Deutsches Tee-Institut

Wissenschaftlicher Informationsdienst Tee

Ausgabe 1/2011, November 2011

Übergewicht und Grüner Tee: Sanfte Lösung für schweres Problem?

Von Dr. Michael Boschmann, Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Buch, Franz-Volhard-Zentrum für Klinische Forschung; Experimental and Clinical Research Center (ECRC), Abteilung für Nephrologie und Bluthochdruck

Adipositas wird in allen entwickelten Industrienationen der Welt zu einer zunehmenden Belastung für die Gesellschaft. Der Nationalen Verzehrsstudie II zufolge, sind in Deutschland 66,0% der Männer und 50,6% der Frauen übergewichtig, jeder fünfte Bürger ist adipös. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass ein erhöhter Konsum von Grünem Tee oder Grüntee-Extrakten mit einem hohen Gehalt des Tee-Inhaltsstoffs Epigallocatechingallat (EGCG) die Reduktion von Körper- bzw. Fettmasse begünstigen kann. Eine klinische Studie von Dr. Michael Boschmann erbrachte zum ersten Mal den Nachweis, dass EGCG als das mengenmäßig bedeutendste im Grünen Tee vorkommende Catechin die Fettoxidation bei adipösen Männern deutlich erhöhen kann.

Im folgenden Beitrag fasst Dr. Michael Boschmann den aktuellen Forschungsstand zum Einfluss von Tee (*Camellia sinensis*) auf den menschlichen Energiestoffwechsel zusammen. Er erläutert seine klinische Studie zur Thematik und diskutiert die Möglichkeiten und Grenzen von Grünem Tee bei der Prävention und Therapie von Übergewicht und Adipositas.

Übergewicht und Grüner Tee: Sanfte Lösung für schweres Problem?

Von Dr. Michael Boschmann, Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Buch, Franz-Volhard-Zentrum für Klinische Forschung; Experimental and Clinical Research Center (ECRC), Abteilung für Nephrologie und Bluthochdruck

Einleitung

Adipositas wird in allen entwickelten Industrienationen der Welt zu einer zunehmenden Belastung für die Gesellschaft. In den Jahren 1999 bis 2000 lag die alters-adjustierte Prävalenz von Übergewicht bzw. Adipositas in den USA bei 64,5% bzw. 30,5%[1]. Der Nationalen Verzehrsstudie II zufolge, sind in Deutschland 66,0% der Männer und 50,6% der Frauen übergewichtig (BMI (engl. Body Mass Index, Körpermasse-Index) ≥ 25 kg/m²) oder adipös (BMI ≥ 30 kg/m²). Jeder fünfte Bürger ist adipös: 20,5% der Männer und 21,2% der Frauen[2]. Diese Entwicklung hat noch keineswegs ihren Scheitelpunkt erreicht, sondern die Tendenz ist weiter steigend.

Die Ursache für diese Entwicklung ist eine in großen Teilen der Bevölkerung verbreitete positive Energiebilanz, d.h., die Energie- (/Nahrungs-) aufnahme übersteigt dauerhaft den Energiebedarf bzw. -verbrauch. Bei den Nahrungsmitteln tragen die zu einer positiven Energiebilanz bei, die einen hohen Verarbeitungsgrad und eine hohe Energiedichte (hoher Gehalt an kcal/g in vielen Fertigwaren), bzw. einen hohen Gehalt an einfachen Kohlenhydraten und an Kochsalz haben. Der menschliche Energiebedarf setzt sich aus 3 Komponenten zusammen: 1) dem so genannten Ruhe-Nüchtern-Umsatz (RNU, 60% bis 70%), 2) der so genannten nahrungsinduzierten oder postprandialen Thermogenese (10%) und 3) dem Leistungsumsatz (20% bis 30%).

Der RNU wird normalerweise morgens, nach dem Aufwachen und nach 12-stündiger Nahrungskarenz gemessen. Er hat den größten Anteil am Energieumsatz (EU) und resultiert aus dem Energiebedarf zur Aufrechterhaltung aller lebenswichtigen Funktionen. Die postprandiale Thermogenese resultiert aus dem Energiebedarf für Verdauung, Resorption, Transport und Speicherung der aufgenommenen Nährstoffe. Der Leistungsumsatz wird als Begriff nicht mehr verwendet, beschreibt aber den Energieumsatz bei körperlicher Aktivität, die heute unterteilt wird in Bewegungs- oder Alltagsaktivität (niedrige bis mittlere Aktivität)

und sportliche Aktivität (hohe Aktivität). Mit der massenhaften Verbreitung von Computern nicht nur am Arbeitsplatz, sondern auch daheim, hat gerade die Bewegungs- und Alltagsaktivität, besonders auch bei Kindern, in den letzten Jahrzehnten stark abgenommen. Die Folge sind nicht nur eine Zunahme von Adipositas, sondern auch eine Zunahme der mit ihr assoziierten Risikofaktoren wie 1) Bluthochdruck, 2) Fettstoffwechselstörungen, 3) Kohlenhydratstoffwechselstörungen (Diabetes) und 4) Arteriosklerose und koronare Herzkrankheit (alle 4 Faktoren zusammen werden auch als tödliches Quartett bezeichnet). Die Strategie für die Behandlung der Adipositas steht daher gegenwärtig auf vier Säulen: 1) Normalisierung des Essverhaltens, 2) Erhöhung der Bewegungsaktivität, 3) pharmakologische Therapie mittels so genannter „thermogener Pharmaka", die den RNU und die postprandiale Thermogenese erhöhen, und – als ultima ratio – 4) die chirurgische (bariatrische) Therapie. Diese Strategie hat allerdings bislang keinen durchschlagenden Erfolg gezeigt. Bei der „Normalisierung des Essverhaltens" hat sich gezeigt, dass eine Fokussierung allein auf die Kalorienaufnahme bzw. auf die quantitative Zusammensetzung der Makronährstoffe nicht ausreichend ist. Bei der „pharmakologischen Therapie" gab es zwar eine Reihe von interessanten neuen Ansätzen, aufgrund der Nebenwirkungen sind aber die meisten Konzepte nicht weiter verfolgt worden.

Es ergibt sich daher ein zunehmendes Interesse an alternativen Strategien zum Erreichen eines normalen Körpergewichtes. Hier scheint bestimmten Pflanzeninhaltsstoffen eine besondere Bedeutung zuzukommen. Dabei erhalten die Catechine aus Grünem Tee (Flavan-3-ole) eine besondere Aufmerksamkeit, insbesondere das Epigallocatechingallat (EGCG), welches einen Anteil von ca. 43% am gesamten Catechin-Gehalt des Grünen Tees hat[3,4]. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass ein erhöhter Konsum von Grünem Tee oder Grüntee-Extrakten mit einem hohen Anteil an EGCG über zwölf Wochen die Reduktion von Körpermasse bzw. Fettmasse begünstigt[5,6,7,8,9,10,11]. Der hierfür verantwortliche Wirkungsmechanismus ist jedoch bisher nicht eindeutig identifiziert. Eine Reihe von Mechanismen sind derzeit in der Diskussion: (a) Hemmung der Differenzierung und Proliferation von Fettzellen[12,13], (b) Reduktion der Fett-Absorption[14,15,16] und (c) Hemmung der Catechol-O-methyl-Transferase[17,18], einem Enzym, welches den Abbau auch von Noradrenalin im Zentralnervensystem fördert, wodurch die Effekte von Noradrenalin verlängert werden.

Jüngere klinische Studien zeigen in der Tat, dass die anti-adipogenen Eigenschaften von Grüntee-Extrakten (GTE) oder Oolong-Tee (hoher EGCG-Gehalt) teilweise auf eine erhöhte Fettoxidation zurückgeführt werden können[19,20]. In einer randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie war die Fettoxidation um 35% erhöht unter Supplementierung mit GTE in Kapselform[19]. In dieser Studie erhielten männliche Freiwillige innerhalb von 24h entweder ein Placebo, 150 mg Koffein oder einen GTE, welcher 270 mg EGCG und 150 mg Koffein enthielt. Koffein zeigte in der verwendeten Dosis keine Steigerung des 24h-Energieumsatzes bzw. der Fettoxidation. Unter GTE wurde jedoch eine deutlich gesteigerte Fettoxidation beobachtet – ein Hinweis darauf, dass andere Komponenten als Koffein die Fettoxidation erhöhen.

In einer anderen randomisierten Crossover-Studie, konsumierten zwölf gesunde männliche Probanden dreimal über 24h entweder Oolong-Tee mit einer täglichen Gesamtaufnahme von 244 mg EGCG und 270 mg Koffein, oder eine vergleichbare Menge von Wasser als Kontrolle[20]. Im Ergebnis war die 24h-Fettoxidation mit Oolong-Tee um 12% gegenüber der Kontrolle erhöht. Es muss jedoch erwähnt werden, dass in diesen beiden Studien eine Mischung von Catechinen und Koffein verwendet wurde; es ist daher nicht möglich, den individuellen Anteil der metabolisch aktivsten Bestandteile im Grünen Tee, dem EGCG bzw. Koffein, der erhöhten Fettverwertung zuzuordnen. Eine länger andauernde Untersuchung ergab jedoch eine erhöhte Fettoxidation von 37% bzw. 32% für „wenig aktive“ bzw. „regelmäßig sportlich aktive“ gesunde Probanden, wenn sie täglich ein Getränk mit einem Gehalt von 570 mg Grüntee-Catechinen (218 mg EGCG) über acht Wochen konsumierten[21]. Interessanterweise lag der Gehalt des Getränkes an Koffein unter 40 mg – ein Hinweis darauf, dass das im Grünen Tee verkommende EGCG und/oder andere Catechine hauptsächlich für diese Wirkungen verantwortlich waren.

