

Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik
Tübingen

Abteilung Innere Medizin IV

Ärztlicher Direktor : Professor Dr. H.-U. Häring

Zusammenhang zwischen
Plasmaadiponektinspiegel und Insulinwirkung auf
Glukose-und Fettstoffwechsel

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Stefanie Anja Felicitas Rahe
aus
Stuttgart

2004

Dekan: *Professor Dr. Claus D. Claussen*

1. Berichterstatter: *Privatdozent Dr. M. Stumvoll*

2. Berichterstatter: *Privatdozent Dr. S. Jacob*

Meinen Eltern
Ulla und Frank Rahe

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	v
Tabellenverzeichnis	vii
1 Einleitung	1
1.1 Fettgewebe	1
1.2 Endokrine Funktion des Fettgewebes	2
1.3 Adiponektin	4
1.3.1 Adiponektinwirkungen im Organismus	5
1.3.2 Regulation des Plasmaspiegels	6
1.4 Insulin und Intermediärstoffwechsel	6
1.5 Fragestellung	8
2 Probanden, Methoden und Material	9
2.1 Probanden	9
2.1.1 Ausschlußkriterien	11
2.1.2 Studienaufbau	11
2.2 Methoden	11
2.2.1 Der orale Glukose-Toleranz-Test (OGTT)	11
2.2.2 Der euglykämische hyperinsulinämische Clamp	13
2.2.3 Indirekte Kalorimetrie	13
2.2.4 Bestimmung des Körperfettgehaltes	14
2.2.5 Probenverarbeitung	15

2.2.6	Analytische Bestimmung von Plasmaglukose, Plasmainsulin und Serumgehalt von freien Fettsäuren und Adiponektin	15
2.2.7	Berechnungen	16
2.2.8	Stoffwechselfparameter	17
2.2.9	Statistische Auswertung	18
2.3	Material	18
3	Ergebnisse	19
3.1	Plasmaadiponektinspiegel und verschiedene anthropometrische Daten in der Tübinger Familienstudie	19
3.1.1	Geschlecht	19
3.1.2	Glukosetoleranz	21
3.1.3	Familiäre Diabetesbelastung	21
3.1.4	Alter	21
3.1.5	Adipositas	22
3.2	Zusammenhang von Plasmaadiponektinspiegel und Parametern des Kohlenhydrat- und Lipidmetabolismus	22
3.2.1	Univariate Korrelationen	22
3.2.2	Multivariate Korrelationen	24
4	Diskussion	33
4.1	Plasmaadiponektinspiegel und anthropometrische Daten	33
4.2	Interindividuelle Variabilität der Adiponektinplasmakonzentration	34
4.3	Plasmaadiponektinspiegel und Stoffwechsel	35
4.3.1	Adiponektin und Insulinsensitivität im Kohlenhydratstoffwech- sel	35
4.3.2	Adiponektin und Insulinsensitivität im Fettstoffwechsel	37
4.3.3	Adiponektin und Insulinsensitivität im Energiestoffwechsel	39
4.4	Adiponektinplasmaspiegel und protektive Wirkung auf kardiovaskuläre Erkrankungen	40
4.5	Schlußfolgerungen und Ausblick	42

5	Zusammenfassung	45
A	Berechnungsformeln	47
A.1	BMI	47
A.2	WHR	47
B	Abkürzungsverzeichnis	49
C	Verwendete Modelle	51
	Literatur	55
	Danksagung	63
	Lebenslauf	65

Abbildungsverzeichnis

2.1	OGTT-Verlauf eines gesunden Probanden	12
3.1	Adiponektinplasmaspiegel und Körperfettgehalt	20
3.2	Adiponektinplasmaspiegel und Insulinsensitivität im OGTT	26
3.3	Adiponektinplasmaspiegel und Insulinsensitivität im Clamp	27
3.4	Adiponektinplasmaspiegel und Triglyceride	28
3.5	Adiponektinplasmaspiegel und HDL-Cholesterin	29
3.6	Adiponektinplasmaspiegel und FFA-AUC	30
3.7	Adiponektinplasmaspiegel und $RQ_{Insulin}$	31

Tabellenverzeichnis

1.1	Adipozytokine	3
1.2	Insulinwirkungen im Intermediärstoffwechsel	7
2.1	Probandendaten OGTT	10
2.2	Probandendaten Clamp	10
2.3	Normalwerte Körperfettgehalt in Abhängigkeit vom Alter	15
3.1	Adiponektinplasmaspiegel und Geschlecht	19
3.2	Adiponektinplasmaspiegel und Glukosetoleranz	21
3.3	Adiponektinplasmaspiegel und Familienanamnese	21
3.4	Adiponektinplasmaspiegel und Adipositas	22
3.5	Univariate Korrelationen von Adiponektin und Plasmaparametern	23
3.6	Korrelationsanalyse zwischen Plasmaparametern des Lipid-und Lipoproteinstoffwechsels, des Energiestoffwechsels und Adiponektin (adjustiert für verschiedene Parameter)	32
C.1	Modell einer multivariaten Regressionsanalyse mit der Insulinsensitivität im OGTT (log) als abhängige Variable; N=636	51
C.2	Modell einer multivariaten Regressionsanalyse mit der Insulinsensitivität (log) im Clamp als abhängige Variable; N=636	52
C.3	Modell einer multivariaten Regressionsanalyse mit Plasma-FFA nach 120 min (log) als abhängige Variable; N=636	52
C.4	Modell einer multivariaten Regressionsanalyse mit Plasmatriglyceriden (log) als abhängige Variable; N=636	53

C.5	Modell einer multivariaten Regressionsanalyse mit Plasma-HDL-Cholesterin (log) als abhängige Variable; N=636	53
C.6	Modell einer multivariaten Regressionsanalyse mit der FFA-AUC (log) als abhängige Variable; N=636	54
C.7	Modell einer multivariaten Regressionsanalyse mit $RQ_{Insulin}$ (log) als abhängige Variable; N=636	54

Kapitel 1

Einleitung

1.1 Fettgewebe

Lange Zeit ist das Fettgewebe nur als passives Speicherorgan angesehen worden, in dem in Form von Triglyceriden soviel Energie gespeichert ist, daß das Überleben des Organismus auch in Hunger- und Fastenzeiten gesichert ist. Seit einigen Jahren aber hat sich diese Vorstellung grundlegend geändert.

Einerseits ist ein Überangebot an Nährstoffen und die damit verbundene Adipositas eng verknüpft mit der Entstehung von metabolischen Störungen wie Insulinresistenz und Diabetes [26, 54], andererseits kommt es aber auch bei einem Mangel an Fettgewebe, wie es beispielsweise bei Lipodystrophien der Fall ist, zu metabolischen Komplikationen. Diese Feststellungen weisen auf eine zusätzlich zur Energiespeicherung maßgebliche metabolische Rolle des Fettgewebes hin. Mit der Entdeckung verschiedener vom Fettgewebe sezernierter Peptide, den sogenannten Adipozytokinen, wurde die Rolle des Fettgewebes als endokrines Organ offensichtlich [17, 57].

1.2 Endokrine Funktion des Fettgewebes

Das Fettgewebe produziert neben Fettgewebshormonen sowie pro- und antiinflammatorisch wirksamen Zytokinen auch zahlreiche Hormone, die traditionell nicht mit der Fettgewebefunktion in Zusammenhang gebracht werden (zum Beispiel Hormone des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems). Fettgewebshormone und pro- und antiinflammatorisch wirksame Zytokine werden unter dem Begriff Adipozytokine zusammengefaßt. Diese Faktoren spielen eine wesentliche Rolle bei der Entstehung der adipositas- induzierten Insulinresistenz. Im folgenden seien kurz die wichtigsten Adipozytokine und ihre Funktionen im Organismus beschrieben.

Leptin

Leptin spielt eine große Rolle für die Energiehomöostase des Organismus. Über hypothalamische Regelkreise bewirkt es eine Reduktion der Nahrungsaufnahme und gleichzeitig eine Aktivierung der Thermogenese [14, 17]. In der Körperperipherie fördert es die Fettsäureoxidation [68]. Beides führt zum Abbau überflüssiger Energiereserven.

Zusätzlich sind Einflüsse von Leptin auf den Glukosestoffwechsel und die Insulinsensitivität entdeckt worden. Bei lipodystrophischen Mäusen kann die Insulinresistenz durch systemische Gabe von rekombinantem Leptin überwunden werden [59]. Auch bei Menschen, die aufgrund eines genetischen Defektes kein Leptin produzieren können, bewirkt die Gabe von rekombinantem Leptin einen Gewichtsverlust und eine Verbesserung der Insulinsensitivität [17]. Adipositas ist beim Menschen jedoch mit hohen Leptinspiegeln assoziiert. Daher scheint bei Adipositas die Leptinresistenz eine wichtige Rolle zu spielen.

TNF α

Tumornekrosefaktor α (TNF α) spielt für die Insulinsensitivität des Organismus ebenfalls eine wichtige Rolle. Die beim Übergewichtigen bestehende Überproduktion

Adipozytokin	Insulin- sensitivität	zusätzlich
Plasminogenaktivator-Inhibitor [2, 25]	↓	Senkung der fibrinolytischen Aktivität
Resistin [63]	↓	
Plasma Acylation Stimulating Protein [40, 41, 60, 72]	↓	Aktivierung der Triglyceridsynthese

Tabelle 1.1: Adipozytokine

von $\text{TNF}\alpha$ im Fettgewebe führt zur Entstehung von Insulinresistenz. Dies kommt wahrscheinlich durch die Verminderung der Tyrosinkinaseaktivität des Insulinrezeptors durch $\text{TNF}\alpha$ zustande [19, 20]. Zusätzlich wird durch $\text{TNF}\alpha$ die Sekretion von Plasminogenaktivator-Inhibitor-1 (PAI-1) und Leptin aus dem Fettgewebe reduziert [5, 13, 44].

Die zweite wichtige Rolle im Organismus spielt $\text{TNF}\alpha$ bei der Entstehung von Gefäßerkrankungen. $\text{TNF}\alpha$ vermittelt die Adhäsion von Monozyten an die Gefäßwand. Es folgt eine inflammatorische Reaktion, die zur Entstehung von Atherosklerose führt. Vermittelt wird diese Adhäsion über Adhäsionsmoleküle wie VCAM-1 (=vascular cell adhesion molecule 1), E-Selectin und ICAM-1 (=intracellular adhesion molecule 1), die von $\text{TNF}\alpha$ über Aktivierung des Nuklearen Transkriptionsfaktors- κ B ($\text{NF}\kappa\text{B}$) stimuliert werden [13].

Weitere Adipozytokine und ihre Wirkungen

In Tabelle 1.1 sind weitere Adipozytokine mit ihrer Wirkung auf die Insulinsensitivität im Stoffwechsel (\uparrow / \downarrow) und zusätzlichen Funktionen im Organismus aufgeführt.

1.3 Adiponektin

Ein weiteres erst vor einigen Jahren entdecktes Adipozytokin ist das Adiponektin. Seine Plasmakonzentration beträgt etwa $5\text{-}30\mu\text{g/ml}$. Somit macht Adiponektin ca. 0,01 % der gesamten Plasmaproteinkonzentration aus.

Andere Namen für Adiponektin sind:

- GBP28 = gelatine binding protein 28 (Mensch)
- apM1 = adipose most abundant gene transcript 1 (Mensch)
- AdipoQ (Maus)
- Acrp30 = adipocyte complement-related protein of 30 kDa (Maus)

1995/1996 wurde Adiponektin von 4 Forschungsgruppen unabhängig voneinander entdeckt. *Scherer et. al.* beschrieben 1995 als erste ein sekretorisches Protein von 30kDa (Acrp30), das ausschließlich in Adipozyten synthetisiert wird [58]. Eine zweite Forschungsgruppe aus Japan isolierte 1996 ebenfalls ein neues adipozytenspezifisches Gen, dessen mRNA-Transkript in menschlichem Fettgewebe in großer Menge vorkommt [35]. *Spiegelman, Hu und Liang* waren die dritte Gruppe, die 1996 bei Zelllinien, die sich in der Differenzierung zu Adipozyten befanden, einen hohen Anstieg von mRNA eines adipozytenspezifischen sekretorischen Proteins, das sie später AdipoQ nannten, fand [23]. Die vierte Gruppe um *Nakano et. al.* isolierte aus menschlichem Plasma dasselbe Protein. Sie nannte es gelatine binding protein 28 [45].

Die Ergebnisse dieser Forschungsgruppen zeigten einen grundlegenden Unterschied zu den anderen schon vorher entdeckten Adipozytokinen: die Adiponektinkonzentration im Plasma steigt nicht wie zum Beispiel bei $\text{TNF}\alpha$, PAI-1, Resistin oder Leptin proportional mit der Körperfettmasse, sondern wird im Gegenteil bei steigender Fettmasse kleiner.

Adiponektin ist ein Polypeptid, das aus 244 Aminosäuren aufgebaut ist und eine posttranslationale Modifikation im Golgi-Apparat oder im endoplasmatischen Retikulum erfährt. Seine Struktur läßt sich in 4 Domänen aufteilen: zum einen gibt es eine Signalsequenz am Amino-Terminus. Darauf folgt eine Region, die keinerlei Ähnlichkeit mit bekannten Proteinen hat. Den dritten Teil bildet eine kollagene Region (22 Gly-X-Y-oder Gly-X-Pro-repeats). Der kollagene Anteil ist für die Formation einer stabilen Tripelhelix verantwortlich. Am Carboxylende folgt eine globuläre Region, die Homologien zu einigen Proteinen, wie dem Kollagen VIII und Kollagen X, Komplementfaktor C1q, Precerebellin und der kristallinen Struktur von TNF α aufweist [4, 35, 58]. Das Basisgerüst von Adiponektin ist ein Homotrimer, im Plasma liegt es aber in größeren Komplexen vor.

1.3.1 Adiponektinwirkungen im Organismus

Bisher sind zwei große Wirkungsbereiche des Adiponektins bekannt: zum einen entfaltet es antiinflammatorische Effekte und wirkt somit der Entstehung von Gefäßkrankungen entgegen. Zweitens hat man Einflüsse im Stoffwechsel (v. a. im Kohlenhydratstoffwechsel) festgestellt, was Adiponektin mit der Entstehung von Insulinresistenz und Diabetes mellitus Typ 2 in Verbindung bringt.

Antiinflammatorische Wirkung

Die antiinflammatorische und antiatherosklerotische Wirkung des Adiponektins kommt durch die Inhibition von TNF α -vermittelten Effekten (siehe Abschnitt 1.2) zustande. Zusätzlich wird die Transformation von Makrophagen in Schaumzellen inhibiert [71].

Metabolische Wirkung

Trotz der Tatsache, daß Adiponektin ausschließlich vom Fettgewebe sezerniert wird, ist der Plasmaadiponektinspiegel paradoxerweise bei übergewichtigen Individuen er-

niedrig [1], was auf einen negativen Rückkopplungsmechanismus bei Übergewicht schließen läßt. Tierexperimentelle Untersuchungen, die diese Hypothese stützen, haben gezeigt, daß einerseits durch Gewichtsabnahme der Plasmaadiponektinspiegel steigt [71], und andererseits die Verabreichung von Acrp30 (=Maus homologes des Adiponektins) zu Gewichtsverlust führt [15]. Zweitens ist der Plasmaadiponektinspiegel vom Geschlecht abhängig. Weibliche Individuen haben eine höhere Plasmakonzentration von Adiponektin als männliche [71]. Weiterhin hat man festgestellt, daß sowohl Typ 2 Diabetiker als auch Menschen, die an Erkrankungen der Herzkranzgefäße leiden, niedrigere Konzentrationen von Adiponektin im Plasma aufweisen, als gesunde Vergleichspersonen [71].

1.3.2 Regulation des Plasmaspiegels

Bei der Regulation der Plasmakonzentration von Adiponektin ist im Gegensatz zur Leptinplasmakonzentration bislang keine circadiane Rhythmik beobachtet worden. Ebenfalls sind noch keine akuten postprandialen Veränderungen des Plasmaspiegels beobachtet worden. Die Regulation erfolgt eher längerfristig über die Veränderung der Stoffwechsellage (Körpergewicht, Insulinsensitivität) [4, 21].

