Hinweise darauf, dass die evidentere Wirkung von Polyglucosamin im Vergleich zu Orlistat auf die anthropometrischen Variablen durch die Qualität der Energiereduzierung (Kohlehydrate/Fette) bestimmt sein könnte.

Obwohl weitere Daten in diesem Bereich bereitgestellt werden sollten, um unsere Beobachtungen zu bestätigen, bieten die Ergebnisse dieser Studie einen Einblick in die unterschiedlichen Resultate, die mit dem gleichen Produkt in verschiedenen, durch unterschiedliche Nahrungskultur charakterisierten Ländern erzielt werden können.

## Abkürzungen

%; Prozent; 5R: Reduktion von 5 % Körpergewicht im Vergleich zum anfänglichen Körpergewicht;

BfArM: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte;

BMI: Body Mass Index kg/m<sup>2</sup>; cm: Zentimeter; df: Degree of freedom, Freiheitsgrad;

DVD: Digital versatile disk, digitale vielseitige Scheibe; EN: Europäische Norm, erarbeitet in den technischen Komitees des Europäischen Komitees für Normung CEN; h: Stunde; ISO: Internationale Organisation für Normung; ITT: Intention to treat; Kcal: Kilokalorien; kg: Kilogramm; kJ: Kilojoule; km: Kilometer; km/h: Kilometer pro Stunde; LMWC: Chitosan mit niedrigem Molekulargewicht; MET h: Metabolisches Äquivalent Stunden; mg: Milligramm; min: Minute; n / N: Anzahl; Nr.: Nummer; Orlistat: Tetrahydrolipstatin; Polyglucosamin:  $\beta$ -1,4-Polymer aus D-Glucosamin und N-Acetyl-D-Glucosamin; PP: Per-Protocol; SAE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SD: Standardabweichung; T1: 1. Besuch; T13: 13. Besuch; WC: Bauchumfang

## Bestätigung

Keine

## Finanzierung

Die Studie wurde von Certmedica International GmbH, Aschaffenburg, finanziert. Alle Studienmedikamente (formoline L112 als Polyglucosamin, Orlistat 60 mg und Placebo) wurden durch den Sponsor zur Verfügung gestellt. Der Studienleiter erhielt ein minimales Honorar für die Behandlung der Teilnehmer in der klinischen Studie, da die Kosten für die Behandlung weder eine finanzielle Last für den Patienten noch die gesetzliche Krankenversicherung sein sollte. Die Teilnehmer wurden für ihre Teilnahme an der klinischen Studie nicht bezahlt, erhielten jedoch kostenlose Behandlung.

## Verfügbarkeit von Daten und Materialien

Alle Rohdaten, die die Erkenntnisse unterstützen und in diesem Manuskript nicht genannt werden, werden nicht weitergeleitet aufgrund der neuen Medizinprodukteverordnung, Kapitel VI Artikel 49 und Anhang XIII, sowie der Leitlinie MEDDEV 2.7/1 Revision 4 der Europäischen Kommission (Anhänge A1); Nachweis der Gleichwertigkeit. Vollständiger Zugriff auf die Rohdaten und die technische Dokumentation sollte nur auf vertraglicher Basis möglich sein.

## Beiträge der Autoren

MS: Entwurf der Studie, Durchführung der Studie, Datensammlung, Entwurf, Überarbeitung und Freigabe des Manuskripts. UC: Entwurf der Studie, Durchführung der Studie, Datensammlung, Entwurf, Überarbeitung und Freigabe des Manuskripts. NB: Durchführung statistischer Analysen, Interpretation der Daten, Überarbeitung und Freigabe des Manuskripts.

## Interessenkonflikte

Die Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

## Veröffentlichungsbewilligung

Nicht anwendbar.

## Freigabe der Ethikkommission und Einwilligungserklärung

Alle Patienten wurden sowohl mündlich als auch schriftlich detailliert über den Zweck der klinischen Studie informiert, und deren schriftliche Einwilligungserklärung mit Datum und Unterschrift eingeholt. Die klinische Studie wurde von der deutschen zuständigen Stelle, dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) in Bonn unter der Nr. 61-3910-4035627 freigegeben, und die Freigabe der relevanten Ethikkommission der Landesärztekammer Hessen in Frankfurt, Deutschland wurde eingeholt. In Italien informierte die Kommune von Rende dahingehend, dass die Freigabe unter N14 in Übereinstimmung mit Art. 48 del D. Lgs n 267/2000 am 28. Januar 2010 erfolgt ist.

## Autoren

<sup>1</sup>Diabetological Center, Frankfurter Str. 50, D-63303 Dreieich, Germany. <sup>2</sup>Medizin and Service GmbH, Abt. Biostatistik, Boettcherstr. 10, D-09117 Chemnitz, Germany. <sup>3</sup>Loyola University School of Medicine, 2160 South First Avenue, Maywood, Illinois 60153, USA.