Die Wirkung von reinem EGCG auf den Energiestoffwechsel und auf die Fettoxidation wurde in der Vergangenheit allerdings noch nicht im Detail untersucht. Wir führten kürzlich eine Studie durch mit dem Ziel, die Hypothese zu überprüfen, dass EGCG per se einen wesentlichen Anteil an der Steigerung der Fettoxidation bei Übergewichtigen/Adipösen hat, und das sowohl im nüchternen Zustand als auch im postprandialen Zustand, also nach Einnahme einer Testmahlzeit. Die Ergebnisse wurden bereits publiziert und sollen hier noch einmal zusammenfassend dargestellt und diskutiert werden[22,23]. Außerdem sollen die

Möglichkeiten und Grenzen von Grünem Tee bei der Prävention und Therapie von Übergewicht/Adipositas erläutert werden.

Methoden: Probanden

Wir untersuchten zwölf gesunde übergewichtige Männer (BMI 27-35 kg/m^2). Alle Männer waren gesund, Nichtraucher und nahmen keine Medikamente ein. Spezielle Ausschlusskriterien waren die Einnahme von diätetischen Supplementen innerhalb einer Woche vor Studienbeginn und während der Studie selbst und ein habitueller Konsum von ≥ 300 mg Koffein pro Tag (≥ 3-6 Tassen Kaffee pro Tag) und/oder von Grünem Tee ≥ 5 Tassen pro Tag. Während der Studie war kein zusätzlicher Kaffee oder Tee erlaubt. Die gesamten Untersuchungen wurden am Franz Volhard Centrum für Klinische Forschung der Charité Universitätsmedizin Berlin durchgeführt. Das Studienprotokoll wurde zuvor von der Ethikkommission der Charité überprüft und genehmigt; alle Teilnehmer erklärten vor Beginn der Studie ihr schriftliches Einverständnis.

Studien-Design

Es handelte sich um eine doppelblinde, placebo-kontrollierte Crossover-Studie, bei welcher die Probanden über drei Tage Supplemente in Kapselform in randomisierter Reihenfolge erhielten. Die täglichen Supplement-Dosen waren entweder 300 mg (low) EGCG, 600 mg (high) EGCG, 200 mg Koffein, 300 mg EGCG/200 mg Koffein oder Placebo (Lactose). Um diese Dosen zu erreichen, nahmen die Probanden 2 Kapseln pro Tag mit 50 ml Wasser, d.h., je 1 Kapsel 1h vor dem Frühstück oder Abendbrot. Teavigo®, ein hoch gereinigter Extrakt aus Blättern von Grünem Tee (*Camellia sinensis*), welcher mindestens 94% EGCG und maximal 0,1% Koffein enthält (DSM Nutritional Products, Basel, Schweiz), und Koffein (Sigma-Aldrich, Taufkirchen, Deutschland) wurden für die Herstellung der Kapseln verwendet. Am jeweils zweiten Abend nach Beginn der Kapsel-Einnahme kamen die Probanden an unser Zentrum zur Kontrolle der Nahrungsaufnahme und der körperlichen Aktivität. Am Morgen des dritten Tages gegen 8:00 Uhr begannen die Untersuchungen zum Stoffwechsel. Zwischen den einzelnen Supplementierungs-Phasen lag eine Washout-Periode von jeweils mindestens sieben Tagen.

Studienprotokoll

Die Probanden lagen während der gesamten Untersuchungen im Bett. Während des Testes durften sie fernsehen. Vor Beginn des Testes wurden Herzfrequenz und Blutdruck gemessen. Danach wurde eine Flexüle in eine große Ellenbogenvene zur Entnahme von Blutproben gelegt. Die Stoffwechseluntersuchungen wurden mittels indirekter Kalorimetrie über jeweils 2x2 Stunden im nüchternen Zustand und nach Einnahme einer Testmahlzeit durchgeführt. Zwischen den beiden Messblöcken lag eine Stunde, in der die Probanden die Testmahlzeit einnahmen. Nach jeweils zwei Stunden Messzeit gab es eine 30 minütige Pause für Toilettengänge u.a..

Die Halbwertszeit von EGCG in den hier verwendeten Dosen liegt zwischen ca. 2 und 4 Stunden[24]. Daher wurden die halben täglichen Dosen von EGCG und Koffein 1h vor Beginn der postprandialen Messungen verabreicht, um die Plasma-Spiegel von EGCG und Koffein vergleichbar mit denen im Nüchternzustand zu halten. Die standardisierte Testmahlzeit bestand aus Brot, Butter, Käse, Schinken, Tomaten und Gurken und wurde jeweils individuell von einer Diät-Assistentin zubereitet und auf die Probanden abgestimmt. Die Mahlzeit lieferte 5 kcal/kg Körpergewicht mit 50, 35 und 15 Energieprozent aus Kohlenhydraten, Fetten und Proteinen.

Messungen und Berechnungen

Anthropometrie: Das Körpergewicht wurde mit einer elektronischen kalibrierten Waage (Soehnle, Murrhardt, Deutschland) und die Größe mit einem GPM Anthropometer (Siber & Hegner, Zürich, Schweiz) gemessen. Der Body Mass Index (BMI) wurde berechnet als Quotient aus Körpergewicht [kg] und (Körpergröße [m])^2.

Kalorimetrie: Sauerstoffaufnahme (VO2, ml/min) und Kohlendioxidproduktion (VCO2, ml/min) wurden mittels eines ventilierten Haubensystems gemessen (Deltatrac™ II, GE Healthcare, Freiburg, Deutschland). Die Datenaufnahme erfolgte zu jeder vollen Minute. Die Daten aus jeweils 15 minütigen Intervallen wurden gemittelt und dann entsprechend den Gleichungen nach Ferrannini[25] für die Berechnungen des nüchternen und postprandialen Energieumsatzes (EU), des respiratorischen Quotienten (RQ), sowie der Oxidationsraten von Fetten (FOX) und Kohlenhydraten (COX) verwendet. Der RQ ist der Quotient aus VCO2

und VO2 und kann zwischen 1,0 (=100% Kohlenhydratoxidation) und 0,7 (=100% Fettoxidation) liegen. Der RQ kann somit für die Abschätzung der Änderungen von Kohlenhydrat- und Fettoxidation verwendet werden.

Blutproben: Plasma-Insulin und -Glucose wurden entsprechend internationalen Standards gemessen und die freien Fettsäuren (FFA) durch einen automatisierten kolorimetrischen Test bestimmt (ABX Pentra 400 Chemistry Analyser, Horiba ABX, Bedfordshire, Großbritannien).

Ergebnisse

Zwölf Probanden wurden in die Studie eingeschlossen, zehn davon nahmen an allen 5 Supplementierungs-Phasen teil. Es wurden keine unerwünschten Nebenwirkungen beobachtet, die eine Beziehung zu EGCG haben könnten, weder mit 300 mg noch mit 600 mg über 3 Tage, oder zu Koffein.

Zeitlicher Verlauf im Energieumsatz (EU)

Unter Placebo lag der Ruhe-Nüchtern-EU bei 5.8 ± 0.3 kJ/min und blieb konstant auf diesem Niveau über die nächsten 240 Minuten. Kurz nach Einnahme der Testmahlzeit stieg der EU auf 6,6 ± 0,4 kJ/min (+14%), gefolgt von einer langsamen aber stetigen Abnahme zurück zum Ausgangsniveau am Ende der Messungen (Abb. 1). Innerhalb der anderen Supplementierungs-Gruppen lag der Ruhe-Nüchtern-EU bei 5,7 ± 0,3 (low EGCG), 5,8 ± 0,3 (high EGCG), 6,0 ± 0,2 (Koffein) and 6,0 ± 0,2 kJ/min (EGCG/Koffein). In all diesen 4 Gruppen änderte sich der EU nicht wesentlich über die ersten 4 Stunden im Ruhe-Nüchtern-Zustand und zeigte auch postprandial nach Einnahme der Testmahlzeit einen nahezu gleichen Verlauf wie unter Placebo (Abb. 1).

Zeitlicher Verlauf des Respiratorischen Quotienten (RQ)

Im Ruhe-Nüchtern-Zustand lagen die RQ-Werte bei 0,85 ± 0,02 (Placebo), 0,87 ± 0,02 (low EGCG), 0,84 ± 0,02 (high EGCG), 0,84 ± 0,02 (Koffein) und 0,82 ± 0,01 (EGCG/Koffein) und damit auf einem vergleichbaren Ausgangsniveau. Unter Placebo bewegte sich der RQ im ersten Ruhe-Nüchtern-Messintervall um den Wert von 0,86, fiel dann auf 0,79 ± 0,01 nach

280 Minuten, kehrte jedoch wieder auf das Ausgangsniveau zurück am Ende des zweiten Ruhe-Nüchtern-Messintervalls (Abb. 1). Nach der Mahlzeit stieg der RQ innerhalb des ersten postprandialen Messintervalls auf 0,89 ± 0,02, kehrte jedoch auf das Ausgangsniveau innerhalb des zweiten postprandialen Messintervalls zurück (Abb. 1). Unter „low EGCG“ war der zeitliche Verlauf des RQ vor der Mahlzeit nicht signifikant verschieden von dem unter Placebo. Nach der Testmahlzeit stieg der RQ nur leicht während des ersten Messintervalls an ($p<0,05$, low EGCG vs. Placebo), war dann aber im zweiten Messintervall vergleichbar zu dem Verlauf wie unter Placebo (Abb. 1).