1.4 Insulin und Intermediärstoffwechsel

Eine Vielzahl von Stoffwechselreaktionen im menschlichen Organismus wird durch Insulin gesteuert. Tabelle 1.2 gibt einen Überblick über die betroffenen Stoffwechselwege. Insulinempfindliche Organe sind vor allem Muskulatur, Fettgewebe und Leber [32].

Stoffwechsel	Stoffwechselzweig	Schlüsselenzyme	Insulinwirkung ↑/↓	cAMP-Wirkung ↑/↓	
Kohlenhydrate	Glukoseaufnahme	GLUT4	↑		
	Glykolyse	Glukokinase	↑		
		Phosphofruktokinase	↑	↓	
		Pyruvatkinase	↑	↓	
		Glukose-6-Phosphat-2-Kinase	↑	↓	
		Glykogensynthese	Glykogensynthase	↑	↓
			Glykogenolyse	Glykogenphosphorylase	
		Glukoneogenese	Pyruvatcarboxylase	↓	↑
			PEP-Carboxykinase	↓	↑
	Fruktose-1,6-Bisphosphatase		↓	↑	
		Glukose-6-Phosphatase	↓	↑	
Lipide	Lipolyse	Lipase	↓	↑	
	Lipidsynthese	Acetyl-CoA-Carboxylase	↑	↓	
		Fettsäuresynthase	↑	↓	
	Lipidaufnahme/aufspaltung	Lipoproteinlipase	↑		
	hepatische Triglyceridproduktion		↓		
Aminosäuren	Aminosäuretransport	AS-Transporter	↑		
	Proteinbiosynthese		↑		
	Proteolyse		↓		

Tabelle 1.2: Insulinwirkungen im Intermediärstoffwechsel

1.5 Fragestellung

Es ist schon lange bekannt, daß Menschen, die unter Adipositas leiden, eine verminderte Insulinsensitivität aufweisen. Diese ist unter anderem durch den erhöhten Plasmaspiegel von freien Fettsäuren bedingt. Dadurch kommt es zu Substratkompetition der freien Fettsäuren mit Glukose, zur Inhibition des Glukosetransports in die Zelle und zur Stimulation der Glykogensynthese [64]. Neue Erkenntnisse zeigen, daß es auch zwischen Plasmaadiponektinspiegel und Insulinsensitivität einen Zusammenhang gibt. Dabei sind hohe Plasmaadiponektinspiegel mit einer hohen, und niedrige Plasmaadiponektinspiegel mit einer niedrigen Insulinsensitivität verknüpft.

Beweist sich der Effekt von Adiponektin als unabhängig davon, ob jemand übergewichtig oder normalgewichtig ist, so könnte die Veränderung des Plasmaadiponektinspiegels, vor allem angesichts einer oft schwer zu erreichenden Reduktion des Körpergewichts, ein neuer Weg in der Behandlung des Typ 2 Diabetes sein.

In dieser Arbeit soll erstens der Zusammenhang zwischen Plasmaadiponektinspiegel und verschiedenen Meßgrößen der Adipositas und anderen anthropometrischen Daten untersucht werden.

Zweitens soll der Einfluß von Adiponektin auf die periphere Insulinsensitivität (Glukoseaufnahme in die Zelle) untersucht werden. Zusätzlich soll untersucht werden, ob der Effekt auf die periphere Insulinsensitivität unabhängig von Parametern der Adipositas und den damit verbundenen Faktoren besteht.

Drittens sollen die Wirkungen von Adiponektin auf den Lipid- und Lipoprotein-stoffwechsel des Menschen überprüft werden. Auch hier soll untersucht werden, ob diese Wirkungen von Parametern der Adipositas und vom Glukosemetabolismus unabhängig sind.

Kapitel 2

Probanden, Methoden und Material

2.1 Probanden

Die hier verwendeten Daten stammen von insgesamt 636 Probanden, die im Rahmen der Tübinger Familienstudie (TÜF) für Diabetes mellitus Typ 2 an einem oralen Glukose-Toleranz-Test (OGTT) teilgenommen haben. Von den 636 Probanden haben zusätzlich 262 Probanden an einem hyperinsulinämischen, euglykämischen Clamp teilgenommen. 562 Probanden hatten entsprechend den WHO-Kriterien [47] eine normale Glukosetoleranz NGT (Nüchternplasmaglukose $< 6,1$ mmol/l und 2-h-Plasmaglukose $< 7,8$ mmol/l), und 74 eine gestörte Glukosetoleranz IGT (=impaired glucose tolerance) mit einem 2-h-Wert zwischen 7,8 mmol/l und 11 mmol/l.

In Tabelle 2.1 sind Angaben für alle OGTT-Versuchsteilnehmer aufgeführt. In Tabelle 2.2 finden sich die jeweiligen Werte für die Probanden, die zusätzlich an der Clamp-Untersuchung teilgenommen haben. Die Werte stellen jeweils den Mittelwert (M) \pm Standardfehler des Mittelwertes (SEM) dar.

	M±SEM	Range
Anzahl	636	
Geschlecht (m/w)	229/407	
NGT/IGT	562/74	
Alter (Jahre)	35,4±0,4	16-76
BMI (kg/m ²)	26,3±0,2	16,2-52,6
WHR	0,85±0,003	0,67-1,11
Körperfettgehalt (%)	28,1±0,4	7,0-55,5
Nüchternplasmaglukose (mmol/l)	4,97±0,02	3,00-6,88
Nüchternplasmainsulin (pmol/l)	54±2	10-521
HbA _{1c} (%)	5,1±0,02	3,6-6,4

Tabelle 2.1: Probandendaten OGTT

	M±SEM	Range
Anzahl	262	
Geschlecht (m/w)	137/125	
NGT/IGT	245/17	
Alter (Jahre)	31,3±0,5	16-61
BMI (kg/m ²)	24,6±0,3	17,4-49,0
WHR	0,84±0,005	0,67-1,07
Körperfettgehalt (%)	23,7±0,6	7,0-48,0
Nüchternplasmaglukose (mmol/l)	4,79±0,03	3,00-6,67
Nüchternplasmainsulin (pmol/l)	45±2	10-313
HbA _{1c} (%)	5,2±0,02	4,1-6,1

Tabelle 2.2: Probandendaten Clamp

2.1.1 Ausschlußkriterien

Ausschlußkriterien für die Teilnahme am Versuch waren ein manifester Diabetes mellitus, akute Erkrankungen, Schwangerschaft und Stillzeit. Desweiteren wurden Probanden von der Studie ausgeschlossen, die Medikamente nahmen, die die Glukosetoleranz, Insulinsensitivität oder Insulinsekretion beeinflussen.

2.1.2 Studienaufbau

Alle Probanden wurden zu Beginn des Versuchs schriftlich und mündlich über Ablauf, Durchführung, Ziel und mögliche Risiken des Versuchs aufgeklärt und gaben vor Versuchsbeginn ihr schriftliches Einverständnis. Die Versuchsteilnehmer hatten zu jedem Zeitpunkt die Möglichkeit, dieses zurückzuziehen und den Versuch abzubrechen. Die Studie wurde im Einvernehmen mit der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität Tübingen durchgeführt.

2.2 Methoden

2.2.1 Der orale Glukose-Toleranz-Test (OGTT)

Bei allen Versuchsteilnehmern wurde vormittags ein oraler Glukose-Toleranz-Test durchgeführt. Die Probanden sind angehalten worden, in den Tagen vor dem oralen Glukose-Toleranz-Test ihre üblichen Ernährungsgewohnheiten beizubehalten. Alle hatten vor Testbeginn eine 10-stündige Nahrungskarenz eingehalten.

Zu Beginn erfolgte die Plazierung eines peripheren venösen Verweilkatheters in eine Vene in der Ellenbeuge. Aus diesem Zugang wurden fortan die Blutentnahmen vorgenommen. Nach einer basalen Blutentnahme, die der Bestimmung der Basalkonzentration von Plasmaglukose, Plasmainsulin und dem Plasmagehalt von freien Fettsäuren und Adiponektin diente, erfolgte die orale Gabe von 300 ml Glukoselösung, die 75g Glukose enthielt. Nun wurden jeweils zu den Zeitpunkten 30 min,

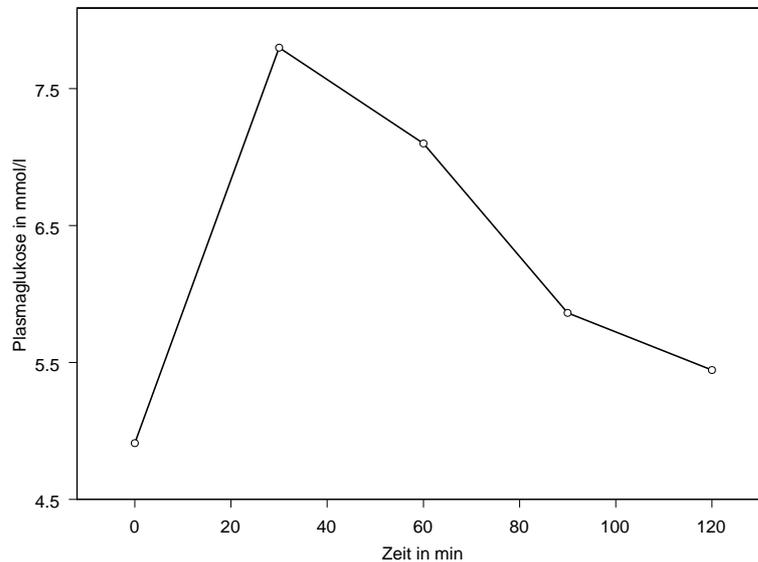


Abbildung 2.1: OGTT-Verlauf eines gesunden Probanden

60 min, 90 min und 120 min Blutentnahmen vorgenommen, aus welchen wiederum Plasmaglukose, Plasmainsulin und Plasmakonzentration an freien Fettsäuren bestimmt wurden. Während des OGTT verzichteten die Probanden auf Nahrungsaufnahme, Rauchen und körperliche Arbeit. Jeder Proband erhielt einen Fragebogen, in dem neben Ernährungs- und Freizeitgewohnheiten auch Erkrankungen beim Probanden selbst und in dessen Familie abgefragt wurden.

Die Einteilung der Glukosetoleranz in die Kategorien NGT und IGT erfolgte nach WHO-Kriterien [47]. Über die in diesem Versuch ermittelten Daten für die Glukose- und Insulinkonzentrationen konnte die Insulinsensitivität ISI_{est} der Probanden nach Matsuda abgeschätzt werden (siehe Abschnitt 2.2.7).

In Abbildung 2.1 ist ein OGTT-Verlauf bei einem Probanden mit NGT dargestellt.

2.2.2 Der euglykämische hyperinsulinämische Clamp

Nach einer basalen Blutglukosebestimmung wurde der Plasmainsulinspiegel der Probanden durch eine Insulininfusion (Infusionsrate = $\frac{1,0mU}{kg \cdot min}$) auf ein hyperinsulinämisches Plateau gebracht. Dieses Plateau wurde durch eine kontinuierliche Insulininfusion während des 120- minütigen Untersuchungszeitraumes aufrecht erhalten. Um während dieser Zeit die basale Plasmaglukosekonzentration konstant zu halten, wurde den Probanden zusätzlich Glukose mit variabler Infusionsrate infundiert. Zur Bestimmung der benötigten Glukoseinfusionsrate (GIR) wurde den Probanden alle 5 bis 10 Minuten Blut abgenommen. Je nach aktueller Plasmaglukosekonzentration wurde die Glukoseinfusionsrate so angepasst, daß der basale Plasmaglukosespiegel konstant blieb.

Im euglykämischen Gleichgewichtszustand gleicht die Glukoseinfusionsrate der Glukoseaufnahme des Körpergewebes und dient so als Maß für die Insulinsensitivität des Körpers [11]. Die Berechnung der Insulinsensitivität erfolgt über den Insulinsensitivitätsindex ISI (siehe Abschnitt 2.2.7).

Dieser Versuch wurde ebenfalls vormittags am nüchternen Probanden durchgeführt. Auch hier verzichteten die Versuchsteilnehmer während des Tests auf Nahrungsaufnahme, Rauchen und körperliche Arbeit.

2.2.3 Indirekte Kalorimetrie

Die indirekte Kalorimetrie wurde während des Clamps zweimal durchgeführt. Die erste basale Messung fand über einen Zeitraum von 30 Minuten vor der Clampuntersuchung statt. Im Vergleich dazu wurde eine zweite Messung im insulinstimulierten Zustand während der letzten 30 Minuten der Clampuntersuchung durchgeführt. Für die Messungen wurde das Gerät Deltatrac II Metabolic Monitor der Firma Deltatrac, Helsinki, Finnland benutzt.

Bei der indirekten Kalorimetrie werden einerseits der Sauerstoffverbrauch der Probanden und andererseits die Produktion von Kohlenstoffdioxid gemessen. Das Verhält-

nis von CO_2 -Produktion zu O_2 -Verbrauch stellt den respiratorischen Quotienten (RQ) dar.

$$RQ = \frac{CO_2}{O_2}$$

Je nachdem, ob nun vorzugsweise Fette oder Kohlenhydrate verbrannt werden, ändert sich der respiratorische Quotient. Da Fettsäuren weniger Sauerstoff enthalten als Kohlenhydrate, muß zu ihrer Oxidation mehr Sauerstoff aufgenommen werden, so daß der RQ niedriger als 1 ist.

Im postabsorptiven Zustand sind die Oxidationsraten von Glukose, Lipiden und Proteinen ungefähr gleich [53]. Man hat in Clamp-Untersuchungen festgestellt, daß sich durch die steigenden Glukose- und Insulinplasmakonzentrationen die Glukoseoxidation ungefähr verdreifacht, die Lipidoxidation fast vollständig supprimiert wird, und die Proteinoxidation unverändert bleibt [24]. Es findet also bei einem durch eine Clampuntersuchung hervorgerufenen insulinstimulierten Zustand eine Verschiebung der Oxidationssubstrate von Lipiden zu Kohlenhydraten statt.

2.2.4 Bestimmung des Körperfettgehaltes

Der Körperfettgehalt der Versuchsteilnehmer wurde mittels bioelektrischer Impedanzmessung ermittelt. Über 2 Elektroden jeweils am Arm und am Bein einer Körperhälfte wurden mit Hilfe des Gerätes BIA-101, RJL Systems, Detroit, USA ein Resistance-Wert und ein Reactance-Wert gemessen. Aus diesen beiden Meßwerten wiederum berechnete das Softwareprogramm Body Composition Weight Management Program (Body Composition through Impedance Technology, Beta Test Version 0,9, Copyright RJL Systems 1989, RJL Systems 9930 Whithier, Detroit M/48224, USA) unter Berücksichtigung von Geschlecht, Alter, Größe und Körpergewicht des Probanden den prozentualen Körperfettgehalt, sowie den Körperwassergehalt und die fettfreie Körpermasse (=Lean-Body-Mass.)

Der Normwert für den Körperfettgehalt ist sowohl vom Alter, als auch vom Geschlecht abhängig (siehe Tabelle 2.3).

Alter	Frauen	Männer
bis 30 Jahre	11-21%	8-15%
30-50 Jahre	19-21%	13-15 %
>50 Jahre	21-25 %	15-18%

Tabelle 2.3: Normalwerte Körperfettgehalt in Abhängigkeit vom Alter

2.2.5 Probenverarbeitung

Die Bestimmung der Blutglukose erfolgte sofort nach der Blutentnahme am Bett des Probanden. Für die Bestimmung von Insulin und freien Fettsäuren erfolgte direkt nach der Blutentnahme die Zentrifugation bei 4°C und anschließende Kühlung des abpipetierten Plasmas auf Eis bis zur Bestimmung noch am selben Tag. Für die Bestimmung des Adiponektins wurden die Serumproben bis zum Zeitpunkt der Bestimmung bei -20°C eingefroren. Erst kürzlich wurde gezeigt, daß Plasmaadiponektinproben, die bei -20°C eingefroren werden, über lange Zeit hinweg stabil bleiben und so auch noch nach Jahren unverändert Ergebnisse bei den Messungen erzielt werden können [34].