## Eingegangen:

8. Mai 2016 Akzeptiert: 8. November 2016  
Online veröffentlicht: 11. Januar 2017

## Literaturverzeichnis

- World Health Organisation (WHO), Media centre, Obesity and overweight; Fact sheet No 311, available from <http://www.who.int/media-centre/factsheets/fs311/en/> Accessed 25 April 2016
- Evidenzbasierte Leitlinie Prävention und Therapie der Adipositas, Version 2007, Herausgeber DAG, DDG, DGE, DGEM,; H. Hauner editor, available from <http://www.adipositas-gesellschaft.de/fileadmin/PDF/Leitlinien/Adipositas-Leitlinie-2007.pdf> Accessed 25 April 2016
- Davidson MH, Hauptman J, Di Girolamo M, Foreyt JP, Halsted CH, et al. Weight Control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1999;281(3):235–42.
- Cornelli U, Belcaro G, Cesarone MR, Cornelli M. Use of polyglucosamine and physical activity to reduce body weight and dyslipidemia in moderately overweight subjects. *Minerva Cardioangiol*. 2008;56 (5 Suppl):71–8. PMID: 19597412, (PubMed).
- Bondiolotti G, Bareggi SR, Frega NG, Strabioli S, Cornelli U. Activity of two different polyglucosamines, L112 and FF45, on body weight in male rats. *Eur J Pharmacol*. 2007;567(1-2):155–8.
- Bondiolotti G, Cornelli U, Strabioli RS, Frega NG, Cornelli M, et al. Effect of a polyglucosamine on the body weight of male rats: Mechanisms of action. *Food Chemistry*. 2011;124:978–82.
- Cornelli U, Milani L, Perra A. The use of polyglucosamine in the metabolic syndrome control. *La Med Biol* 2006;4:45-54. L'USO DELLA POLIGLUCOSAMINA NEL CONTROLLO DELLA SINDROME METABOLICA, available from [http://medibio.it/medicina-biologica/2013/96/318/pdf/MB0604\\_art\\_5.pdf](http://medibio.it/medicina-biologica/2013/96/318/pdf/MB0604_art_5.pdf) Accessed 03 May 2016
- Frankenfield D, Roth-Yousey L, Compher C. Comparison of predictive equation for resting metabolic rate in healthy non obese and obese adults. A systematic review. *J Am Diet Assoc* May. 2005;105(5):775–89.
- Lee IM, Djoussé L, Sesso HD, Lu W, Buring JE. Physical activity and weight gain prevention. *JAMA*. 2010;303(12):1173–9.
- Ainsworth BE, Haskell WL, Leon AS, Jacobs DR, Montoye HR et al. Compendium of physical activities: classification of energy cost of human physical activities. *Med Sci Sport Exerc*. 1993 Jan;25(1):7180 PMID 8292105 (PubMed)
- Summary of the European public assessment report (EPAR) for alli®, European Medicines Agency (EMA), available from [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000854/human\\_med\\_000641.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000854/human_med_000641.jsp&mid=WC0b01ac058001d124). Accessed 25 Apr 2016.
- Anderson JW, Schwartz SM, Hauptman J, Boldrin M, Rossi M, et al. Low-Dose Orlistat Effects on Body Weight of Mildly to Moderately Overweight Individuals: A 16 Week, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Ann Pharmacother*. 2006;40:1717–23.
- Rössner S, Sjöström L, Noack R, Meinders AE, Nosedá G, and on behalf of the European Orlistat Obesity Study. Weight Loss, Weight Maintenance, and Improved Cardiovascular Risk Factors after 2 Years Treatment with Orlistat for Obesity. *Obes Res*. 2000;8:49–61. doi:10.1038/oby.2000.8.
- Smith SR, Stenlof KS, Greenway FL, McHutchison J, Schwartz SM, et al. Orlistat 60 mg reduces visceral adipose tissue: a 2-4-week randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Obesity*. 2011;19:1796–803. doi:10.1038/oby.2011.143. Epub 2011 Jun 30.
- Otto C, Stoll M, Heitmann C, Willms G, de Vries F et al. Significant Weight Loss under formoline L112 in Overweight Patients with Type 2 Diabetes. In: Wirth A, editor. *formoline-Concept 2008*; Neu-Isenburg; Lingua-Med Verlags- GmbH, ISBN 13-978-3-928610-52-0, p. 73-92.
- Pokhis K, Bitterlich N, Cornelli U, Cassano G. Efficacy of polyglucosamine for weight loss – confirmed in a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical investigation. *BMC Obesity*. 2015;2:25 1.
- The Real Italian Pasta, Consumption and production of pasta in the world; [www.pasta.go.it/statistics.htm](http://www.pasta.go.it/statistics.htm). Accessed 7 Sept 2016.
- Aranda JB, Contreras F, Bagchi D, Preuss HG. Efficacy of a novel chitosan formulation on fecal fat excretion: A double-blind, crossover, placebo-controlled study. *J Med*. 2002;33:1–4.
- Pounis G, Di Castelnuovo A, Constanzo S, Persichillo M, Bonaccio M, Bonanni A et al. Association of pasta consumption with body mass index and waist-to-hip ratio: results from Moli-sani and INHES studies. *Nutrition & Diabetes*. 2016;6:e218. doi:10.1038/nutd.2016.20www.nature.com/nutd.
- Duncan SH, Belenguer A, Holtrop G, Johnstone AM, Flint HJ and Lobley GE, Applied and environmental microbiology, American Society for Microbiology. 2007. doi:10.1128/AEM.02340-06.