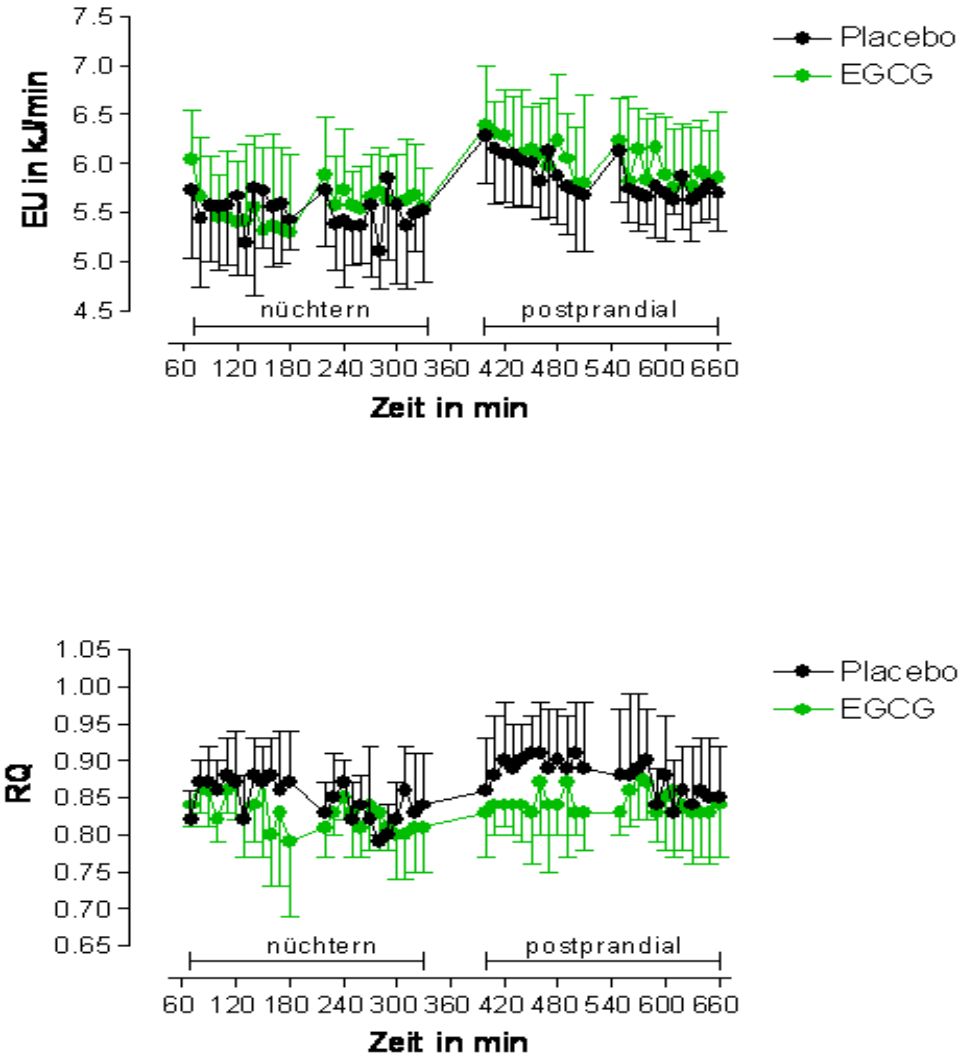

Abb. 1: Zeitlicher Verlauf von Energieumsatz (EU, oben) und Respiratorischem Quotienten (RQ, unten) vor und nach Einnahme einer Testmahlzeit. In beiden Phasen wurde über jeweils 2x2 Stunden gemessen. Gezeigt sind die Daten unter Placebo (schwarz) und 300 mg EGCG (grün). Daten sind angegeben als Mittelwert ± SE, n=10.

Unter “high EGCG” unterschied sich der zeitliche Verlauf des RQ in den beiden Messintervallen vor und auch nach der Mahlzeit nicht von denen unter Placebo. Unter Koffein lag der RQ vor der Mahlzeit insbesondere im ersten - nicht so im zweiten - Messintervall deutlich unter dem unter Placebo ($p<0,01$ vs. Placebo). Nach der Testmahlzeit stieg der RQ zunächst im ersten Messintervall wie unter Placebo an, fiel dann auf 0,81 ± 0,01 im zweiten Messintervall und damit deutlich unter das Niveau von Placebo ($p<0,01$ vs. Placebo). Unter EGCG/Koffein lag der RQ vor der Testmahlzeit im Verlauf der beiden Messintervalle deutlich unter dem Niveau von Placebo ($p<0,001$ vs. Placebo). Nach der Testmahlzeit stieg der RQ zwar an, blieb aber über die gesamten zwei Messintervalle unter dem Niveau von Placebo ($p<0,001$, EGCG/Koffein vs. Placebo).

Fettoxidation (FOX)

Im ersten Messintervall vor der Testmahlzeit kam es zu einer leichten, aber nicht signifikanten Erhöhung der FOX unter 300 und 600 mg EGCG gegenüber Placebo von 0,29 g/h (+7,7%) bzw. 0,57 g/h (+15,2%) (Abb. 2). Koffein und EGCG/Koffein erhöhten zu diesem Zeitpunkt die FOX allerdings deutlich gegenüber Placebo um 0,99 g/h (+26,3%, $p<0,05$) bzw. 1,33 g/h (+35,4%, $p<0,01$) (Abb. 2).

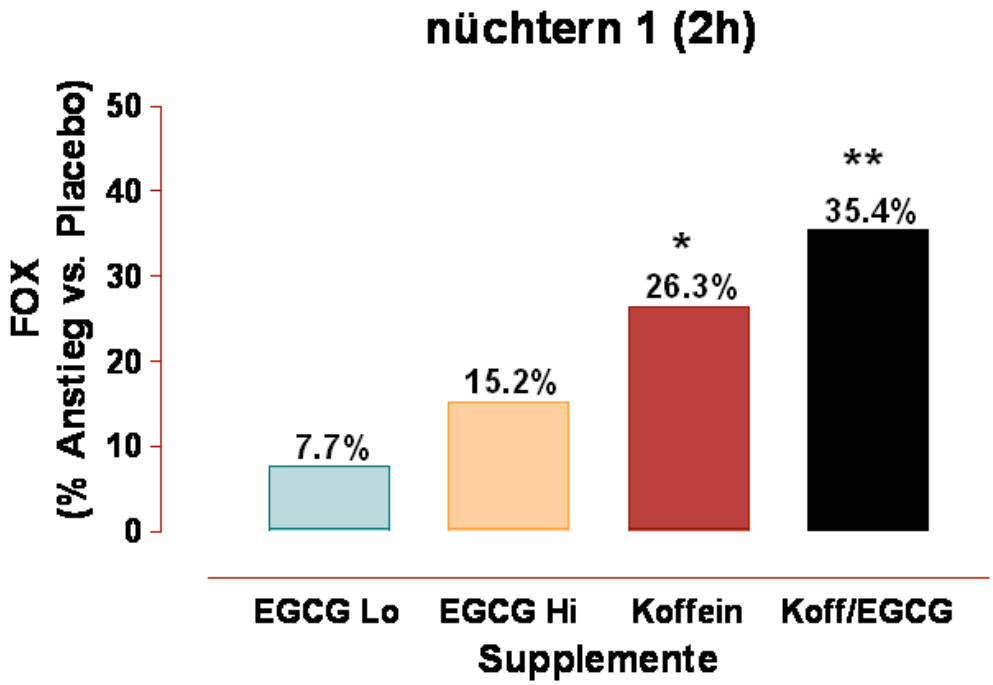

Abb. 2: Prozentuale Steigerung der Fettoxidation (FOX) gegenüber Placebo im ersten Messintervall der Ruhe-Nüchtern-Phase unter 300 mg EGCG (low), 600 mg EGCG (high), 200 mg Koffein und 300 mg EGCG / 200 mg Koffein. Angegeben sind die Mittelwerte, n=10. *) p<0.05, **) p<0.01 gegenüber Placebo.

Während des zweiten Messintervalls vor der Mahlzeit war dieser Effekt zwar unter allen vier Supplementen abgeschwächt, dennoch war die FOX unter Koffein (+13%) und EGCG/Koffein (+26,1%) immer noch höher als unter Placebo (Abb. 3).