2.2.6 Analytische Bestimmung von Plasmaglukose, Plasmain- sulin und Serumgehalt von freien Fettsäuren und Adi- ponektin

Glukose

Verwendet wurde das Analysegerät YSI 2300 STAT plus (Yellow Springs Instruments, Yellow Springs, CO, USA), mit dem der Blutzucker nach der Glukose-Oxidase-Methode bestimmt wird.

Insulin

Für die Messung wurde das Microparticle Enzyme Immunoassay Verfahren von Abbott Laboratories, Tokio, Japan angewandt.

Freie Fettsäuren (FFA)

Die freien Fettsäuren wurden nach einer enzymatischen Methode von WAKO chemicals, Neuss, Germany bestimmt.

Adiponektin

Die Adiponektinbestimmung erfolgte durch einen Radioimmunoassay der Firma LINCO Resaearch Inc., St. Charles, MO, USA.

2.2.7 Berechnungen

Matsuda-Index

Für die Abschätzung der Insulinsensitivität (ISI_{est}) aus den OGTT-Daten wurde der Index nach Matsuda [39] verwendet,

$$ISI_{est} = \frac{10000}{\sqrt{(FPG \cdot FPI) \cdot (mGlc \cdot mIns)}},$$

wobei FPG für den Nüchtern glukosewert, FPI für den Nüchterninsulinwert, mGlc für die mittlere OGTT-Glukose-Konzentration und mIns für die mittlere OGTT Insulin-Konzentration steht.

$$mGlc = \text{Mittelwert}(BZ0, BZ30, BZ60, BZ90, BZ120)$$

$$mIns = \text{Mittelwert}(Ins0, Ins30, Ins60, Ins90, Ins120)$$

AUC

Die Fläche unter den jeweiligen Kurven für den Glukose-, Insulin- und FFA-Verlauf während des OGTT wurde als area under the curve (AUC) berechnet.

$$AUC_{Glc} = 0,5 \cdot (0,5 \cdot Gluc_0 + Glc_{30} + Gluc_{60} + Gluc_{90} + 0,5 \cdot Gluc_{120})$$

$$AUC_{Ins} = 0,5 \cdot (0,5 \cdot Ins_0 + Ins_{30} + Ins_{60} + Ins_{90} + 0,5 \cdot Ins_{120})$$

$$AUC_{FFA} = 0,5 \cdot (0,5 \cdot FFA_0 + FFA_{30} + FFA_{60} + FFA_{90} + 0,5 \cdot FFA_{120})$$

Die AUC dient als Parameter für die Gesamtmenge von Glukose, bzw. Insulin oder FFA über die Zeit.

Insulinsensitivitätsindex ISI

Der Insulinsensitivitätsindex ISI als Maß für die Empfindlichkeit des Gewebes auf Insulin und die dadurch vermittelte systemische Glukoseaufnahme des Organismus wurde wie folgt berechnet:

$$ISI = \frac{GIR_{mean}}{Insulinkonzentration_{steadystate}},$$

wobei GIR_{mean} für die mittlere Glukoseinfusionsrate während der letzten 60 min des Clamps steht, und $Insulinkonzentration_{steadystate}$ für die konstante Insulinkonzentration im Gleichgewichtszustand.

2.2.8 Stoffwechselfparameter

Kohlenhydratstoffwechsel

Als Parameter für die Insulinsensitivität im Kohlenhydratstoffwechsel dienen ISI (Clamp) und ISI_{est} (OGTT).

Lipidstoffwechsel

Als Parameter für die Insulinsensitivität im Lipidstoffwechsel dienen die Plasmakonzentrationen von Triglyceriden, HDL-Cholesterin und der Verlauf der FFA-Plasmakonzentration während eines OGTT (FFA nüchtern, FFA nach 120 min und FFA-AUC).

2.2.9 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mittels des Softwarepaketes JMP (SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA). Soweit nicht anders angegeben erfolgt die Darstellung der Daten als Mittelwert (M) \pm Standardfehler des Mittelwertes (SEM). Statistische Vergleiche zwischen 2 Gruppen von normalverteilten Parametern wurden mit Hilfe des Student t Tests durchgeführt. Die Parameter wurden mittels Shapiro-Wilk W Test auf Normalverteiltheit getestet. Nicht normalverteilte Parameter wurden für die statistischen Analysen logarithmiert, um so annähernd Normalverteiltheit zu erreichen. Um Effekte von Covariaten zu adjustieren und unabhängige Zusammenhänge zu identifizieren wurden multivariate lineare Regressionsanalysen durchgeführt. Hierbei wurde ein p-Wert $< 0,05$ als statistisch signifikant angesehen. Im folgenden wird r für den Korrelationskoeffizienten und p für den p-Wert verwendet.

2.3 Material

Die für den OGTT verwendete Glukoselösung Dextro[®] O.G.-T. stammt von der Fa. Hoffmann-La Roche AG aus Mannheim.

Kapitel 3

Ergebnisse

3.1 Plasmaadiponektinspiegel und verschiedene anthropometrische Daten in der Tübinger Familienstudie

3.1.1 Geschlecht

Für die Adiponektinkonzentration im Plasma bestand bei den hier untersuchten Probanden ein Geschlechtsunterschied ($p < 0,0001$). Die Plasmaadiponektinkonzentration bei Frauen war höher, als die bei Männern (siehe Tabelle 3.1). Dieser geschlechtsspezifische Unterschied bestand unabhängig vom Körperfettgehalt, wie in Abbildung 3.1 zu sehen ist.

Geschlecht	Anzahl	Mittelwert	SEM
weiblich	407	12,5	0,3
männlich	229	8,7	0,3

Tabelle 3.1: Adiponektinkonzentration im Plasma (in $\mu\text{g/ml}$) und Geschlecht

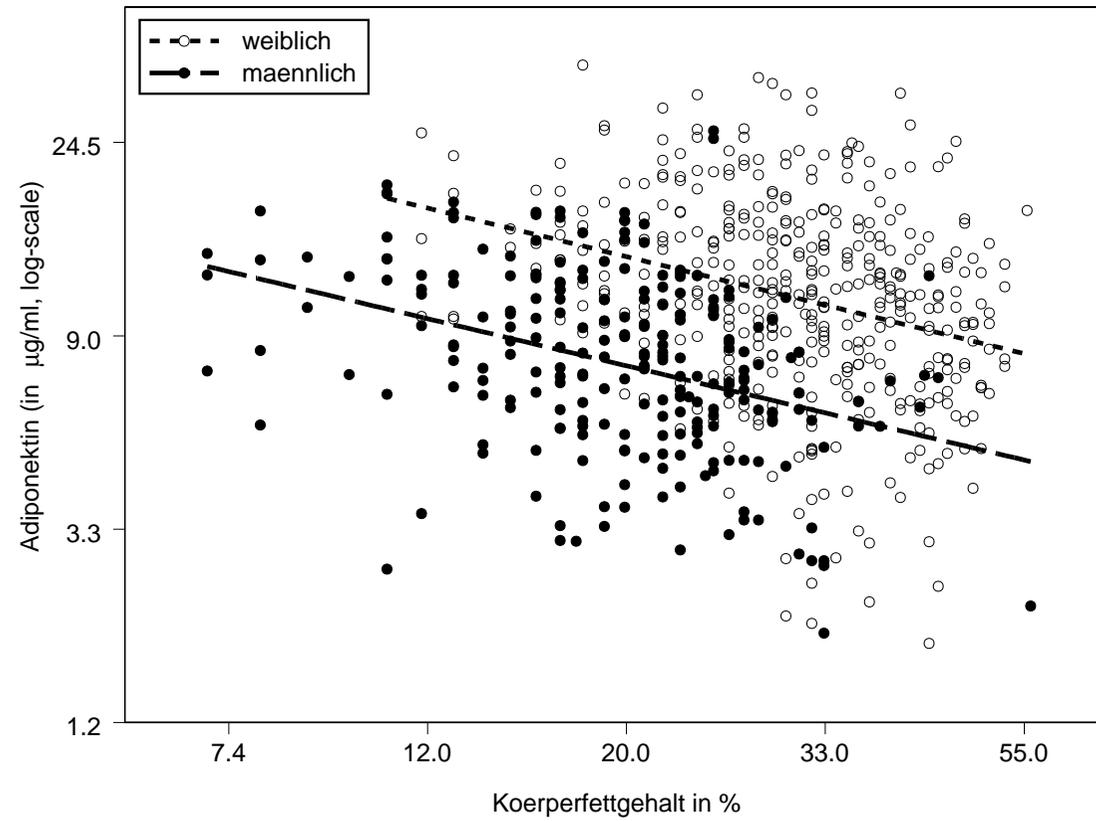


Abbildung 3.1: Körperfettgehalt und Adiponektinplasmaspiegel; Regressionsgeraden; Frauen: $r=-0,29$ und $p<0,0001$; Männer: $r=-0,37$ und $p<0,0001$

Glukosetoleranz	Anzahl	Mittelwert	SEM
NGT	562	11,3	0,2
IGT	74	9,9	0,6

Tabelle 3.2: Adiponektinkonzentration im Plasma (in $\mu\text{g}/\text{ml}$) und Glukosetoleranz

Familienanamnese	Anzahl	Mittelwert	SEM
nicht vorhanden	343	11,4	0,3
vorhanden	272	10,8	0,3

Tabelle 3.3: Adiponektinkonzentration im Plasma (in $\mu\text{g}/\text{ml}$) und Familienanamnese

3.1.2 Glukosetoleranz

Zwischen Probanden mit NGT (normale Glukosetoleranz) und Probanden mit IGT (eingeschränkte Glukosetoleranz) bestand ein Unterschied in der Adiponektinplasmakonzentration ($p=0,024$) (siehe Tabelle 3.2). Da die Probanden mit IGT aber im Durchschnitt einen höheren Körperfettgehalt hatten ($33,4\% \pm 1,1\%$) als die Probanden mit NGT ($27,4\% \pm 0,4\%$) ($p<0,0001$) war dieser Unterschied nach Adjustierung der Werte für Geschlecht und Körperfettgehalt nicht mehr signifikant ($p=0,07$).

3.1.3 Familiäre Diabetesbelastung

Die Plasmaadiponektinkonzentration von Probanden mit und ohne Diabetes mellitus Typ2- Familienanamnese (siehe Tabelle 3.3) war nicht statistisch signifikant unterschiedlich ($p=0,27$).

3.1.4 Alter

Für das Alter ergab sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang mit der Plasmaadiponektinkonzentration ($p=0,83$).

	Frauen		Männer	
	r	p	r	p
Körpergewicht	-0,27	< 0,0001	-0,34	< 0,0001
BMI	-0,33	< 0,0001	-0,42	< 0,0001
WHR	-0,28	< 0,0001	-0,27	< 0,0001
Körperfettgehalt	-0,29	< 0,0001	-0,37	< 0,0001

Tabelle 3.4: Adiponektinplasmaspiegel und Adipositas

3.1.5 Adipositas

Zwischen Plasmaadiponektinspiegel und Körpergewicht, WHR und BMI bestand eine negative Korrelation (siehe Tabelle 3.4). Auch zwischen Adiponektinplasmaspiegel und dem Körperfettgehalt lag eine stark negative Korrelation vor. Trotzdem schwankten für einen gegebenen Körperfettgehalt die individuellen Plasmaadiponektinspiegel beträchtlich (siehe Abbildung 3.1).

3.2 Zusammenhang von Plasmaadiponektinspiegel und Parametern des Kohlenhydrat- und Lipidmetabolismus

3.2.1 Univariate Korrelationen

Die Plasmaadiponektinkonzentration war negativ korreliert mit Nüchternblutzucker, Blutzucker nach 120 min im OGTT, Blutzucker-AUC, Nüchterninsulin, Insulin nach 120 min im OGTT, Insulin-AUC, Konzentration von freien Fettsäuren zu Beginn des OGTT und nach 120 min, Freie-Fettsäuren-AUC, Gesamtcholesterin, Plasma-LDL-Cholesterin, Plasmatriglyceriden und HbA_{1c}. Eine positive Korrelation bestand zum Plasma-HDL-Cholesterin und zur Insulinsensitivität, gemessen als Matsuda-Index

im OGTT (ISI_{est}) und als Insulinsensitivitätsindex ISI im euglykämischen, hyperinsulinämischen Clamp. Tabelle 3.5 stellt nochmals eine Übersicht mit Korrelationskoeffizienten und p-Werten über die oben beschriebenen Daten dar. Es bestanden statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen Plasmaadiponektinkonzentration und Körpergewicht, BMI, Körperfettgehalt, Nüchternblutzucker, Blutzucker nach 120 min im OGTT, Blutzucker-AUC, Nüchterninsulin, Insulin nach 120 min im OGTT, Insulin-AUC, Freie Fettsäuren nach 120 min im OGTT, freie Fettsäuren-AUC, Triglyceriden, HbA_{1c}, HDL-Cholesterin und Insulinsensitivität (OGTT und Clamp) (siehe Tabelle 3.5).

	Frauen		Männer	
	r	p	r	p
Nüchternblutzucker	-0,18	0,0003	-0,17	0,009
Blutzucker nach 120 min im OGTT	-0,22	< 0,0001	-0,20	0,0028
Blutzucker-AUC	-0,24	< 0,0001	-0,27	< 0,0001
Nüchterninsulin	-0,35	< 0,0001	-0,33	< 0,0001
Insulin nach 120 min im OGTT	-0,32	< 0,0001	-0,29	< 0,0001
Insulin-AUC	-0,32	< 0,0001	-0,40	< 0,0001
Freie Fettsäuren nüchtern	-0,06	0,25	-0,08	0,23
Freie Fettsäuren nach 120 min im OGTT	-0,24	< 0,0001	-0,19	0,0038
Freie Fettsäuren-AUC	-0,23	< 0,0001	-0,23	0,0006
Triglyceride	-0,29	< 0,0001	-0,39	< 0,0001
Gesamt-Cholesterin	-0,002	0,97	-0,12	0,065
LDL-Cholesterin	-0,09	0,068	-0,09	0,17
HbA _{1c}	-0,13	0,0085	-0,09	0,17
HDL-Cholesterin	0,47	< 0,0001	0,44	< 0,0001
ISI_{est}	0,37	< 0,0001	0,41	< 0,0001
ISI	0,28	0,0015	0,42	< 0,0001

Tabelle 3.5: Univariate Korrelationen von Adiponektin und Plasmaparametern

3.2.2 Multivariate Korrelationen

Adiponektin und Insulinsensitivität im Kohlenhydratstoffwechsel

In einer multivariaten Regressionsanalyse war die Insulinsensitivität im OGTT bzw. Clamp unabhängig von den Covariaten Geschlecht und Körperfettgehalt positiv und statistisch signifikant mit dem Adiponektinplasmaspiegel korreliert ($r=0,25$, $p<0,0001$ im OGTT und $r=0,23$, $p=0,0002$ im Clamp). Dies ist graphisch in Abbildung 3.2 und Abbildung 3.3 dargestellt.

Adiponektin und Lipid- und Lipoproteinmetabolismus

Auch für Parameter des Lipid- und Lipoproteinmetabolismus (Freie Fettsäuren nach 120 min (FFA 120), Triglyceride, HDL-Cholesterin) bestand in der multivariaten Regressionsanalyse unabhängig von den Covariaten Geschlecht und Körperfettgehalt (%-Fett) ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit dem Adiponektinplasmaspiegel (siehe Tabelle 3.6). Auch nach zusätzlicher Adjustierung für die Covariate Insulinsensitivität im Kohlenhydratstoffwechsel blieb dieser statistisch signifikante Zusammenhang bestehen (siehe Tabelle 3.6 und Abbildungen 3.4, 3.5).

Auch für die FFA-AUC als insulinregulierten Parameter im Lipidmetabolismus zeigte sich in der multivariaten Regressionsanalyse ein statistisch signifikanter Zusammenhang zur Plasmaadiponektinkonzentration, unabhängig von Geschlecht, Körperfettgehalt und Insulin-AUC (siehe Tabelle 3.6 und Abbildung 3.6).

Adiponektin und Respiratorischer Quotient

Im Zeitverlauf des Clamps konnte eine Zunahme des RQ beobachtet werden. Zwischen Adiponektinplasmakonzentration und RQ im insulinstimulierten Zustand ($RQ_{Insulin}$) bestand eine positive Korrelation. Dieser Zusammenhang blieb in der multivariaten Korrelationsanalyse unabhängig von Geschlecht und Körperfettgehalt statistisch signifikant. Auch nach zusätzlicher Adjustierung für die Insulinsensitivität

im Kohlenhydratstoffwechsel und den basalen RQ (RQ_{basal}) blieb der Zusammenhang statistisch signifikant (siehe Tabelle 3.6 und Abbildung 3.7).

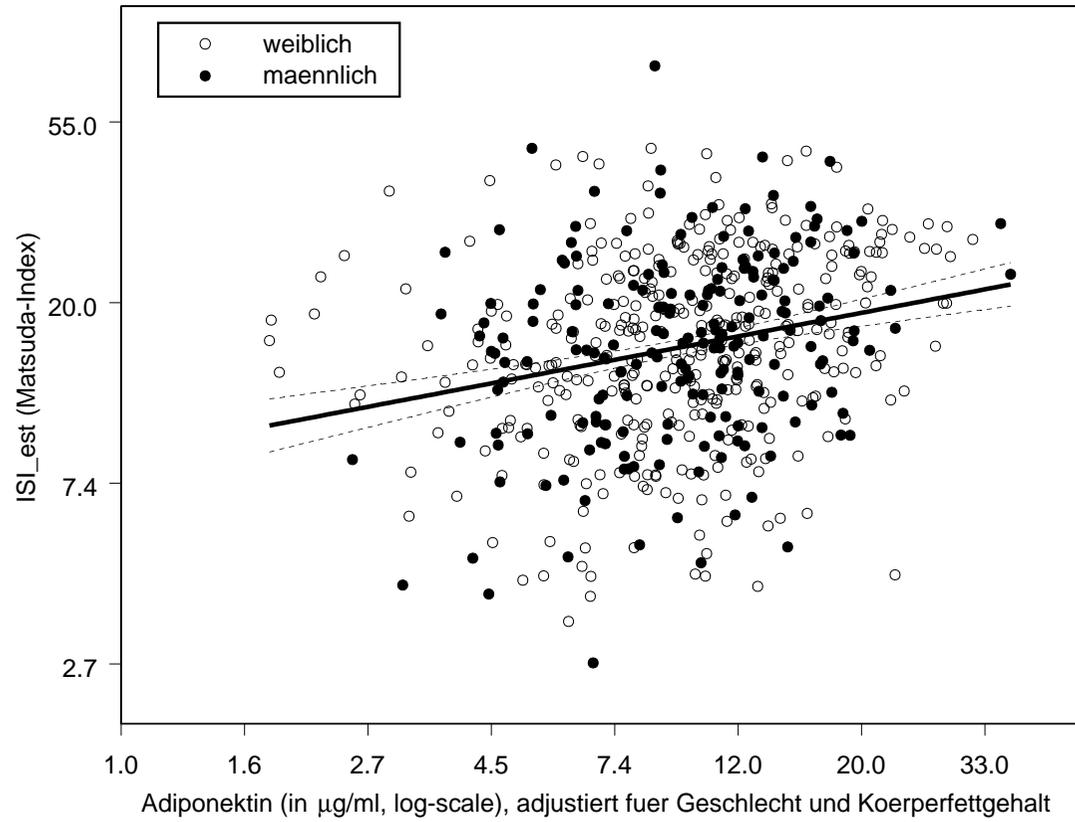


Abbildung 3.2: Adiponektin und Insulinsensitivität im OGTT; Regressionsgerade und 95%-Konfidenzintervall; $r=0,25$ und $p<0,0001$

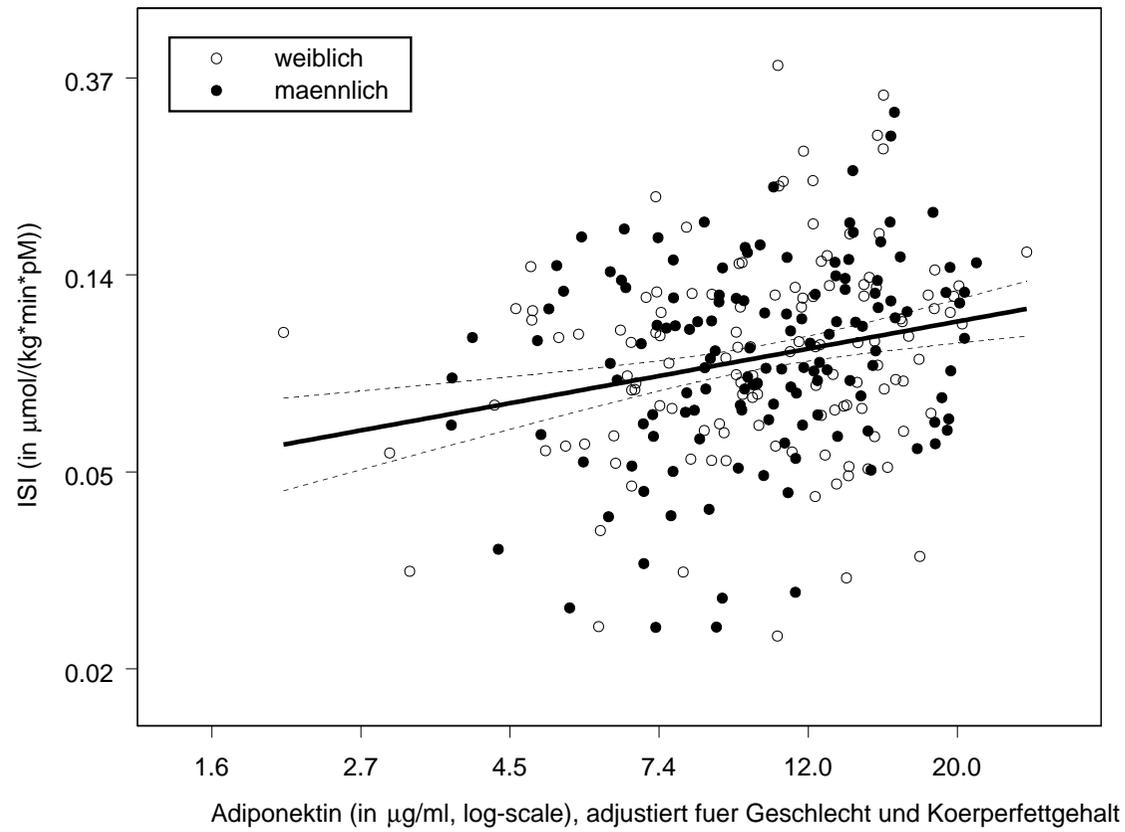


Abbildung 3.3: Adiponektin und Insulinsensitivität im Clamp; Regressionsgerade und 95%-Konfidenzintervall; $r=0,23$ und $p=0,0002$

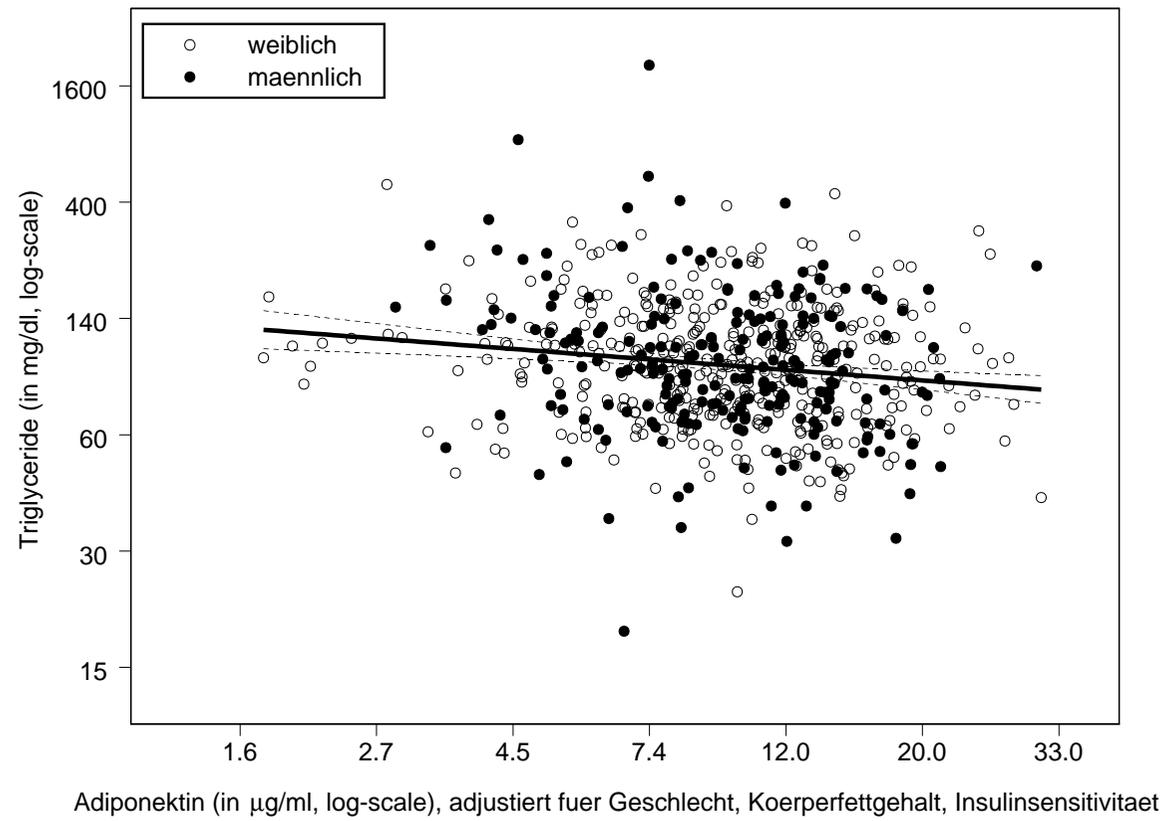


Abbildung 3.4: Adiponektin und Triglyceride; Regressionsgerade und 95%-Konfidenzintervall; $r=-0,15$ und $p=0,0002$

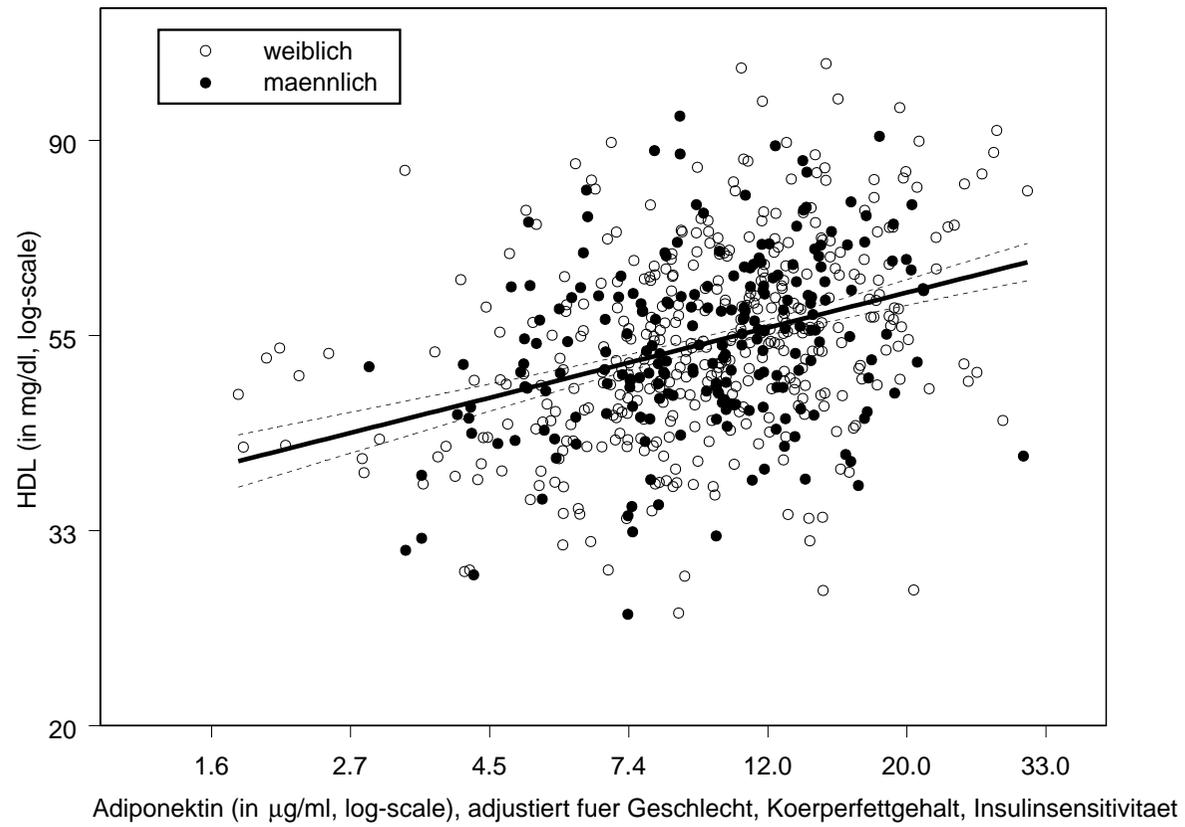


Abbildung 3.5: Adiponektin und HDL-Cholesterin; Regressionsgerade und 95%-Konfidenzintervall; $r=0,35$ und $p<0,0001$

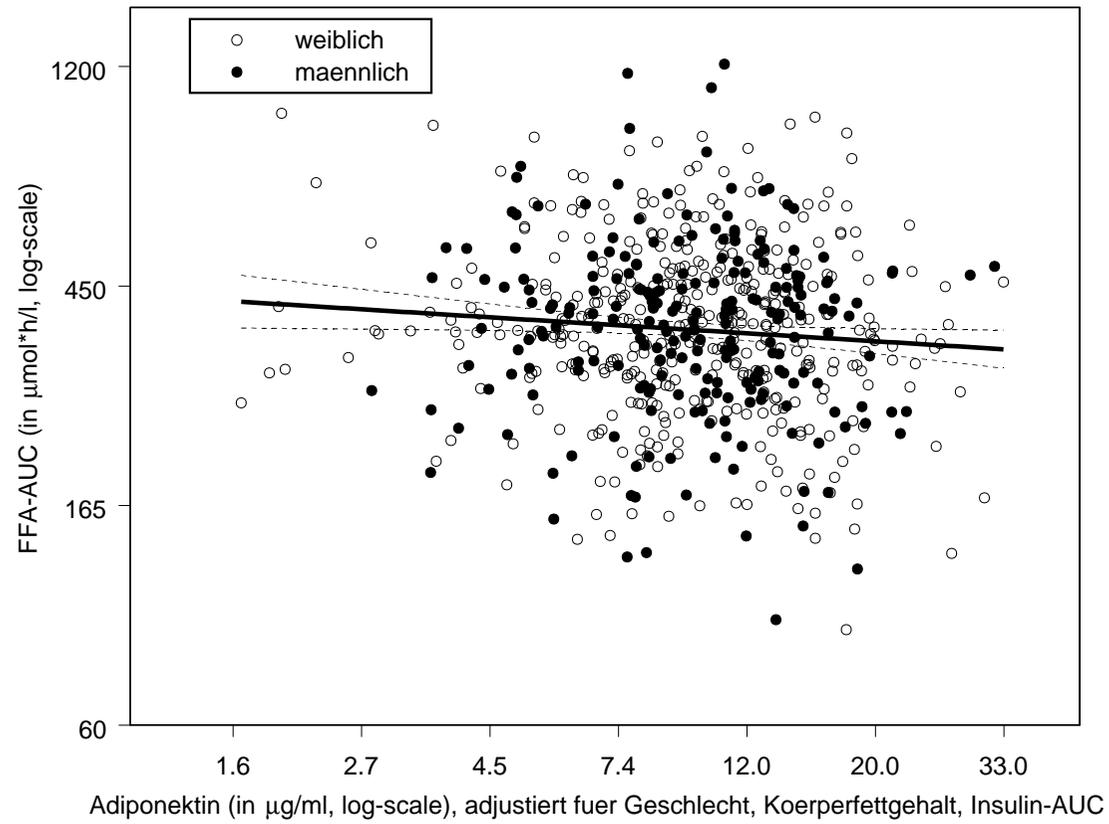


Abbildung 3.6: Adiponektin und FFA-AUC; Regressionsgerade und 95%-Konfidenzintervall; $r=-0,09$ und $p=0,0319$