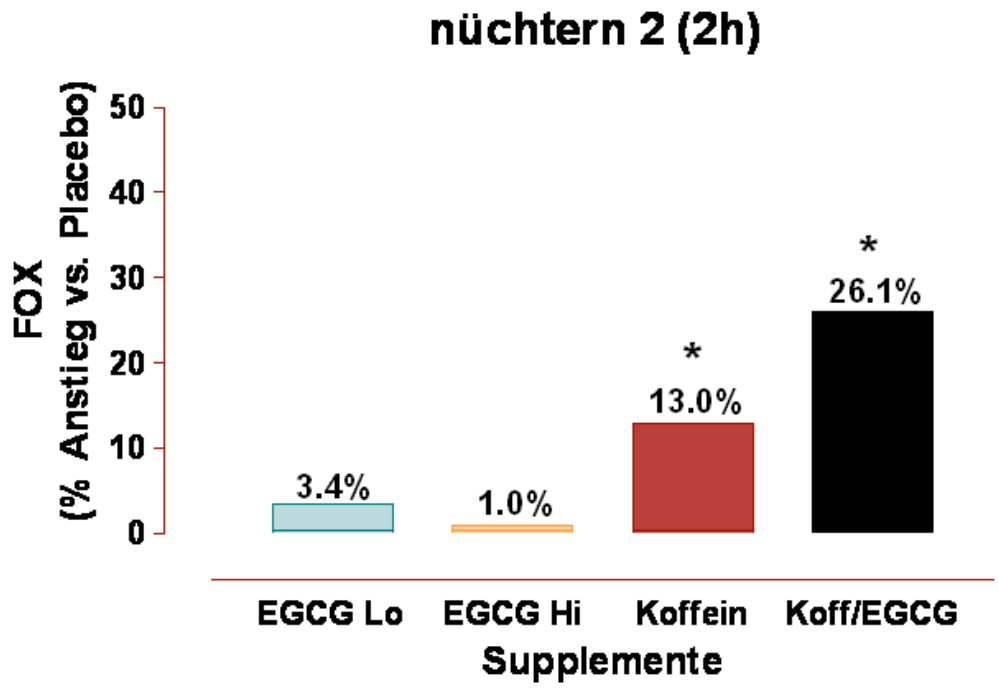

Abb. 3: Prozentuale Steigerung der Fettoxidation (FOX) gegenüber Placebo im zweiten Messintervall der Ruhe-Nüchtern-Phase unter 300 mg EGCG (low), 600 mg EGCG (high), 200 mg Koffein und 300 mg EGCG / 200 mg Koffein. Angegeben sind die Mittelwerte, n=10. *) p<0.05 gegenüber Placebo.

Im ersten postprandialen Messintervall war die FOX nur unter „low EGCG“ deutlich erhöht (+33,3%, p<0,05 vs. Placebo), nicht jedoch unter „high EGCG“ (+20,2%, nicht signifikant vs. Placebo) (Abb. 4). Koffein und EGCG/Koffein führten zu einem Anstieg der FOX von 1,18 (+34,5%) bzw. 1,69 g/h (+49,4%, beide p<0,05 vs. Placebo) (Abb. 4).

Während des zweiten postprandialen Messintervalls war FOX nur leicht, aber nicht signifikant unter 300 mg EGCG (+0,44 g/h bzw. +12,2%) und 600 mg EGCG (+0,26 g/h bzw. +7,2%) gegenüber Placebo erhöht (Abb. 5). Allerdings war die FOX sowohl unter Koffein als auch unter EGCG/Koffein noch deutlich höher (+1,16 g/h bzw. +32%) gegenüber Placebo (beide p<0,05 vs. Placebo) (Abb. 5).

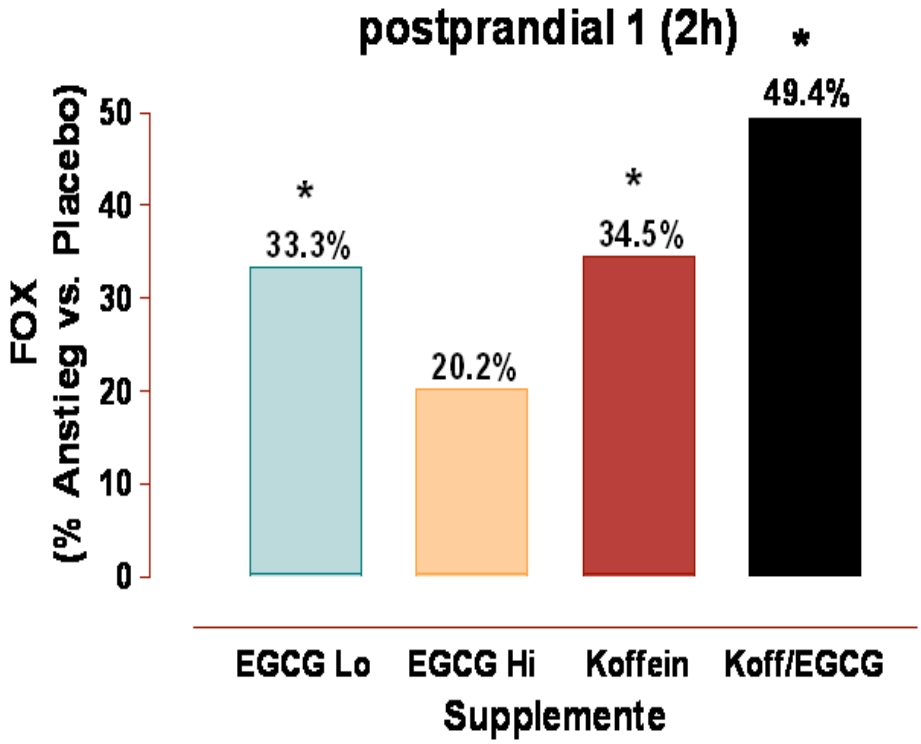

Abb. 4: Prozentuale Steigerung der Fettoxidation (FOX) gegenüber Placebo im ersten Messintervall der postprandialen Phase unter 300 mg EGCG (low), 600 mg EGCG (high), 200 mg Koffein und 300 mg EGCG / 200 mg Koffein. Angegeben sind die Mittelwerte, n=10. *) p<0.05 gegenüber Placebo.

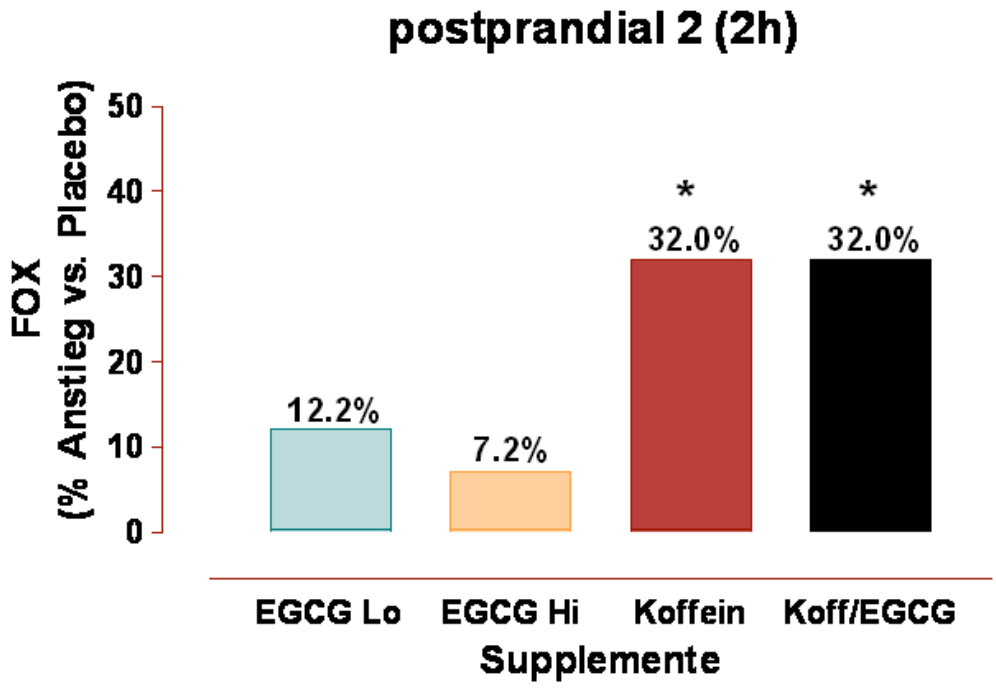

Abb. 5: Prozentuale Steigerung der Fettoxidation (FOX) gegenüber Placebo im zweiten Messintervall der postprandialen Phase unter 300 mg EGCG (low), 600 mg EGCG (high), 200 mg Koffein und 300 mg EGCG / 200 mg Koffein. Angegeben sind die Mittelwerte, n=10. *) p<0.05 gegenüber Placebo.

Kohlenhydratoxidation (COX)

Während des ersten Messintervalls vor der Testmahlzeit kam es zu einer leichten, aber nicht signifikanten Abnahme der COX unter 300 bzw. 600 mg EGCG um 1,21 g/h (-13,3%) bzw. 1,42 g/h (-15,6%), gegenüber Placebo. Koffein and EGCG/Koffein erniedrigten die COX um 1,78 (-19,5%) bzw. 2,70 g/h (-29,5%) (beide $p<0,05$ vs. Placebo). Ähnliche Befunde wurden auch während des zweiten Messintervalls vor der Testmahlzeit registriert mit signifikant niedrigerer COX allerdings am deutlichsten unter EGCG/Koffein (-31,2% vs. Placebo, $p<0,05$). Während des ersten postprandialen Messintervalls kam es nur unter „low EGCG“ (-22,3%, $p<0,05$ vs. Placebo), nicht jedoch unter „high EGCG“ (-14,5%) zu einer deutlich reduzierten COX gegenüber Placebo. Während Koffein allein die COX eher nicht beeinflusste (-17,5%), kam es unter EGCG/Koffein zu einer deutlichen Abnahme (-33,5%, $p<0,05$ vs. Placebo). Während des zweiten postprandialen Messintervalls war der Unterschied in der COX gegenüber Placebo nur gering unter 300 mg EGCG (-0,86 g/h bzw. -8,4%) und 600 mg EGCG (-0,32 g/h bzw. -3,1%). Jedoch konnte ein deutlicher Unterschied in der COX unter Koffein (-2,54 g/h, -26,5%) und EGCG/Koffein (-2,50 g/h, -24,5%) (beide $p<0,05$) beobachtet werden. Unter Koffein war die COX ebenso deutlich niedriger gegenüber „low EGCG“ und „high EGCG“ ($p<0,05$).