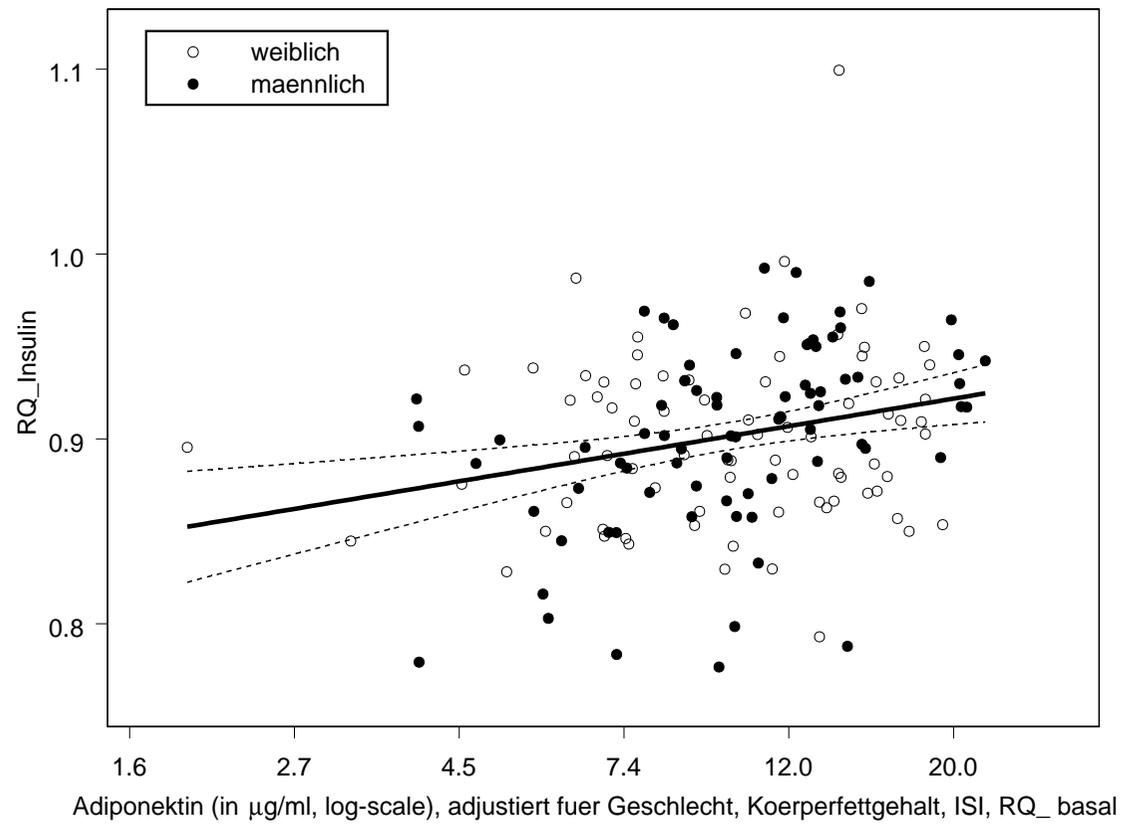


Abbildung 3.7: Adiponektin und $RQ_{Insulin}$; Regressionsgerade und 95%-Konfidenzintervall; $r=0,26$ und $p=0,0011$

Abhängige Variable	Unabhängige Variable	r	p
FFA 0	Adiponektin	-0,004	0,9183
	Adiponektin (adj. f. Geschlecht, %-Fett)	-0,006	0,8795
	Adiponektin (adj. f. Geschlecht, %-Fett, ISI_{est})	-0,027	0,4976
FFA 120	Adiponektin	-0,23	<0,0001
	Adiponektin (adj. f. Geschlecht, %-Fett)	-0,13	0,0009
	Adiponektin (adj. f. Geschlecht, %-Fett, ISI_{est})	-0,10	0,0114
FFA-AUC	Adiponektin	-0,19	<0,0001
	Adiponektin (adj. f. Geschlecht, %-Fett)	-0,13	0,0016
	Adiponektin (adj. f. Geschlecht, %-Fett, Ins.-AUC)	-0,09	0,0319
Triglyceride	Adiponektin	-0,35	<0,0001
	Adiponektin (adj. f. Geschlecht, %-Fett)	-0,23	<0,0001
	Adiponektin (adj. f. Geschlecht, %-Fett, ISI_{est})	-0,15	0,0002
LDL	Adiponektin	-0,12	0,0032
	Adiponektin (adj. f. Geschlecht, %-Fett)	-0,05	0,1863
	Adiponektin (adj. f. Geschlecht, %-Fett, ISI_{est})	-0,03	0,5047
HDL	Adiponektin	0,51	<0,0001
	Adiponektin (adj. f. Geschlecht, %-Fett)	0,40	<0,0001
	Adiponektin (adj. f. Geschlecht, %-Fett, ISI_{est})	0,35	<0,0001
$RQ_{Insulin}$	Adiponektin	0,36	<0,0001
	Adiponektin (adj. f. Geschlecht, %-Fett)	0,25	0,0012
	Adiponektin (adj. f. Geschlecht, %-Fett, ISI)	0,25	0,0018
	Adiponektin (adj. f. Geschlecht, %-Fett, ISI, RQ_{basal})	0,26	0,0011

Tabelle 3.6: Korrelationsanalyse zwischen Plasmaparametern des Lipid- und Lipoprotein-stoffwechsels, des Energiestoffwechsels und Adiponektin (adjustiert für verschiedene Parameter)

Kapitel 4

Diskussion

4.1 Plasmaadiponektinspiegel und anthropometrische Daten

Geschlecht Bei dem hier untersuchten Bevölkerungskollektiv hatten die Frauen einen statistisch signifikant höheren Plasmaadiponektinspiegel als die Männer. Dieser Zusammenhang ist schon für andere Bevölkerungskollektive beschrieben worden [1, 4, 71]. Möglicherweise kommt der Unterschied durch den Einfluß von Geschlechtshormonen zustande. Im Tierversuch kam es bei neonataler Kastration von männlichen Mäusen zu einer Erhöhung des Adiponektinplasmaspiegels, bei erwachsenen Mäusen blieb dieser Effekt aus. Paradoxerweise führte Ovariectomie bei weiblichen erwachsenen Mäusen ebenfalls zu einem Anstieg des Adiponektinplasmaspiegels, Verabreichung von Östrogen zu einem Abfall. Es könnte also sein, daß in der Neonatalperiode je nach Testosteronspiegel eine männliche oder eine weibliche Differenzierung des Fettgewebes stattfindet, und somit der basale Adiponektinplasmaspiegel festgelegt wird. Dem Östrogenspiegel beim Erwachsenen würde dann nur eine modulierende Funktion zukommen [9]. Folglich könnte bei Adipositas der durch gesteigerte Fettmasse und Aromataseaktivität bedingte erhöhte Spiegel von nicht-ovariellen Östrogenen mitverantwortlich für die Abnahme des Adiponektinplasmaspiegels sein.

Adipositas Körpergewicht, BMI, WHR und Körperfettgehalt zeigten eine signifikante negative Korrelation mit dem Plasmaadiponektinspiegel. Dieser Zusammenhang deckt sich mit der Feststellung, daß die Expression von Adiponektin-mRNA im Fettgewebe von übergewichtigen Mäusen und Menschen im Vergleich zu normalgewichtigen Proben um 50%-80% reduziert ist [23]. Bekannt ist außerdem, daß nach Gewichtsverlust, entweder durch Kalorienrestriktion [21] oder durch operative Magenverkleinerung [71], die Adiponektinplasmaspiegel wieder ansteigen. Klar ist aber noch nicht, ob die Höhe des Adiponektinplasmaspiegels Folge oder Ursache von Adipositas ist.

4.2 Interindividuelle Variabilität der Adiponektinplasmakonzentration

Für den Adiponektinplasmaspiegel lag für beide Geschlechter bei gegebenem Körperfettgehalt eine hohe interindividuelle Variabilität vor (siehe Abbildung 3.1). Es muß also neben Geschlecht und Körperfettgehalt noch weitere Faktoren geben, die den Plasmaadiponektinspiegel beeinflussen. Da verschiedene Mutationen im Adiponektingen (Chromosom 3q27) mit Erscheinungen wie Hypertonie, Hyperlipidämie und Typ 2 Diabetes assoziiert sind [28], wird diskutiert, ob Variationen im Adiponektingen zu individuell verschiedenen Plasmaadiponektinspiegeln führen könnten oder die endogene Wirkung des Proteins beeinträchtigen [10, 65]. Zweitens könnte eine individuell unterschiedliche Modulation der Adiponektinexpression oder Adiponektinsekretion durch verschiedene Faktoren stattfinden. Es wurde beispielsweise gezeigt, daß die Adiponektingentranskription durch Glukokortikoide, $\text{TNF}\alpha$ und cAMP abnimmt und durch Ionomycin zunimmt [12, 16, 27]. Auch durch Verabreichung von Thiazolidindionen (=TZD, siehe Abschnitt 4.4) ließ sich *in vitro* und *in vivo* eine Zunahme der Adiponektingentranskription und der Adiponektinsekretion herbeiführen [33]. Somit würden auch Substanzen, die die Expression und Sekretion dieser modulierenden Faktoren verändern, zu einer Beeinflussung des Adiponektinplasmaspiegels

führen. Dies wäre ein Ansatzpunkt für die Entwicklung neuer Medikamente, die über Erhöhung des Adiponektinplasmaspiegels die Insulinsensitivität verbessern.

4.3 Plasmaadiponektinspiegel und Stoffwechsel

4.3.1 Adiponektin und Insulinsensitivität im Kohlenhydratstoffwechsel

Plasmaadiponektinspiegel und Insulinsensitivität im Kohlenhydratstoffwechsel (ISI oder ISI_{est}) waren positiv miteinander korreliert. Dieser Zusammenhang wurde auch schon in Tierstudien untersucht: Studien an Rhesusaffen [22] haben gezeigt, daß die Plasmaadiponektinspiegel parallel mit Entstehung von Insulinresistenz beim Typ 2 Diabetes sinken und sogar schon vor der klinischen Manifestation des Diabetes erniedrigt sind.

Plasmaadiponektinspiegel und Insulinsensitivität im Kohlenhydratstoffwechsel waren unabhängig von Parametern der Adipositas stark miteinander korreliert. Dieses Ergebnis deckt sich mit Untersuchungen an Pima Indianern [34] und erweitert die Erkenntnisse auf ein Kollektiv aus der deutschen Bevölkerung. Auch mit den Ergebnissen von zwei Tierstudien, bei denen die eine an Mausmodellen für Lipoatrophie, Übergewicht und Typ 2 Diabetes zeigt, daß die Verabreichung von rekombinatem Adiponektin zu einer Erhöhung der Insulinsensitivität führt [70], und die andere eine verminderte Insulinsensitivität bei Adiponektin-knockout-Mäusen nachweist [29], deckt sich dieses Ergebnis. Es ist wahrscheinlich, daß es einen unabhängigen globalen Effekt von Adiponektin auf die Insulinsensitivität im Organismus gibt. Die Wirkung von Adiponektin auf insulinvermittelte Vorgänge soll im folgenden an zwei insulin sensitiven Organen beschrieben werden.

Wirkungen von Adiponektin an der Leber

Von den vielen durch Insulin vermittelten Reaktionen des Kohlenhydratmetabolismus ist für die insulinvermittelte Hemmung der Glukoneogenese der Zusammenhang zur Adiponektinplasmakonzentration näher untersucht worden [7]. Bei euglykämischen Clamp-Untersuchungen an Ratten konnte man nach Adiponektin-Verabreichung in den Hepatozyten eine verminderte Expression von Enzymen der hepatischen Glukoneogenese (Phosphoenolpyruvatcarboxykinase und Glukose-6- Phosphatase) feststellen. Der die Glukoneogenese hemmende Effekt des Insulins, der sich schon unter Clamp-Bedingungen ohne Adiponektinverabreichung einstellt, war nach Adiponektinverabreichung noch höher. Dies ist ein Hinweis darauf, daß unter hohen Adiponektinplasmaspiegeln insulinvermittelte Reaktionen verstärkt ablaufen.

Wirkungen von Adiponektin am Muskel

Auch die Adiponektinwirkung am Muskel ist näher untersucht worden:

Durch Insulinbindung wird der Insulinrezeptor über Autophosphorylierung aktiviert und kann seinerseits Insulinrezeptorsubstrate (=IRS) phosphorylieren. Durch Bindung an die IRS werden Enzyme aktiviert [52].

Man hat festgestellt, daß ein Zusammenhang zwischen Adiponektin und der Phosphorylierung des Insulinrezeptors bei Muskelzellen besteht. Dabei sind niedrige Adiponektinplasmakonzentrationen mit einer hohen basalen Phosphorylierung des Insulinrezeptors und gleichzeitig mit einer niedrigen insulinstimulierten Phosphorylierung desselben verknüpft. Beides ist verbunden mit Insulinresistenz [62]. Diese Feststellungen geben einen Hinweis darauf, wie auf zellulärer Ebene die Regulierung insulinvermittelter Reaktionen durch Adiponektin ablaufen könnte.

4.3.2 Adiponektin und Insulinsensitivität im Fettstoffwechsel

Lipoproteinmetabolismus

Für HDL-Cholesterin und Triglyceride bestand ein von den Covariaten Geschlecht und Körperfettgehalt unabhängiger Zusammenhang mit dem Plasmaadiponektinspiegel. Diese Feststellung deckt sich mit den Ergebnissen einer Untersuchung, bei der ein von Parametern der Adipositas unabhängiger Zusammenhang zwischen Adiponektinplasmakonzentration und HDL-Cholesterin bzw. Triglyceriden an einem weiblichen japanischen Bevölkerungskollektiv festgestellt wurde [42]. In der Tübinger Familienstudie wurde die Untersuchung dieses Zusammenhanges noch durch zusätzliche Adjustierung für die Insulinsensitivität im Kohlenhydratstoffwechsel erweitert. Auch nach Adjustierung für die Insulinsensitivität im Kohlenhydratstoffwechsel blieb der Zusammenhang zwischen Plasmaadiponektinkonzentration und HDL-Cholesterin bzw. Triglyceriden statistisch signifikant. Das heißt, bei gegebenem Geschlecht, Körperfettgehalt und insulinvermittelter Glukoseutilisation waren hohe Plasmaadiponektinspiegel mit einem hohen HDL-Cholesterin-Plasmagehalt und einer niedrigen Triglyceridplasmakonzentration verbunden. Daraus folgt, daß Adiponektin zum einen völlig unabhängig mit dem Lipidmetabolismus interagieren könnte. Die zweite Möglichkeit wäre ein vom Glukosestoffwechsel unabhängiger insulinsensitivierender Effekt auf insulinvermittelte Reaktionen im Lipoproteinmetabolismus. Betroffen könnten die unten aufgeführten Reaktionen sein, die zu erhöhten HDL-Cholesterin-Plasmaspiegeln und erniedrigten Triglyceridspiegeln führen:

Triglyceride

- Die hepatische Synthese und Sekretion von Apolipoprotein B [38, 56] sowie die Assemblierung von Apolipoprotein B mit den Triglyceriden zu VLDL (=very low density lipoproteins) [6] wird durch Insulin inhibiert. Somit werden postprandial weniger VLDL aus der Leber in die Blutbahn abgegeben. Die Folge

ist, daß weniger hepatische Triglyceride mit über den Intestinaltrakt resorbierten Triglyceriden konkurrieren, was die Clearance der intestinalen Triglyceride aus dem Plasma erleichtert [37, 51].

- Insulin fördert die Lipoproteinlipaseaktivität. Dies führt zu einer vermehrten Aufspaltung der zirkulierenden Triglycerid-Lipoprotein-Komplexe und Aufnahme ihrer Komponenten in die Adipozyten. Somit wird die Plasmaclearance von Chylomikronen und VLDL gefördert.
- Insulin hemmt durch Verminderung der Lipaseaktivität im Fettgewebe die Lipolyse. Dadurch werden geringere Mengen von freien Fettsäuren abgegeben. Somit stehen für die hepatische Triglyceridsynthese weniger Substrate zur Verfügung. Dies trägt zu einem triglyceridsenkenden Effekt bei [31].