Glucose, Insulin und freie Fettsäuren (FFA)

Vor Einnahme der Testmahlzeit zeigten die Glucose- und Insulin-Spiegel im Blut keine Unterschiede zwischen den einzelnen Supplementen. Innerhalb von 90 Minuten nach Einnahme der Testmahlzeit stiegen die Glucose- und Insulin-Spiegel auf das ca. 1,25- und 4-fache und kehrten nachfolgend langsam zurück auf die jeweiligen Ausgangsniveaus, ohne Unterschiede zwischen den einzelnen Supplementen.

Vor Einnahme der Testmahlzeit lagen die FFA-Spiegel unter Placebo stabil bei ca. 0,29 ± 0,06 mmol/l. Während des ersten postprandialen Messintervalls sanken die FFA-Spiegel auf 0,07 ± 0,01 mmol/l, kehrten jedoch innerhalb des zweiten postprandialen Messintervalls wieder auf die Ausgangswerte zurück. Die FFA-Profile zeigten unter “low EGCG” und “high EGCG” gegenüber Placebo keine Unterschiede. Im Gegensatz dazu waren unter Koffein und EGCG/Koffein die FFA-Spiegel vor der Testmahlzeit höher gegenüber Placebo, aber nicht

signifikant. Jedoch waren vor der Testmahlzeit die FFA-Spiegel unter “low EGCG“ deutlich niedriger gegenüber Koffein ($p<0,0001$) und EGCG/Koffein ($p<0,0001$).

Blutdruck und Herzfrequenz

Herzfrequenz (HF) und systolischer (SBP) und diastolischer Blutdruck (DBP) wurden nur am Morgen des 3. Studientages gemessen vor Einnahme der Supplemente. Der SBP war leicht erhöht unter Koffein (129 mmHg) gegenüber Placebo (125 mmHg), wogegen der DBP leicht erhöht war unter EGCG/Koffein (76 mmHg) gegenüber Placebo (72 mmHg). EGCG allein zeigte keinen Einfluss auf den Blutdruck. Die HF blieb unbeeinflusst von den Supplementen.

Diskussion

Während es bereits bekannt war, dass die Mischung von Catechinen und Koffein im Grünen Tee die Fettoxidation beim Menschen erhöht, war bisher unklar, zu welchen Anteilen dieser Effekt auf das Haupt-Catechin EGCG und Koffein zurückgeht. Unsere Studie zeigte, dass EGCG die Fettoxidation bei übergewichtigen/adipösen Männern erhöhen kann, insbesondere nach einer Mahlzeit. Wie erwartet, hatte auch Koffein selbst einen deutlichen Effekt auf die Fettoxidation. Jedoch zeigte die Kombination von EGCG und Koffein keinen synergistischen Effekt.

Unabhängig von den einzelnen Supplementen zeigte sich aber auch, dass nach Einnahme der Testmahlzeit der Energieumsatz deutlich ansteigt, aber erst nach 4 Stunden wieder sein Ausgangsniveau erreicht, d.h., den postabsorptiven (nüchternen) Zustand. Diese Zeit benötigt also der Körper, um die Testmahlzeit vollständig zu verwerten. Zwischenmahlzeiten in dieser Phase sind also nicht notwendig und sollten daher unterlassen werden, da der Körper die zusätzlich aufgenommenen Kalorien zusätzlich speichert und nicht für die Energiebereitstellung nutzt. Ein gesundes Wechselspiel zwischen Speicherung und Mobilisierung von Nährstoffen ist wichtig für einen optimalen Energiestoffwechsel.

Eine durch Verminderung der durch das sympathische Nervensystem (SNS) vermittelten Lipidmobilisierung und -oxidation ist möglicherweise von Bedeutung bei der mit zunehmendem Alter gehäuft auftretenden Adipositas und Insulinresistenz[26]. Die SNS-Aktivität kann gesteigert werden entweder 1) direkt über so genannte β-adrenerge Agonisten

oder 2) indirekt über so genannte Norepinephrin-Releaser und Reuptake Inhibitoren[27, 28, 29]. Interessanterweise können aber auch eine Reihe von Pflanzeninhaltsstoffen wie Koffein in Kaffee und Tee, Ephedrin aus Ephedra und Capsaicin aus Paprika oder aber Grüntee-Extrakte mit niedrigem Koffein-Gehalt (<40 mg/Tag) die nahrungsinduzierte Thermogenese und/oder Fettoxidation erhöhen[21,30,31,32,33].

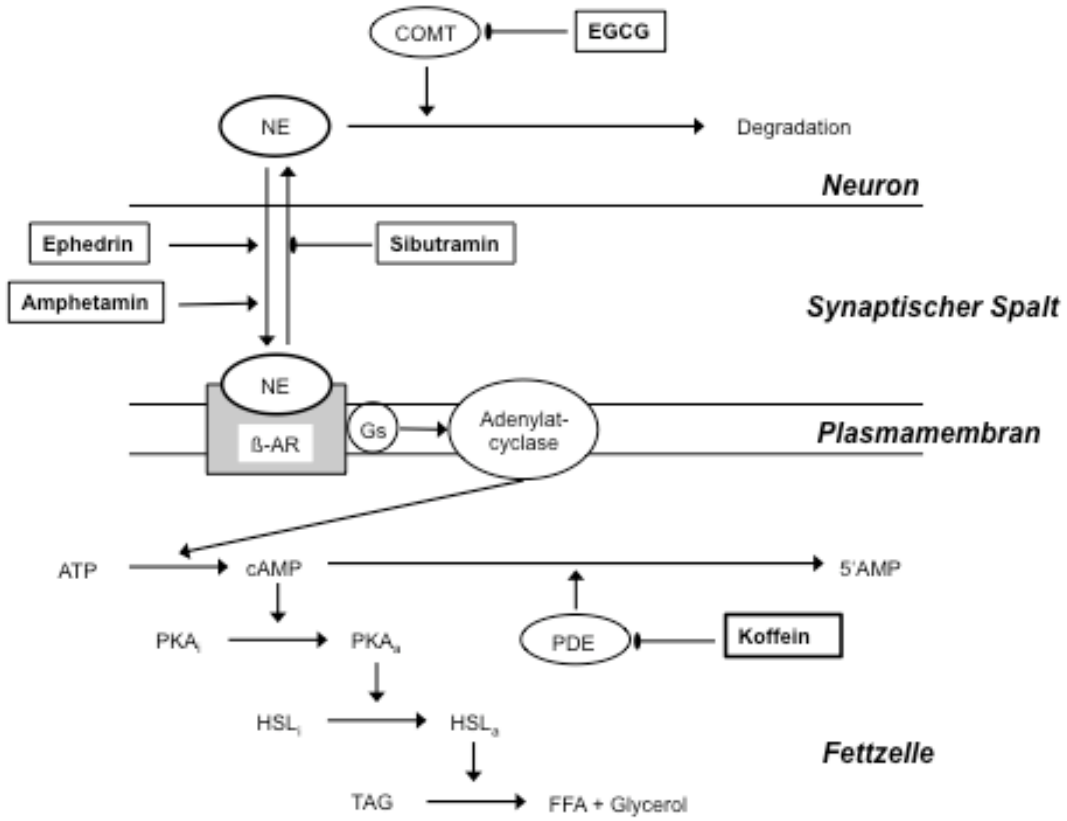

Abb. 6: Targets verschiedener Pharmaka innerhalb der Signalübertragung beim sympathischen Nervensystem (SNS) um die Verfügbarkeit von Norepinephrin (NE) im synaptischen Spalt zu erhöhen (EGCG, Ephedrin, Amphetamin, Sibutramin) oder den Abbau von NE zu verzögern (Koffein) und so die Aktivität des SNS und damit auch die Fettmobilisierung und den Fettumsatz zu erhöhen.

ATP: Adenosintriphospat, 5´AMP: 5´Adenosinmonophosphat, ß-AR: ß-Adrenorezeptor, cAMP: cyclisches Adenosinmonophosphat, COMT: Catechol-O-Methyl-Transferase, EGCG: Epigallocatechingallat, FFA: freie Fettsäuren, Gs: stimulierendes G-Protein, HSL: Hormonsensitive Lipase, NE: Norepinephrin, PDE: Phosphodiesterase, PKA: Proteinkinase A, TAG: Triacylglycerine.

EGCG hemmt die Catechol-O-methyltransferase, ein Enzym welches in den Abbau von Norepinephrin involviert ist[17]. Als Konsequenz kann Norepinephrin die Adrenorezeptoren länger stimulieren. Koffein hemmt den durch eine Phospho-diesterase induzierten Abbau von

cyclischem Adenosinmonophosphat (cAMP)[34]. Eine verlängerte Stimulation der β-Adrenorezeptoren und erhöhte intrazelluläre cAMP-Spiegel führen schließlich zu einem erhöhten Energieumsatz und gesteigerter Fettoxidation. Eine Übersicht über diese sympathomimetischen Mechanismen gibt Abb. 6.

Der maximale Zuwachs an Fettoxidation sowohl im nüchternen (+35,4%) als auch im postprandialen Zustand (+49,4%) wurde mit der Kombination 300 mg EGCG/200 mg Koffein erzielt, ein Ergebnis, das denen von Dulloo et al. ähnelt, die einen Grüntee-Extrakt in Kapselform 270 mg EGCG/150 mg Koffein pro Tag verwendeten, der zu einem Anstieg der 24h-Fettoxidation von 35,2% führte[19]. Wegen des experimentellen Designs der Studie von Dulloo et al. war es nicht möglich, zwischen nüchternen und postprandialen Bedingungen zu unterscheiden. Die gleichen Autoren berichteten auch, dass der Zuwachs an Fettoxidation größer war mit dem Grüntee-Extrakt als mit Koffein allein. Das ist ein Hinweis auf den starken Anteil von EGCG an der Wirkung, da keine signifikanten Änderungen im Energieumsatz und in der Fettoxidation im Vergleich zu 150 mg Koffein allein beobachtet wurden. Der etwas höhere Anstieg der Fettoxidation in unserer Studie ist möglicherweise auf den höheren EGCG/Koffein-Gehalt in unseren Kapseln zurück zu führen. In einer ähnlichen Studie erhielten normal- und übergewichtige Männer dreimal täglich über 3 Tage entweder 1) Wasser, 2) Wasser + 270 mg Koffein, 3) „half-strength“ Oolong-Tee (122 mg EGCG/135 mg Koffein) oder 4) „full-strength“ Oolong-Tee (244 mg EGCG/270 mg Koffein)[20]. Gegenüber Wasser war der 24h-Energieumsatz unter Aufnahme des „full-strength“ Tee um 2,9% (+281 kJ/d) und um 3,4% (+331 kJ/d) nach Verabreichung von Wasser + Koffein erhöht. Die Fettoxidation war signifikant um 12% bzw. 8% erhöht unter “full-strength” Tee bzw. Wasser + Koffein, während keine signifikanten Unterschiede in der Fettoxidation zwischen „full-strength“ Tee und Wasser + Koffein beobachtet wurden. Die unmittelbare Wirkung von Koffein-freiem Grüntee-Extrakt wurde auch unter moderater körperlicher Belastung getestet[35], wobei 890 mg Polyphenole und 366 mg EGCG die Fettoxidation um 17% erhöhten gegenüber alleiniger körperlicher Belastung.

Im Gegensatz zu Dulloo et al. beobachteten wir keinen Anstieg im Energieumsatz unter den von uns verwendeten EGCG-Dosen[19]. In Mäusen führte EGCG ebenfalls zu einem Anstieg in der Fettoxidation ohne den Energieumsatz signifikant zu beeinflussen[36], ein Hinweis darauf, dass möglicherweise der Anstieg im Energieumsatz auf den Koffein-Gehalt im Tee zurückzuführen ist. Es ist gut belegt, dass Koffein den Energieumsatz steigert[37,38,39,40,41,42,43].

Der Energieumsatz erhöhte sich auch nach der Einnahme von Kapseln, die 600 mg Koffein und variable Mengen an EGCG enthielten[44]. Vor kurzem wurde in einer Studie gezeigt, dass der 24h-Energieumsatz um 4,6% (signifikant) und die Fettoxidation um 3,2 g/24h (nicht signifikant) erhöht war nach Einnahme eines thermogenen Getränkes, welches auf einem Grüntee-Extrakt basierte und inter alia 282 mg EGCG, 300 mg Koffein and 633 mg Calcium enthielt[45]. Basierend auf einer Literatur-Analyse entwickelten die Autoren die Hypothese, dass die prinzipiell aktive Komponente im getesteten Getränk das Koffein ist, welches zu 75% für die Antworten verantwortlich ist.

Eine andere Erklärung für die beobachteten Unterschiede im Energieumsatz und in der Fettoxidation könnte die Form der Applikation sein: Kapsel vs. Getränke. Ein Anstieg im Energieumsatz wurde gefunden unter dem täglichen Konsum von 1500 ml einer Oolong-Tee-Zubereitung[20] oder 750 ml eines thermogenen Getränkes[45], welches auf einem Grüntee-Extrakt basierte (s. o.). Diese Beobachtungen stehen in Kontrast zu den von uns gemachten, wo im Rahmen der Studie die Kapseln mit einer eher geringen Menge an Wasser eingenommen wurden. Möglicherweise kann Wasser, in ausreichender Menge getrunken, die Größenordnung des thermogenen Effektes von Koffein beeinflussen. Die großen aufgenommenen Volumina in den genannten Studien[20,45] würden diese Hypothese unterstützen. Wasser kann auch den Blutdruck steigernden Effekt von Ephedra-Alkaloiden verstärken[46]. Kürzlich fanden wir einen prompten Anstieg im Energieumsatz um ca. 30% bei Männern und Frauen nach dem Trinken von 500 ml Wasser und dieser Effekt war vermittelt durch einen Anstieg in der SNS-Aktivität, möglicherweise sekundär nach Stimulation so genannter osmosensitiver afferenter Neurone[47,48]. Diese Ergebnisse konnten allerdings nicht von einer anderen Gruppe bestätigt werden[49].

In unserer Studie erschienen 300 mg EGCG optimal zu sein für die Erhöhung der Fettoxidation, da ein Verdoppeln der Dosis auf täglich 600 mg EGCG nicht zu einer weiteren Erhöhung der Fettoxidation führte. Unsere Befunde werden unterstützt von denen anderer[44], die zeigten, dass 270 mg EGCG, zusammen gegeben mit 600 mg Koffein, die optimale Dosis ist, um den Energieumsatz zu erhöhen, da eine weitere Erhöhung von EGCG auf 600, 900 oder sogar 1200 mg bei konstanter Einnahme von 600 mg Koffein zu keiner größeren Antwort führte. Der Anstieg im 24h-Energieumsatz lag bei 750 kJ (ca. 180 kcal) nach 270 mg EGCG/600 mg Koffein, wogegen die Fettoxidation nicht verändert war und eine weitere Erhöhung von EGCG zu keinen zusätzlichen Wirkungen auf die Fettoxidation führte.

Interessanterweise haben Grüntee-Extrakte einen positiven Effekt auf das „Body Weight Regain“, d.h., den Wiederanstieg des Körpergewichtes nach Gewichtsreduktion, dieses allerdings stärker bei „mäßigen“ als bei „starken“ Kaffee- und Teetrinkern[50]. Der „cut-off“ lag bei 300 mg Koffein pro Tag. Daher kann spekuliert werden, dass die hohen Koffein-Dosen von 600 mg[44] und 300 mg[45] den Effekt von EGCG maskieren. Ähnliche Phänomene wurden auch für Ephedrin beschrieben[51].

Eine supra-additive (potenzierende) synergistische Wirkung von EGCG und Koffein[19] konnte durch unsere Daten nicht bestätigt werden. Jedoch war in der frühen postprandialen Phase die geringe EGCG-Dosis equipotent zu Koffein, wogegen in der späten postprandialen Phase Koffein equipotent zu EGCG/Koffein war hinsichtlich der Erhöhung der Fettoxidation. EGCG allein zeigte keine Wirkung auf die Fettoxidation in der späten postprandialen Phase. Dieses unterschiedliche “Outcome” könnte seine Ursache in den unterschiedlichen Halbwertszeiten von EGCG (ca. 2h) und Koffein (ca. 4h) haben. Daher beeinflusst EGCG offensichtlich die frühe, Koffein dagegen, sowohl die frühe als auch die späte postprandiale Fettoxidation.

Diese Beobachtung hat eine wichtige praktische Bedeutung, denn sie zeigt, dass der Energieumsatz und die Fettoxidation in unserem Organismus nicht beliebig gesteigert werden können, sondern dass dies nur innerhalb eines gewissen physiologischen Bereichs möglich ist. Übermäßiges Kaffee- bzw. Tee-Trinken führt also keineswegs zu stärkerem Fettabbau und Gewichtsverlust als normaler oder leicht erhöhter Genuss. Wir können offensichtlich unser so genanntes „thermogenes Potential“, d.h., die Möglichkeit, den Energie- und Fettumsatz zu erhöhen, nur optimal ausnutzen und nicht künstlich in die Höhe treiben.

Obwohl im physiologischen Bereich, so waren die Nüchtern-Spiegel an freien Fettsäuren im Plasma unter 200 mg Koffein und der Kombination von 300 mg EGCG/200 mg Koffein signifikant höher im Vergleich zu 300 mg EGCG allein – ein Hinweis darauf, dass die Lipid-Mobilisierung die Kapazität der Lipid-Oxidation leicht überschreitet beim Konsum von Koffein, entweder allein oder in Kombination mit EGCG.

Zusammenfassung und Ausblick

Unsere klinische Pilot-Studie erbrachte zum ersten Mal den Beweis, dass das mengenmäßig bedeutendste im Grünen Tee vorkommende Catechin EGCG die Fettoxidation bei adipösen Männern deutlich erhöhen kann, zumindest innerhalb der ersten beiden Stunden nach Einnahme einer Testmahlzeit. Innerhalb dieser ersten postprandialen Phase ist EGCG zudem equipotent zu Koffein bezüglich einer Aktivierung der Fettoxidation.