HDL-Cholesterin

- Insulin aktiviert die LCAT (=Lecithin-Cholesterin-Acyl-Transferase). Dadurch wird vom Gewebe aufgenommenes Cholesterin im Inneren des HDL-Partikels verestert. Mit dem Wachsen des HDL-Partikels steigt der HDL-Cholesterin-Plasmaspiegel.
- Insulin reduziert die Aktivität von CETP (=Cholesterol Ester Transfer Protein) und PLTP (=Phospholipid Transfer Protein). Die Abgabe von Cholesterinestern aus HDL an andere Lipoproteine und die folglich e Verkleinerung der HDL-Partikel und Senkung ihres Plasmaspiegels wird somit gehemmt.
- Drittens hat Insulin einen Einfluss auf die hepatische Lipase. Ob dieser jedoch aktivierender [55] oder hemmender Natur ist [3], wird bisher noch kontrovers diskutiert. Für den HDL-Cholesterin-Plasmaspiegel scheint außerdem das Verhältnis von Lipoproteinlipaseaktivität (LPL) zu Hepatischer-Lipase-Aktivität (HL) wichtig zu sein. Niedrige HDL-Cholesterin-Plasmaspiegel werden mit einem erniedrigten Verhältnis von LPL:HL in Verbindung gebracht [66].

Lipidmetabolismus

Auch für die Plasmakonzentration von freien Fettsäuren (FFA) am Ende des OGTT bestand ein statistisch signifikanter Zusammenhang zum Adiponektinplasmaspiegel. Hohe Adiponektinplasmakonzentrationen waren mit niedrigen FFA-Spiegeln am Ende des OGTT verknüpft. Dies deckt sich mit Untersuchungen von *Fruebis et. al.* [15], bei denen man feststellte, daß sich durch Verabreichung der globulären Komponente von Acrp30 (gAcrp30) erhöhte Plasmaspiegel von freien Fettsäuren erniedrigen lassen. Dieser Effekt wurde auf eine erhöhte β -Oxidation von Fettsäuren in der Muskelzelle zurückgeführt. Auch in Untersuchungen von *Yamauchi et. al.* [70] konnte aufgezeigt werden, daß Adiponektin die Expression von Enzymen, die in die β -Oxidation involviert sind, sowie die Expression von Acyl-CoA-Oxidase erhöht.

Diese Studien erweiternd wurde in der Tübinger Familienstudie in einer multivariaten Regressionsanalyse für Geschlecht, Körperfettgehalt und Insulinsensitivität im Kohlenhydratstoffwechsel adjustiert, mit dem Ergebnis, daß die negative Korrelation von FFA und Adiponektin statistisch signifikant blieb. Da der Plasmaspiegel der freien Fettsäuren vor allem durch die insulinvermittelte Regulierung der Lipolyseaktivität des Fettgewebes gesteuert wird (Insulin hemmt die Lipolyseaktivität des Fettgewebes und senkt so den Gehalt an FFA in der Blutbahn [46]), liegt es nahe, auch hier einen insulinsensitivitätssteigernden Effekt von Adiponektin zu vermuten. Zweitens wäre ebenfalls ein direkter Effekt von Adiponektin auf den Stoffwechsel der freien Fettsäuren möglich. Adiponektin könnte beispielsweise direkt die FFA-Aufnahme der Leber erhöhen.

4.3.3 Adiponektin und Insulinsensitivität im Energiestoffwechsel

Zwischen dem RQ im insulinstimulierten Zustand und dem Adiponektinplasmaspiegel bestand eine von der Insulinsensitivität bei der Glukoseverstoffwechslung unabhängige positive Korrelation. Mit steigender Adiponektinplasmakonzentration

verschob sich das Substratgleichgewicht also immer mehr auf die Seite der Kohlenhydrate. Es wurden bei hohem Adiponektinplasmaspiegel auf Kosten der Fettverbrennung mehr Kohlenhydrate verbrannt.

4.4 Adiponektinplasmaspiegel und protektive Wirkung auf kardiovaskuläre Erkrankungen

Zusätzlich zur Verbesserung der Stoffwechsellage hat Adiponektin protektive Wirkung auf die Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen. Es ist bekannt, daß Menschen mit Erkrankungen der Herzkranzgefäße einen niedrigeren Plasmaadiponektinpiegel haben, als gesunde Vergleichspersonen [21, 48]. Die gefäßprotektive Wirkung von Adiponektin entfaltet sich über verschiedene Mechanismen:

Endothel Zum einen hemmt Adiponektin über Proteinkinase A-abhängige Stabilisierung von I κ B (=inhibitorischer Faktor κ B) TNF α -vermittelte proinflammatorische Effekte am Gefäßendothel [50] und vermindert so die Expression von Adhäsionsmolekülen wie ICAM-1, VCAM-1 und E-Selectin. Zweitens zeigt Adiponektin inhibitorische Effekte auf von Wachstumsfaktoren induzierte Proliferation von glatten Muskelzellen im Gefäß [43].

Inflammatorische Reaktion Durch Inhibition der Expression von Scavenger-Rezeptoren der Klasse A durch Adiponektin kommt es zu einer verminderten Aufnahme von LDL-Cholesterin in Makrophagen und folglich zu einer Verminderung der Schaumzellbildung [49]. Zusätzlich wird die Phagozytoseaktivität und die TNF α -Produktion von Makrophagen vermindert [74].

Metabolische Einflüsse Adiponektin beeinflusst das Lipidprofil des Plasmas durch Senkung des Triglyceridspiegels und Erhöhung des HDL- Cholesterin- Plasmaspiegels günstig und entfaltet so ebenfalls protektive Wirkung auf das Gefäßendothel.

Hinzu kommt, daß man weiß, daß Insulin ebenfalls protektive Effekte auf das Gefäßendothel und antiaggregatorische Wirkung auf die Thrombozyten entfaltet. Insulin stimuliert die zur Vasodilatation führende NO-Freisetzung aus Endothelzellen [73, 76] und vermindert die zur Vasokonstriktion und Plättchenaggregation führende Calciumfreisetzung aus intrazellulären endothelialen und thrombozytären Speichern [67]. Auch hier könnte eine insulinsensitivierende Wirkung von Adiponektin eine Rolle spielen und zur gefäßprotektiven Wirkung beitragen.

Adiponektin und PPAR γ -Agonisten

Thiazolidindione (TZD) wie Rosiglitazon und Pioglitazon werden seit einiger Zeit mit gutem Erfolg zur Behandlung des Typ 2 Diabetes eingesetzt.

- TZD sind Agonisten des nuklearen Hormonrezeptors PPAR γ (=peroxisome proliferator activated rezeptor γ), der die Promotoren verschiedener Gene reguliert. TZD führen in vitro und in vivo zu einer Erhöhung der Adiponektin-mRNA, bzw. der Adiponektinplasmakonzentration [36]. Dieser Effekt kommt durch eine vermehrte Expression des Adiponektingens, vermittelt über eine Aktivierung des Adiponektinpromotors durch PPAR γ , zustande [33]. Im Gegensatz dazu kommt es bei Personen mit Mutationen im PPAR γ -Gen zu erniedrigten Adiponektinspiegeln [8]. Folglich läßt sich die Hypothese aufstellen, daß je nach PPAR γ -Aktivierung der Adiponektinplasmaspiegel moduliert wird.
- TZD erhöhen die Insulinsensitivität im Organismus. Dies ist unter anderem im Fettgewebe an einer erhöhten Aktivität der Lipoproteinlipase [30] und einer vermehrten GLUT4-Expression [69, 75] nachzuweisen. Außerdem stimuliert eine TZD-Behandlung die Differenzierung von Adipozyten. Dadurch entstehen viele, aber kleine Adipozyten, denen eine höhere Sensitivität für Insulin zugeschrieben wird [61]. Hinzu kommt noch, daß TZD die TNF α -Expression

im Fettgewebe erniedrigen, was zu einer geringeren Beeinflussung der Insulinsignalkaskade durch $\text{TNF}\alpha$ führt [18].

Betrachtet man nun diese Zusammenhänge, so könnte Adiponektin der Faktor sein, der die insulinsensitivitätssteigernden Effekte der zur Behandlung von Typ 2 Diabetikern eingesetzten TZD vermittelt.

4.5 Schlußfolgerungen und Ausblick

Sowohl im Kohlenhydratstoffwechsel als auch im Lipidstoffwechsel und Energiestoffwechsel führt eine hohe Plasmaadiponektinkonzentration zu Veränderungen verschiedener Plasmaparameter, die in allen Fällen mit einer Erhöhung der Insulinsensitivität erklärt werden können. Daraus läßt sich folgern, daß Adiponektin stoffwechselunspezifisch global die Insulinsensitivität des Organismus erhöht. Denkbar wären Modulationen an den Rezeptoren insulinsensitiver Organe, die an allen betroffenen Organen gleichermaßen die Insulinsignalkaskade beeinflussen. Auch die Tatsache, daß in verschiedenen Organen (Leber, Muskel (siehe Kapitel 4.3.1)) nachgewiesenermaßen Veränderungen durch Adiponektin hervorgerufen werden, spricht für einen unspezifischen, alle insulinregulierten Vorgänge und Organe des Organismus betreffenden Effekt von Adiponektin.

Der Plasmaadiponektinspiegel ist keine feste, nur vom Körperfettgehalt oder Geschlecht abhängige Größe, sondern ist bei gegebenem Geschlecht und Körperfettgehalt individuell unterschiedlich. Da es bisher noch keine eindeutigen Hinweise für häufig vorkommende Mutationen im Adiponektin selbst gibt [10, 65], die diesen Unterschied verursachen könnten, scheint es, vor allem angesichts der steigenden Inzidenz durch Übergewicht und Insulinresistenz bedingter Erkrankungen in den Industrieländern, lohnend, nach Faktoren zu suchen, die den Plasmaadiponektinspiegel und folglich die Insulinsensitivität verändern können. Bekannt ist schon, daß $\text{PPAR}\gamma$ -Agonisten den Adiponektinplasmaspiegel modulieren und über Erhöhung

des Adiponektinplasmaspiegels den insulinsensitivierenden Effekt der TZD vermitteln. Ziel ist nicht nur, weitere Modulatoren des Plasmaadiponektinspiegels zu finden, sondern auch deren Gene und die Regulation ihrer Expression und Sekretion zu erforschen. Dies könnte die Basis für die Entwicklung neuer Medikamente zur Behandlung von Insulinresistenz sein, die die Insulinsensitivität über Erhöhung des Adiponektinplasmaspiegels verbessern.

Da die Insulinsensitivität im Kohlenhydratstoffwechsel und der Plasmaadiponektinspiegel eng miteinander korrelieren, könnte der Plasmaadiponektinspiegel zusätzlich ein unabhängiger Marker für die Insulinsensitivität des Organismus sein. So wäre es möglich, über Adiponektinplasmaspiegelbestimmungen schon früh eine beginnende Insulinresistenz zu erkennen und ihr so früh wie möglich entgegenzuwirken, um kardiovaskuläre und metabolische Komplikationen zu verhindern.

Kapitel 5

Zusammenfassung

Seit einigen Jahren ist bekannt, daß das Fettgewebe nicht nur eine bloße Energiespeicherfunktion hat, sondern gleichzeitig mit der Sekretion von Fettgewebshormonen, den Adipozytokinen, eine zusätzliche endokrine Rolle einnimmt. Neben Leptin, $\text{TNF}\alpha$, PAI-1, Resistin und Plasma Acylation Stimulating Protein (ASP) wurde erst vor kurzem das Adiponektin entdeckt. Bisherige Studienergebnisse haben gezeigt, daß es einen positiven Effekt von Adiponektin auf die Insulinsensitivität im Kohlenhydratstoffwechsel gibt.

Auf diese Ergebnisse aufbauend soll in der Tübinger Familienstudie untersucht werden, ob dieser Effekt unabhängig von anderen Parametern ist, die die Insulinsensitivität ebenfalls beeinflussen können, wie Adipositas und Körperfettgehalt. Außerdem soll die Wirkung von Adiponektin auf die Insulinsensitivität im Lipidstoffwechsel untersucht werden.

Hierfür wurde ein Kollektiv von 636 Probanden untersucht. Die insulinvermittelte Glukoseverstoffwechslung wurde in einem oralen Glukosetoleranztest oder einem euglykämischen, hyperinsulinämischen Clamp untersucht. Als insulinbeeinflusste Parameter für den Fettstoffwechsel wurden im Probandenplasma der Plasmagehalt an freien Fettsäuren, Triglyceriden und HDL bestimmt. Dazu wurde jeweils die Adiponektinplasmakonzentration gemessen. Ebenso wurde für jeden Probanden der

Körperfettgehalt, BMI und WHR bestimmt.

Wie erwartet ergab sich eine positive Korrelation für Adiponektinplasmagehalt und die Insulinsensitivität im Glukosestoffwechsel (OGTT: $r=0,37$; $p<0,0001$ (Frauen) und $r=0,41$; $p<0,0001$ (Männer); Clamp: $r=0,28$; $p=0,0015$ (Frauen) und $r=0,42$; $p<0,0001$ (Männer)). Nach Adjustierung für Geschlecht und Körperfettgehalt blieb die Korrelation zwischen Adiponektin und Insulinsensitivität im Glukosestoffwechsel signifikant (OGTT: $r=0,25$; $p<0,0001$; Clamp: $r=0,23$; $p=0,0002$).

Ebenso bestand auch ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Plasmaadiponektin und Parametern für die Insulinsensitivität im Lipidstoffwechsel, wie die insulinvermittelte Senkung des FFA- und Triglyceridplasmagehaltes und der HDL-Cholesterinplasmaspiegel (FFA 120: $r=-0,23$; $p<0,0001$; Triglyceride: $r=-0,35$; $p<0,0001$; HDL: $r=0,51$; $p<0,0001$). Auch hier blieb nach Adjustierung für Geschlecht und Körperfettgehalt die Korrelation signifikant (FFA 120: $r=-0,13$; $p=0,0009$; Triglyceride: $r=-0,23$; $p<0,0001$; HDL: $r=0,40$; $p<0,0001$). Die Signifikanz bestand sogar nach zusätzlicher Adjustierung für die Insulinsensitivität im Kohlenhydratstoffwechsel (FFA 120: $r=-0,10$; $p=0,0114$; Triglyceride: $r=-0,15$; $p=0,0002$; HDL: $r=0,35$; $p<0,0001$).

Die unabhängigen Korrelationen passen zur Verbesserung der Insulinsensitivität durch Adiponektin, sowohl im Kohlenhydratstoffwechsel als auch im Fettstoffwechsel und wahrscheinlich global im gesamten Organismus, und zwar unabhängig von weiteren Einflußgrößen wie Adipositas und Körperfettgehalt. Wahrscheinlich geschieht dies durch stoffwechsel-unspezifische Reaktionen von Adiponektin weit oben in der Insulin-Signalkaskade, bzw. am Insulinrezeptor, noch bevor für jeden Metabolismus spezifische Stoffwechsel-Schlüsselenzyme aktiviert werden.

Von Bedeutung könnten diese Erkenntnisse für die Entwicklung neuer Medikamente gegen den mit Insulinresistenz verknüpften Typ 2 Diabetes sein.

Anhang A

Berechnungsformeln

A.1 BMI

$$\text{body - mass - index}(BMI) = \frac{KG}{KL^2},$$

wobei KG=Körpergewicht in kg und KL=Körperlänge in m.

Der Normwert für den BMI beträgt bei Männern 20-25 kg/m² und bei Frauen 19-24 kg/m².

A.2 WHR

$$\text{waist - to - hip - ratio}(WHR) = \frac{BU}{HU},$$

wobei BU=Bauchumfang in cm und HU=Hüftumfang in cm.

Der Normwert für die WHR beträgt bei Männern <1,0 und bei Frauen <0,85.

Anhang B

Abkürzungsverzeichnis

%-Fett	=	Körperfettgehalt
Acrp30	=	adipocyte-related protein of 30 kDa
apM1	=	adipose most abundant gene transcript 1
Apo	=	Apolipoprotein
ASP	=	Acylation Stimulating Protein
AUC	=	Area Under the Curve
BMI	=	Body-Mass-Index (siehe Abschnitt A)
cAMP	=	cyclisches Adenosin-Mono-Phosphat
CETP	=	Cholesterol-Ester Transfer Protein
FFA	=	free fatty acids = freie Fettsäuren
FFA 120	=	freie Fettsäuren nach 120 min
GBP28	=	Gelatine-Binding Protein 28
GIR	=	Glukose-Infusions-Rate
GLUT	=	Glukose-Transport-Protein
HDL	=	High Density Lipoprotein
HL	=	Hepatische Lipase
ICAM	=	Intra-Cellular Adhesion Molecule

IGT	=	Impaired Glucose Tolerance
I κ B	=	inhibitorischer Faktor κ B
IRS	=	Insulin-Rezeptor-Substrat
ISI	=	Insulin-Sensitivitäts-Index (Clamp)
ISI _{est}	=	Insulinsensitivität geschätzt aus OGTT nach Matsuda
LCAT	=	Lecithin-Cholesterin-Acyl-Transferase
LDL	=	Low-Density Lipoprotein
LPL	=	Lipo-Protein-Lipase
LPS	=	Lipo-Poly-Saccharid
M	=	Mittelwert
NF κ B	=	nuklearer Transkriptionsfaktor κ B
NGT	=	Normal Glucose Tolerance
OGTT	=	Oraler Glukose-Toleranz-Test
p	=	p-Wert
PAI	=	Plasminogen-Aktivator-Inhibitor
PI-3-K	=	Phospho-Inositol-3-Kinase
PLTP	=	Phospho-Lipid Transfer Protein
PPAR γ	=	Peroxisome Proliferator Activated Protein
r	=	Korrelationskoeffizient
RQ	=	Respiratorischer Quotient
RQ _{basal}	=	RQ nüchtern
RQ _{Insulin}	=	RQ im insulinstimulierten Zustand
SEM	=	Standard Error of the Mean
SNP	=	Single Nucleotide Polymorphism
TNF α	=	Tumor-Nekrose-Faktor α
TÜF	=	Tübinger Familienstudie
TZD	=	Thiazolidindione
VCAM	=	Vascular Cell Adhesion Molecule
VLDL	=	Very Low Density Lipoprotein
WHR	=	Waist-to-Hip-Ratio (siehe Abschnitt A)

Anhang C

Verwendete Modelle

Im folgenden werden die Ergebnisse multivariater Regressionsanalysen für die verwendeten Modelle tabellarisch aufgeführt. Es steht Estimate für die jeweiligen geschätzten Regressionskoeffizienten, bzw. Regressionskonstanten, SE für die Standardabweichung und p für den p-Wert.

unabhängige Variable	Estimate	SE	p
Geschlecht	0,13	0,03	<0,0001
Plasmaadiponektin ($\mu\text{g}/\text{ml}$, log)	0,27	0,04	<0,0001
Körperfettgehalt (% , log)	-1,04	0,06	<0,0001
Regressionskonstante	5,54	0,25	< 0,0001

Tabelle C.1: Modell einer multivariaten Regressionsanalyse mit der Insulinsensitivität im OGTT (log) als abhängige Variable; N=636

unabhängige Variable	Estimate	SE	p
Geschlecht	0,10	0,04	0,0154
Plasmaadiponektin ($\mu\text{g}/\text{ml}$, log)	0,28	0,07	0,0002
Körperfettgehalt (% , log)	-1,01	0,10	<0,0001
Regressionskonstante	0,05	0,39	0,8917

Tabelle C.2: Modell einer multivariaten Regressionsanalyse mit der Insulinsensitivität (log) im Clamp als abhängige Variable; N=636

unabhängige Variable	Estimate	SE	p
Geschlecht	-0,22	0,05	<0,0001
Plasmaadiponektin ($\mu\text{g}/\text{ml}$, log)	-0,25	0,08	0,0009
Körperfettgehalt (% , log)	0,81	0,12	<0,0001
Regressionskonstante	1,98	0,46	<0,0001
Geschlecht	-0,20	0,05	<0,0001
Plasmaadiponektin ($\mu\text{g}/\text{ml}$, log)	-0,20	0,08	0,0116
Körperfettgehalt (% , log)	0,61	0,14	<0,0001
Insulinsensitivität OGTT (log)	-0,18	0,07	0,0113
Regressionskonstante	2,99	0,61	<0,0001

Tabelle C.3: Modell einer multivariaten Regressionsanalyse mit Plasma-FFA nach 120 min (log) als abhängige Variable; N=636

unabhängige Variable	Estimate	SE	p
Geschlecht	-0,04	0,01	<0,0001
Plasmaadiponektin ($\mu\text{g}/\text{ml}$, log)	-0,06	0,01	<0,0001
Körperfettgehalt (% , log)	0,11	0,02	<0,0001
Regressionskonstante	1,30	0,06	<0,0001
Geschlecht	-0,03	0,01	<0,0001
Plasmaadiponektin ($\mu\text{g}/\text{ml}$, log)	-0,04	0,01	0,0002
Körperfettgehalt (% , log)	0,02	0,02	0,1514
Insulinsensitivität OGTT (log)	-0,08	0,01	<0,0001
Regressionskonstante	1,76	0,07	<0,0001

Tabelle C.4: Modell einer multivariaten Regressionsanalyse mit Plasmatriglyceriden (log) als abhängige Variable; N=636

unabhängige Variable	Estimate	SE	p
Geschlecht	0,10	0,01	<0,0001
Plasmaadiponektin ($\mu\text{g}/\text{ml}$, log)	0,20	0,02	<0,0001
Körperfettgehalt (% , log)	-0,22	0,03	<0,0001
Regressionskonstante	4,21	0,12	<0,0001
Geschlecht	0,09	0,01	<0,0001
Plasmaadiponektin ($\mu\text{g}/\text{ml}$, log)	0,18	0,02	<0,0001
Körperfettgehalt (% , log)	-0,13	0,03	0,0002
Insulinsensitivität OGTT (log)	0,09	0,02	<0,0001
Regressionskonstante	3,71	0,15	<0,0001

Tabelle C.5: Modell einer multivariaten Regressionsanalyse mit Plasma-HDL-Cholesterin (log) als abhängige Variable; N=636

unabhängige Variable	Estimate	SE	p
Geschlecht	-0,02	0,02	0,2841
Plasmaadiponektin ($\mu\text{g}/\text{ml}$, log)	-0,07	0,03	0,0323
Körperfettgehalt (% , log)	0,33	0,06	<0,0001
Insulin-AUC ($\frac{\mu\text{mol}\cdot\text{h}}{\text{l}}$, log)	0,14	0,03	<0,0001
Regressionskonstante	7,65	0,33	<0,0001

Tabelle C.6: Modell einer multivariaten Regressionsanalyse mit der FFA-AUC (log) als abhängige Variable; N=636

unabhängige Variable	Estimate	SE	p
Geschlecht	0,01	0,01	0,0424
Plasmaadiponektin ($\mu\text{g}/\text{ml}$, log)	0,03	0,01	0,0013
Körperfettgehalt (% , log)	-0,01	0,01	0,7074
Regressionskonstante	-0,16	0,05	0,0040
Geschlecht	0,01	0,01	0,1502
Plasmaadiponektin ($\mu\text{g}/\text{ml}$, log)	0,03	0,01	0,0012
Körperfettgehalt (% , log)	0,02	0,02	0,3196
RQ _{basal} (log)	0,38	0,05	<0,0001
ISI Clamp ($\frac{\mu\text{mol}}{\text{kg}\cdot\text{min}\cdot\text{pM}}$, log)	0,01	0,01	0,0959
Regressionskonstante	-0,12	0,05	0,0181

Tabelle C.7: Modell einer multivariaten Regressionsanalyse mit RQ_{Insulin} (log) als abhängige Variable; N=636

Literaturverzeichnis

- [1] ARITA, Y. ; KIHARA, S. ; TAKAHASHI, M. ; MAEDA, K. ; MIYAGAWA, J. ; HOTTA, K. ; SHOMOMURA, I. ; NAKAMURA, T. ; MIYAOKA, K. ; KURIYAMA, H. ; NISHIDA, M. ; YAMASHITA, S. ; OKUBO, K. ; MATSUBARA, K. ; MURAGUCHI, M. ; OHMOTO, Y. ; FUNAHASHI, T. ; MATSUZAWA, Y.: Paradoxical Decrease of an Adipose-Specific Protein, Adiponectin, in Obesity. In: *Biochem Biophys Res Commun* 257 (1999), S. 79–83
- [2] AUWERX, J. ; BOUILLON, R. ; COLLEN, D. ; GEBOERS, J.: Tissue-Type Plasminogen Activator Antigen and Plasminogen Activator Inhibitor in Diabetes Mellitus. In: *Atherosclerosis* 8 (1988), S. 68–72
- [3] BAYNES, C. ; HENDERSON, A.D. ; ANYAOKU, V. ; RICHMOND, W. ; HUGHES, C.L. ; JOHNSTON, D.G. ; ELKELES, R.S.: The Role of Insulin Insensitivity and Hepatic Lipase in the Dyslipidemia of Type 2 Diabetes. In: *Diabet Med* 8 (1991), S. 560–566
- [4] BERG, A.H. ; COMBS, T.P. ; SCHERER, P.E.: Acrp30/Adiponectin: an Adipokine Regulating Glucose and Lipid Metabolism. In: *Trends Endocrinol Metab* 131 (2002), Nr. 2, S. 84–89
- [5] BIRGEL, M. ; GOTTSCHLING-ZELLER, H. ; ROHRING, K. ; HAUNER, H.: Role of Cytokines in the Regulation of Plasminogen Activator Inhibitor 1 Expression and Secretion in Newly Differentiated Subcutaneous Human Adipocytes. In: *Metabolism* 49 (2000), S. 666–671
- [6] CHIRIEAC, D.V. ; CHIRIEAC, L.R. ; CORSETTI, J.P. ; CIANCI, J. ; SPARKS, C.E. ; SPARKS, J.D.: Glucose-Stimulated Insulin Secretion Suppresses Hepatic Triglyceride-Rich Lipoprotein and ApoB Production. In: *Am J Physiol Endocrinol Metab* 279 (2000), S. E1003–E1011
- [7] COMBS, T. ; BERG, A.H. ; OBICI, S. ; SCHERER, P.E. ; ROSSETTI, L.: Endogenous Glucose Production Is Inhibited by the Adipose-Derived Protein Acrp30. In: *J Clin Invest* 108 (2001), S. 1875–1881
- [8] COMBS, T. ; WAGNER, J.A. ; BERGER, J. ; DOEBBER, T. ; WANG, W.-J. ; ZHANG, B.B. ; TANEN, M. ; BERG, A.H. ; O'RAHILLY, S. ; SAVAGE, DB ;

- CHATTERJEE, K. ; WEISS, S. ; LARSON, P.J. ; GOTTESDIENER, K.M. ; GERTZ, B.J. ; CHARRON, M.J. ; SCHERER, P.E. ; MOLLER, D.E.: Induction of Adipocyte Complement-Related Protein of 30 Kilodaltons by PPAR γ Agonists: a Potential Mechanism of Insulin Sensitization. In: *Endocrinology* 143 (2002), S. 998–1007
- [9] COMBS, T. P. ; BERG, A. H. ; RAJALA, M. W. ; KLEBANOV, S. ; IYENGAR, P. ; JIMENEZ-CHILLARON, J. C. ; PATTI, M. E. ; KLEIN, S. L. ; WEINSTEIN, R. S. ; SCHERER, P. E.: Sexual Differentiation, Pregnancy, Caloric Restriction, and Aging Affect the Adipocyte-Specific Secretory Protein, Adiponectin. In: *Diabetes* 52 (2003), S. 268–276
- [10] COMUZZIE, A.G. ; FUNAHASHI, T. ; SONNENBERG, G. ; MARTIN, L.J. ; JACOB, H.J. ; KWITEK BLACK, A.E. ; MAAS, D. ; TAKAHASHI, M. ; KIHARA, S. ; TANAKA, S. ; MATSUZAWA, Y. ; BLANGERO, J. ; COHEN, D. ; KISSEBAH, A.: The Genetic Basis of Plasma Variation in Adiponectin, a Global Endophenotype for Obesity and the Metabolic Syndrome. In: *J Clin Endocrinol Metab* 86 (2001), S. 4321–4325
- [11] DEFONZO, R.A. ; TOBIN, J.D. ; ANDRES, R.: Glucose Clamp Technique: a Method for Quantifying Insulin Secretion and Resistance. In: *Am J Physiol* 237 (1979), Nr. 3, S. E214–23
- [12] FASSHAUER, M. ; KLEIN, J. ; NEUMANN, S. ; ESZLINGER, M. ; PASCHKE, R.: Hormonal Regulation of Adiponectin Gene Expression. In: *Biochem Biophys Res Commun* 290 (2002), S. 1084–1089
- [13] FAWCETT, R.L. ; WAECHTER, A.S. ; WILLIAMS, L.B. ; ZHANG, P. ; LOUI, R. ; JONES, R. ; INMAN, M. ; HUSE, J. ; CONSIDINE, R.V.: Tumor Necrosis Factor α Inhibits Leptin Production in Subcutaneous and Omental Adipocytes from Morbidly Obese Humans. In: *J Clin Endocrinol Metab* 85 (2000), S. 530–535
- [14] FRIEDMAN, J.M. ; HALAAS, J.L.: Leptin and the Regulation of Body Weight in Mammals. In: *Nature* 395 (1998), S. 763–770
- [15] FRUEBIS, J. ; TSAO, T.S. ; JAVORSCHI, S. ; EBBETS-REED, D. ; ERICKSON, M.R.S. ; YEN, F.T. ; BIHAIN, B.E. ; LODISH, H.F.: Proteolytic Cleavage Product of 30 kDa Adipocyte Complement-Related Protein Increases Fatty Acid Oxidation in Muscle and Causes Weight Loss in Mice. In: *Proc Natl Acad Sci USA* 98 (2001), S. 412–419
- [16] HALLEUX, C.M. ; TAKAHASHI, M. ; DELPORTE, M.L. ; DETRY, R. ; FUNAHASHI, T. ; MATSUZAWA, Y. ; BRICHARD, S.M.: Secretion of Adiponectin and Regulation of apM1 Gene Expression in Human Visceral Adipose Tissue. In: *Biochem Biophys Res Commun* 288 (2001), S. 1102–1107

- [17] HAVEL, P.J.: Control of Energy Homeostasis and Insulin Action by Adipocyte Hormones: Leptin, Acylation Stimulating Protein, Adiponectin. In: *Curr Opin Lipidol* 13 (2002), S. 51–59
- [18] HOFMAN, C. ; LORENZ, K. ; BRAITHWAITE, S.S. ; COLCA, J.R. ; PALAZUK, B.J. ; HOTAMISLIGIL, G.S. ; SIEGELMAN, B.M.: Altered Gene Expression for Tumor Necrosis Factor α and its Receptors During Drug and Dietary Modulation of Insulin Resistance. In: *Endocrinology* 134 (1994), S. 264–270
- [19] HOTAMISLIGIL, G.S. ; MURRAY, D.L. ; CHOY, L.N. ; SPIEGELMAN, B.M.: TNF- α Inhibits Signalling from the Insulin Receptor. In: *Proc Natl Acad Sci USA* 91 (1994), S. 4854–4858
- [20] HOTAMISLIGIL, G.S. ; SHARGILL, N.S. ; SPIEGELMAN, B.M.: Adipose Expression of Tumor Necrosis Factor α : a Direct Role in Obesity-Linked Insulin Resistance. In: *Science* 259 (1993), S. 87–91
- [21] HOTTA, K. ; FUNAHASHI, T. ; ARITA, Y. ; TAKAHASHI, M. ; MATSUDA, M. ; OKAMOTO, Y. ; IWAHASHI, H. ; KURIYAMA, H. ; KIHARA, S. ; OUCHI, N. ; MAEDA, K. ; NISHIDA, M. ; SAKAI, N. ; NAKAJIMA, T. ; HASEGAWA, K. ; MURAGUCHI, M. ; OHMOTO, Y. ; NAKAMURA, T. ; YAMASHITA, S. ; HANAFUSA, T. ; MATSUZAWA, Y.: Plasma Concentrations of a Novel, Adipose-Specific Protein, Adiponectin, in Type 2 Diabetic Patients. In: *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20 (2000), S. 1595–1599
- [22] HOTTA, K. ; FUNAHASHI, T. ; BODKIN, N.L. ; ORTMAYER, H.K. ; ARITA, Y. ; HANSEN, B.C. ; MATSUZAWA, Y.: Circulating Concentrations of the Adipocyte Protein Adiponectin are Decreased in Parallel with Reduced Insulin Sensitivity During the Progression to Type 2 Diabetes in Rhesus Monkeys. In: *Diabetes* (2001), Nr. 50, S. 1126–1133
- [23] HU, E. ; LIANG, P. ; SPIEGELMAN, B.: AdipoQ is a Novel Adipose-Specific Gene Dysregulated in Obesity. In: *J Biol Chem* 271 (1996), Nr. 18, S. 10697–10703
- [24] JACOT, E. ; DEFONZO, R.A. ; JEQUIER, E. ; MAEDER, E. ; FELBER, J.-P.: The Effect of Hyperglycaemia, Hyperinsulinaemia and Route of Glucose Administration on Glucose Oxidation and Glucose Storage. In: *Metabolism* 31 (1982), S. 922–930
- [25] JUHAN-VAGUE, I. ; ROUL, C. ; ALESSI, M.C. ; ARDISSONE, J.P. ; HEIM, M. ; VAGUE, P.: Increased Plasminogen Activator Inhibitor Activity in non Insulin Dependent Diabetic Patients: Relationship with Plasma Insulin. In: *Thromb Haemost* 61 (1989), S. 370–373
- [26] KAHN, B.B. ; FLIER, J.S.: Obesity and Insulin Resistance. In: *J Clin Invest* 106 (2000), August, Nr. 4, S. 473–481