Die meisten Untersuchungen zu den metabolischen Wirkungen von EGCG wurden bisher an kleinen Gruppen (n=10-15) von übergewichtigen Männern durchgeführt[23]. Über die Wirkung bei Frauen kann derzeit nur spekuliert werden. Möglicherweise ist der Effekt hier größer, da Frauen aufgrund ihres prozentual höheren Fettanteils an der Körpermasse das Fett schneller und in größerem Umfang mobilisieren können als Männer.

Positive metabolische Effekte von EGCG auf den Fettumsatz wurden hauptsächlich bei übergewichtigen, nicht jedoch bei normalgewichtigen oder stark adipösen Probanden gefunden[23]. Das kann damit zusammenhängen, dass bei den bisher untersuchten Normalgewichtigen beispielsweise der Ruhe-Nüchtern- und postprandiale Energieumsatz nicht oder noch nicht gestört (vermindert) war. Deshalb kann EGCG hier auch nicht den Energie- und Fettumsatz erhöhen[23]. Bei Übergewichtigen wird vermutet, dass teilweise diese Prozesse gestört sind, entweder angeboren oder erworben. Sie können aber offensichtlich durch den Tee-Inhaltsstoff EGCG bis zu einem gewissen Grade reaktiviert werden. Stark Übergewichtige zeigen zwar auch diese Störungen; möglicherweise können aber bei ihnen die genannten Prozesse nicht mehr so re-aktiviert werden wie bei weniger Übergewichtigen.

Das regelmäßige Trinken von Grünem Tee hat demnach einen präventiven Effekt hinsichtlich der Entwicklung von Adipositas und den mit ihr assoziierten Risikofaktoren. Das belegen tierexperimentelle Studien sowie Untersuchungen an Zellkulturen. Die vielfältigen positiven Effekte von EGCG, die sich daraus ergaben, wirken offensichtlich in konzertierter Aktion der Entwicklung von Adipositas entgegen (eine Übersicht zu diesen positiven Effekten gibt Abb. 7).

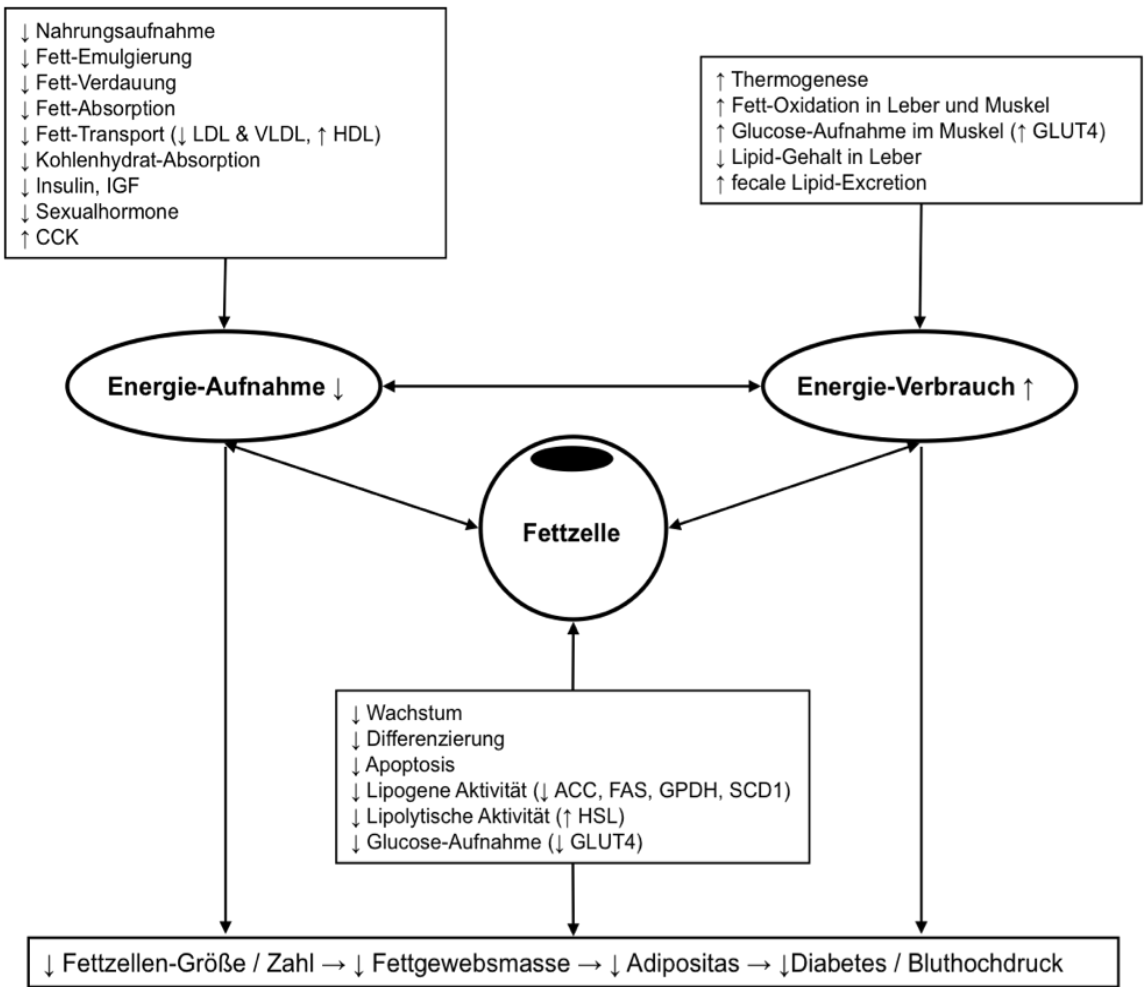

Abb. 7: Mechanismen, über welche EGCG die Energieaufnahme senken bzw. den Energieumsatz erhöhen kann und somit die Entwicklung von Adipositas und der mit ihr assoziierten Risikofaktoren verhindert, verlangsamt oder gestoppt werden kann.

Literatur

1. FLEGAL, K.M., CARROLL, M.D., OGDEN, C.L. & JOHNSON, C.L., 2002. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. *JAMA*, 288: 1723-1727.
2. MAX RUBNER-INSTITUT, BUNDESFORSCHUNGSINSTITUT FÜR ERNÄHRUNG UND LEBENSMITTEL, 2008. Ergebnisbericht, Teil 1. Nationale Verzehrsstudie II.
3. SCHOLZ, E., BERTRAM, B., KUNTZE, O., 1995. Camellia sinensis - Der Teestrauch, Inhaltsstoffe und Wirkungen von Grünem und Schwarzem Tee, Portrait einer Arzneipflanze. *Z Phytother,* 4: 231-246.
4. YANG, C.S., LANDAU, J.M., 2000. Effects of tea consumption on nutrition and health. *J Nutr*, 130: 2409-2412.
5. CHAN, C.C.W., KOO, M.W. L., NG, E.H.Y., TANG, O.S., YEUNG, W.S.B., HO, P.C., 2006. Effects of Chinese green tea on weight, and hormonal and biochemical profiles in obese patients with polycystic ovary syndrome--a randomized placebo-controlled trial. *J Soc Gynecol Investig*, 13: 63-68.
6. CHANTRE, P., LAIRON, D., 2002. Recent findings of green tea extract AR25 (Exolise) and its activity for the treatment of obesity. *Phytomedicine,* 9: 3-8.
7. HASE, T., KOMINE, Y., MEGURO, S., TAKEDA, Y., TAKAHASHI, H., MATSUI, Y., TOKIMITSU, I., SHIMASAKI, H., ITAKURA, H., 2001. Anti-obesity effects of tea catechins in humans. *J Oleo Sci*, 50: 599-605.
8. KAJIMOTO, O., KAJIMOTO, Y., YABUNE, M., NAKAMURA, T. KOTANI, K., SUZUKI, Y., NOZAWA, A., NAGATA, K., UNNO, T., SAGESAKA, Y.M., KAKUDA, T., YOSHIKAWA, T., 2006. Tea catechins with a galloyl moiety reduce body weight and fat. *J Health Sci,* 1: 161-171.
9. NAGAO, T., HASE, T., TOKIMITSU, I., 2007. A green tea extract high in catechins reduces body fat and cardiovascular risks in humans. *Obesity*, 15: 1473-1483.
10. NAGAO, T., KOMINE, Y., SOGA, S., MEGURO, S., HASE, T., TANAKA, Y., TOKIMITSU, I., 2005. Ingestion of a tea rich in catechins leads to a reduction in body fat and malondialdehyde-modified LDL in men. *Am J Clin Nutr*, 81: 122-129.
11. TSUCHIDA, T., ITAKURA, H., NAKAMURA, H., 2002. Reduction of body fat in humans by long-term ingestion of catechins. *Prog Med,* 9: 2189-2203.
12. HUNG, P.F., WU, B.T., CHEN, H.C., CHEN, Y.H., CHEN, C.L., WU, M.H., LIU, H.C., LEE, M.J., KAO, Y.H., 2005. Antimitogenic effect of green tea (-)-epigallocatechin gallate on 3T3-L1 preadipocytes depends on the ERK and Cdk2 pathways. *Am J Physiol Cell Physiol*, 288: 1094-1108.
13. WOLFRAM, S., RAEDERSTORFF, D., WANG, Y., TEIXEIRA, S.R., ELSTE, V., WEBER, P., 2005. TEAVIGO (Epigallocatechin Gallate) Supplementation Prevents Obesity in Rodents by Reducing Adipose Tissue Mass. *Ann Nutr Metab*, 49: 54-63.
14. JUHEL, C., ARMAND, M., PAFUMI, Y., ROSIER, C., VANDERMANDER, J., LAIRON, D., 2000. Green tea extract (AR25(R)) inhibits lipolysis of triglycerides in gastric and duodenal medium in vitro. *J Nutr Biochem*, 11: 45-51.
15. RAEDERSTORFF, D.G., SCHLACHTER, M.F., ELSTE, V., WEBER, P., 2003. Effect of EGCG on lipid absorption and plasma lipid levels in rats. *J Nutr Biochem*, 14: 326-332.
16. YANG, M., WANG, C., CHEN, H., 2001. Green, oolong and black tea extracts modulate lipid metabolism in hyperlipidemia rats fed high-sucrose diet. *J Nutr Biochem*, 12: 14-20.
17. BORCHARDT, R.T., HUBER, J.A., 1975. Catechol O-methyltransferase. 5. Structure-activity relationships for inhibition by flavonoids. *J Med Chem*, 18: 120-122.

18. RHODES, M., 1996. Physiologically-active compounds in plant foods: an overview. *Proc Nutr Soc,* 55: 371-384.
19. DULLOO, A.G., DURET, C., ROHRER, D., GIRARDIER, L., MENSI, N., FATHI, M., CHANTRE, P., VANDERMANDER, J., 1999. Efficacy of a green tea extract rich in catechin polyphenols and caffeine in increasing 24-h energy expenditure and fat oxidation in humans. *Am J Clin Nutr*, 70: 1040-1045.
20. RUMPLER, W., SEALE, J., CLEVIDENCE, B., JUDD, J., WILEY, E., YAMAMOTO, S., KOMATSU, T., SAWAKI, T., ISHIKURA, Y., HOSODA, K., 2001. Oolong tea increases metabolic rate and fat oxidation in men. *J Nutr*, 131: 2848-2852.
21. OTA, N., SOGA, S., SHIMOTOYODOME, A., INABA, M., MURASE, T., TOKIMITSU, I., 2005. Effects of combination of regular exercise and tea catechins intake on energy expenditure in humans. *J Health Sci*, 51: 233-236.
22. THIELECKE, F., RAHN, G., BÖHNKE, J., ADAMS, F., BIRKENFELD, A.L., JORDAN, J., BOSCHMANN, M., 2010. Epigallocatechin-3-gallate and postprandial fat oxidation in overweight / obese male volunteers – a pilot study. *Eur J Clin Nutr*, 64: 704-713.
23. THIELECKE, F., BOSCHMANN, M., 2009. The potential role of green tea catechins in the prevention of the metabolic syndrome – a review. *Phytochemistry*, 70: 11-24.
24. ULLMANN, U., HALLER, J., DECOURT, J.P., GIRAULT, N., GIRAULT, J., RICHARD-CAUDRON, A.S., PINEAU, B., WEBER, P., 2003. A single ascending dose study of epigallocatechin gallate in healthy volunteers. *J Int Med Res*, 31: 88-101.
25. FERRANNINI, E., 1988. The theoretical bases of indirect calorimetry: a review. *Metabolism*, 37: 287-301.
26. BLAAK, E.E., 2000. Adrenergically stimulated fat utilization and ageing. *Ann Med*, 32: 380-382.
27. ARCH, J.R., WILSON, S., 1996. Prospects for beta 3-adrenoceptor agonists in the treatment of obesity and diabetes. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 20: 191-199.
28. DULLOO, A.G., 1993b. Strategies to counteract readjustments toward lower metabolic rates during obesity management. *Nutrition,* 9: 366-372.
29. LANDSBERG, L., YOUNG, J.B., 1993. Sympathoadrenal activity and obesity: physiological rationale for the use of adrenergic thermogenic drugs. *Int J Obes Relat Metab Disord,* 17 Suppl 1: 29-34.
30. DULLOO, A.G., 1993a. Ephedrine, xanthines and prostaglandin-inhibitors: actions and interactions in the stimulation of thermogenesis. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 17 Suppl 1: 35-40.
31. DULLOO, A.G., 1998. Spicing fat for combustion. *Br J Nutr*, 80: 493-494.
32. HENRY, C.J., EMERY, B., 1986. Effect of spiced food on metabolic rate. *Hum Nutr Clin Nutr,* 40: 165-168.
33. YOSHIOKA, M., ST-PIERRE, S., SUZUKI, M., TREMBLAY, A., 1998. Effects of red pepper added to high-fat and high-carbohydrate meals on energy metabolism and substrate utilization in Japanese women. *Br J Nutr*, 80: 503-510.
34. DULLOO, A.G., SEYDOUX, J., GIRARDIER, L., 1992. Potentiation of the thermogenic antiobesity effects of ephedrine by dietary methylxanthines: adenosine antagonism or phosphodiesterase inhibition? *Metabolism*, 41: 1233-1241.
35. VENABLES, M.C., HULSTON, C.J., COX, H.R., JEUKENDRUP, A.E., 2008. Green tea extract ingestion, fat oxidation, and glucose tolerance in healthy humans. *Am J Clin Nutr*, 87: 778-784.

36. KLAUS, S., PULTZ, S., THONE-REINEKE, C., WOLFRAM, S., 2005. Epigallocatechin gallate attenuates diet-induced obesity in mice by decreasing energy absorption and increasing fat oxidation. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 29: 615-623.

37. ACHESON, K.J., ZAHORSKA-MARKIEWICZ, B., PITTET, P., ANANTHARAMAN, K., JEQUIER, E., 1980. Caffeine and coffee: their influence on metabolic rate and substrate utilization in normal weight and obese individuals. *Am J Clin Nutr*, 33: 989-997.

38. ARCIERO, P.J., BOUGOPOULOS, C.L., NINDL, B.C., BENOWITZ, N.L., 2000. Influence of age on the thermic response to caffeine in women. *Metabolism*, 49: 101-107.

39. ASTRUP, A., TOUBRO, S., CANNON, S., HEIN, P., BREUM, L., MADSEN, J., 1990. Caffeine: a double-blind, placebo-controlled study of its thermogenic metabolic, and cardiovascular effects in healthy volunteers. *Am J Clin Nutr*, 51: 759-767.

40. BELZA, A., TOUBRO, S., ASTRUP, A., 2009. The effect of caffeine, green tea and tyrosine on thermogenesis and energy intake. *Eur J Clin Nutr*, 63: 57-64.

41. BRACCO, D., FERRARRA, J.M., ARNAUD, M.J., JEQUIER, E., SCHUTZ, Y.,1995. Effects of caffeine on energy metabolism, heart rate, and methylxanthine metabolism in lean and obese women. *Am J Physiol*, 269: 671-678.

42. DULLOO, A.G., GEISSLER, C.A., HORTON, T., COLLINS, A., MILLER, D.S., 1989. Normal caffeine consumption: influence on thermogenesis and daily energy expenditure in lean and postobese human volunteers. *Am J Clin Nutr*, 49: 44-50.

43. HORTON, T.J., GEISSLER, C.A., 1996. Post-prandial thermogenesis with ephedrine, caffeine and aspirin in lean, pre-disposed obese and obese women. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 20: 91-97.

44. BERUBE-PARENT, S., PELLETIER, C., DORE, J., TREMBLAY, A., 2005. Effects of encapsulated green tea and Guarana extracts containing a mixture of epigallocatechin-3-gallate and caffeine on 24 h energy expenditure and fat oxidation in men. *Br J Nutr*, 94: 432-436.

45. RUDELLE, S., FERRUZZI, M.G., CRISTIANI, I., MOULIN, J., MACE, K., ACHESON, K.J., TAPPY, L., 2007. Effect of a thermogenic beverage on 24-hour energy metabolism in humans. *Obesity*, 15: 349-355.

46. JORDAN, J., SHANNON, J.R., DIEDRICH, A., BLACK, B., ROBERTSON, D., BIAGGIONI, I., 2004. Water potentiates the pressor effect of ephedra alkaloids. *Circulation*, 109: 1823-1825.

47. BOSCHMANN, M., STEINIGER, J., FRANKE, G., BIRKENFELD, A.L., LUFT, F.C., JORDAN, J., 2007. Water drinking induces thermogenesis through osmosensitive mechanisms. *J Clin Endocrinol Metab*, 92: 3334-3337.

48. BOSCHMANN, M., STEINIGER, J., HILLE, U., TANK, J., ADAMS, F., SHARMA, A.M., KLAUS, S., LUFT, F.C., JORDAN, J., 2003. Water-induced thermogenesis. *J Clin Endocrinol Metab*, 88: 6015-6019.

49. BROWN C.M., DULLOO A.G., MONTANI, J.P., 2006. Water-induced thermogenesis reconsidered: the effects of osmolality and water temperature on energy expenditure after drinking. *J Clin Endocrinol Metab*, 91: 3598-3602.

50. WESTERTERP-PLANTENGA, M.S., LEJEUNE, M.P., KOVACS, E.M., 2005. Body weight loss and weight maintenance in relation to habitual caffeine intake and green tea supplementation. *Obes Res,* 13: 1195-1204.

51. LILES, J.T., BABER, S.R., DENG, W., PORTER, J.R., CORLL, C., MURTHY, S.N., THOMAS, S.A., KADOWITZ, P.J., 2007. Pressor responses to ephedrine are not impaired in dopamine beta-hydroxylase knockout mice. *Br J Pharmacol*, 150: 29-36.