- [27] KAPPES, A. ; LOFFLER, G.: Influences of Ionomycin, Dibutyryl-Cyclo-AMP and Tumor Necrosis Factor Alpha on Intracellular Amount and Secretion of ApM1 in Differentiating Primary Human Preadipocytes. In: *Horm Metab Res* 32 (2000), S. 548–554
- [28] KONDO, H. ; SHIMOMURA, I. ; MATSUKAWA, Y. ; KUMUDA, M. ; TAKAHASHI, M. ; MATSUDA, M. ; OUCHI, N. ; KIHARA, S. ; KAWAMOTO, T. ; SUMITSUJI, S. ; FUNAHASHI, T. ; MATSUZAWA, Y.: Association of Adiponectin Mutation with Type 2 Diabetes: a Candidate Gene for the Insulin Resistance Syndrome. In: *Diabetes* 51 (2002), S. 2325–2328
- [29] KUBOTA, N. ; TERAUCHI, Y. ; YAMAUCHI, T. ; KUBOTA, T. ; MOROI, M. ; MATSUI, J. ; ETO, K. ; SATOH, H. ; YAMASHITA, T. ; KAMON, J. ; YANO, W. ; FROGUE, P. ; NAGAI, R. ; KIMURA, S. ; KADOWAKI, T. ; NODA, T.: Disruption of Adiponectin Causes Insulin Resistance and Neointimal Formation. In: *J Biol Chem* 277 (2002), S. 25863–25866
- [30] LEFEBVRE, J.C. ; PEINADO-ONSURBE, J. ; LEITERSDORF, I. ; BRIGGS, M.R. ; PATERNITI, J.R. ; FRUCHART, J.C. ; FIEVET, C. ; AUWERX, J. ; STAELS, B.: Regulation of Lipoprotein Metabolism by Thiazolidinediones Occurs Through a Distinct but Complementary Mechanism Relative to Fibrates. In: *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 17 (1997), S. 1756–1764
- [31] LEWIS, G.F. ; UFFELMAN, K.D. ; SZETO, L.W. ; WELLER, B. ; G., Steiner: Interaction Between Free Fatty Acids and Insulin in the Acute Control of Very Low Density Lipoprotein Production in Humans. In: *J Clin Invest* 95 (1995), S. 158–166
- [32] LÖFFLER, G. ; PETRIDES, P.E.: *Biochemie und Pathobiochemie*. 6. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, 1998
- [33] LIN, W.S. ; CHANG, H.M. ; TAI, T.Y. ; CHUANG, L.M.: Effect of Thiazolidinedione on Gene Expression in NIH3T3-L1 Adipocytes. In: *Diabetes* 48 (Suppl.1) (1999), S. A217
- [34] LINDSAY, R.S. ; FUNAHASHI, T. ; HANSON, R.L. ; MATSUZAWA, Y. ; TANAKA, S. ; TATARANNI, P.A. ; KNOWLER, W.C. ; KRAKOFF, J.: Adiponectin and Development of Type 2 Diabetes in the Pima Indian Population. In: *Lancet* 360 (2002), S. 57–58
- [35] MAEDA, K. ; OKUBO, K. ; SHIMOMURA, I. ; FUNAHASHI, T. ; MATSUZAWA, Y. ; MATSUBARA, K.: cDNA Cloning and Expression of a Novel Adipose Specific Collagen-Like Factor, apM1 (Adipose Most Abundant Gene Transcript1). In: *Biochem Biophys Res Comm* 221 (1996), Nr. 2, S. 286–289
- [36] MAEDA, N. ; TAKAHASHI, M. ; FUNAHASHI, T. ; KIHARA, S. ; NISHIZAWA, H. ; KISHIDA, K. ; NAGARETANI, H. ; MATSUDA, M. ; KOMURO, R. ; OUCHI, N. ; KURIYAMA, H. ; HOTTA, K. ; NAKAMURA, T. ; SHIMOMURA, I. ;

- MATSUZAWA, Y.: PPAR γ Ligands Increase Expression and Plasma Concentrations of Adiponectin, an Adipose-Derived Protein. In: *Diabetes* 50 (2001), S. 2094–2099
- [37] MALMSTRÖM, R. ; PACKARD, C.J. ; CASLAKE, M. ; BEDFORD, D. ; STEWARD, P. ; YKI-JÄRVINEN, H. ; SHEPHERD, J. ; TASKINEN, M.-R.: Defective Regulation of Triglyceride Metabolism by Insulin in the Liver in NIDDM. In: *Diabetologia* (1997), Nr. 40, S. 454–462
- [38] MALMSTROM, R. ; PACKARD, C.J. ; CASLAKE, M. ; BEDFORD, D. ; STEWARD, P. ; YKI-JARVINEN, H. ; SHEPHERD, J. ; TASKINEN, M.R.: Effects of Insulin and Acipimox on VLDL1 and VLDL2 Apolipoprotein B Production in Normal Subjects. In: *Diabetes* 47 (1998), S. 779–787
- [39] MASAFUMI, M. ; DEFRONZO, R.: Insulin Sensitivity Indices Obtained From Oral Glucose Tolerance Testing. In: *Diabetes Care* 22 (1999), Nr. 9, S. 1462–1470
- [40] MASLOWKA, M. ; VU, H. ; PHELI, S. ; SNIDERMAN, D. ; RHODE, B.M. ; BLANK, D. ; CIANFLONE, K.: Plasma Acylation Stimulating Protein, Adipsin and Lipids in Non-Obese and Obese Populations. In: *Europ J Clin Invest* 29 (1999), S. 679–686
- [41] MASLOWSKA, M. ; SNIDERMAN, A.D. ; GERMINARIO, R. ; CIANFLONE, K.: ASP Stimulates Glucose Transport in Cultured Human Adipocytes. In: *Int J Obes* 21 (1997), S. 261–266
- [42] MATSUBARA, M. ; MARUOKA, S. ; KATAYOSE, S.: Decreased Plasma Adiponectin Concentrations in Women with Dyslipidemia. In: *J Clin Endocrinol Metab* 87 (2002), S. 2746–2769
- [43] MATSUZAWA, Y. ; FUNAHASHI, T. ; NAKAMURA, T.: Molecular Mechanism of Metabolic Syndrom X : Contribution of Adipocytokines Adipocyte-Derived Bioactive Substances. In: *Ann N Y Acad Sci* 892 (1999), S. 146–154
- [44] MEDINA, E.A. ; STANHOPE, K.L. ; MIZUMO, T.M. ; MOBBS, C.V. ; GREGOIRE, F. ; HUBBARD, N.E. ; ERICKSON, K.L. ; HAVEL, P.J.: Effects of Tumor Necrosis Factor α on Leptin Secretion and Gene Expression: Relationship to Changes of Glucose Metabolism in Isolated Rat Adipocytes. In: *Int J Obes Rel Metab Disord* 23 (1999), S. 896–903
- [45] NAKANO, Y. ; CHOI-MIURA, N.H. ; MAZDA, T. ; TOMITA, M.: Isolation and Characterization of GBP28, a Novel Gelatin-Binding Protein Purified from Human Plasma. In: *J Biochem (Tokyo)* 120 (1996), S. 802–812
- [46] OKADA, T. ; KAWANO, Y. ; SAKAKIBARA, Y. ; HAZEKI, O. ; UI, M.: Essential Role of Phosphatidylinositol 3-Kinase in Insulin-Induced Glucose Transport and

- Antilipolysis in Cat Adipocytes. Studies with a Selective Inhibitor Wortmannin. In: *J Biol Chem* 269 (1994), S. 3568–3573
- [47] ORGANIZATION, World H.: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications: Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. In: *WHO* (1999)
- [48] OUCHI, N. ; KIHARA, S. ; ARITA, Y. ; MAEDA, K. ; KURIYAMA, H. ; YOSHIIHISA, O. ; HOTTA, K. ; NISHIDA, M. ; TAKAHASHI, M. ; NAKAMURA, T. ; YAMASHITA, S. ; FUNAHASHI, T. ; MATSUZAWA, Y.: Novel Modulator for Endothelial Adhesion Molecules: Adipocyte-Derived Plasma Protein Adiponectin. In: *Circulation* 100 (1999), S. 2473–2476
- [49] OUCHI, N. ; KIHARA, S. ; ARITA, Y. ; NISHIDA, M. ; MATSUYAMA, A. ; YOSHIIHISA, O. ; ISHIGAMI, M. ; KURIYAMA, A. ; KISHIDA, K. ; NISHIZAWA, H. ; HOTTA, K. ; MURAGUCHI, M. ; OHMOTO, Y. ; YAMASHITA, S. ; FUNAHASHI, T. ; MATSUZAWA, Y.: Adipocyte-Derived Plasma Protein, Adiponectin, Suppresses Lipid Accumulation and Class A Scavenger Receptor Expression in Human Monocyte-Derived Macrophages. In: *Circulation* 103 (2001), S. 1057–1063
- [50] OUCHI, N. ; KIHARA, S. ; ARITA, Y. ; OKAMOTO, Y. ; MAEDA, K. ; KURIYAMA, H. ; HOTTA, K. ; NISHIDA, M. ; TAKAHASHI, M. ; MURAGUCHI, M. ; OHMOTO, Y. ; NAKAMURA, T. ; YAMASHITA, S. ; FUNAHASHI, T. ; MATSUZAWA, Y.: Adiponectin, an Adipocyte-Derived Plasma Protein, Inhibits NF κ B Signaling Through a cAMP-Dependent Pathway. In: *Circulation* 102 (2000), S. 1296–1301
- [51] PATSCH, W. ; GOTTO, A.M. ; PATSCH, J.R.: Effects of Insulin on Lipoprotein Secretion in Rat Hepatocyte Cultures: the Role of the Insulin Receptor. In: *J Biol Chem* 261 (1986), S. 9603–9606
- [52] PESSIN, J.E. ; SALTIEL, A.R.: Signaling Pathways in Insulin Action: Molecular Targets of Insulin Resistance. In: *J Clin Invest* 106 (2000), S. 165–169
- [53] RANDLE, P.J.: Regulatory Interactions Between Lipids and Carbohydrates: the Glucose Fatty Acid Cycle After 35 Years. In: *Diabetes Metab Rev* 14 (1998), S. 263–283
- [54] REAVEN, G.M.: Pathophysiology of Insulin Resistance in Human Disease. In: *Physiol Rev* 75 (1995), S. 473–486
- [55] RUOTOLO, G. ; PARLAVECCHIA, M. ; TASKINEN, M.R. ; GALIMBERTI, G. ; ZOPPO, A. ; LE, N.A. ; RAGOGNA, F. ; MICOSSI, P. ; POZZA, G.: Normalization of Lipoprotein Composition by Intraperitoneal Insulin in IDDM. In: *Diabetes Care* 17 (1994), S. 6–12
- [56] SALHANICK, A.I. ; SCHWATZ, S.I. ; AMATRUDA, J.M.: Insulin Inhibits Apolipoprotein B Secretion in Isolated Human Hepatocytes. In: *Metabolism* 40 (1991), S. 275–279

- [57] SALTIEL, A.: You Are What You Secrete. In: *Nat Med* 7 (2001), Nr. 8, S. 887–888
- [58] SCHERER, P. ; WILLIAMS, S. ; FOGLIANO, M. ; BALDINI, G. ; LODISH, H.F.: A Novel Serum Protein Similar to C1q, Produced Exclusively in Adipocytes. In: *J Biol Chem* 270 (1995), Nr. 10, S. 26746–26749
- [59] SHIMOMURA, I. ; HAMMER, R.E. ; IKEMOTO, S. ; BROWN, M.S. ; GOLDSTEIN, J.L.: Leptin Reverses Insulin Resistance and Diabetes Mellitus in Mice with Congenital Lipodystrophy. In: *Nature* 401 (1999), S. 73–76
- [60] SNIDERMAN, A.D.: Acylation Stimulating Protein: Myth, Magic, or Major Metabolic Player. In: *Obes Res* 7 (1999), S. 515–518
- [61] SPIEGELMAN, B.M.: PPAR γ : Adipogenic Regulator and Thiazolidinedione Receptor. In: *Diabetes* 47 (1998), S. 507–514
- [62] STEFAN, N. ; VAZAROVA, B. ; FUNAHASHI, T. ; MATSUZAWA, Y. ; WEYER, C. ; LINDSAY, R.S. ; YOUNGREN, J.F. ; HAVEL, P.J. ; PRATLEY, R.E. ; BOGARDUS, C. ; TATARANNI, P.A.: Plasma Adiponectin Concentration Is Associated with Skeletal Muscle Insulin Receptor Tyrosine Phosphorylation, and Low Plasma Concentration Precedes a Decrease in Whole-Body Insulin Sensitivity in Humans. In: *Diabetes* 50 (2002), S. 1884–1888
- [63] STEPPAN, C.M. ; BAILEY, S.T. ; BHAT, S. ; BROWN, E.J. ; BANJERJEE, R. ; WRIGHT, C.M. ; PATEL, H.R. ; AHIMA, R.S. ; LAZAR, M.A.: The Hormone Resistin Links Obesity to Diabetes. In: *Nature* 409 (2001), S. 307–312
- [64] STUMVOLL, M. ; GERICH, J.: Clinical Features of Insulin Resistance and Beta Cell Dysfunction and the Relationship to Type 2 Diabetes. In: *Clin Lab Med* 21 (2001), Nr. 1, S. 31–51
- [65] TAKAHASHI, M. ; ARITA, Y. ; YAMAGATA, K. ; MATSUKAWA, Y. ; OKUTOMI, K. ; HORIE, M. ; SHIMOMIURA, I. ; HOTTA, K. ; KURIYAMA, H. ; KIHARA, S. ; NAKAMURA, T. ; YAMASHITA, S. ; FUNAHASHI, T. ; MATSUZAWA, Y.: Genomic Structure and Mutations in Adipose-Specific Gene, Adiponectin. In: *Int J Obes Relat Metab Disord* 24 (2000), S. 861–868
- [66] TASKINEN, M.R.: Insulin Resistance and Lipoprotein Metabolism. In: *Curr Opin Lipidol* 6 (1995), S. 153–160
- [67] TROVATI, M. ; ANFOSSI, G.: Insulin, Insulin Resistance and Platelet Function: Similarities with Insulin Effects on Cultured Vascular Smooth Cells. In: *Diabetologia* 41 (1998), S. 609–622
- [68] UNGER, R.H. ; ZHOU, Y.T. ; ORCI, L.: Regulation of Fatty Acid Homeostasis in Cells: Novel Role of Leptin. In: *Proc Natl Acad Sci USA* 96 (1999), S. 2327–2332

- [69] WU, Z. ; XIE, Y. ; N.L.R., Bucher ; FARMER, S.R.: PPAR γ Indices the Insulin-Dependent Glucose Transporter GLUT4 in the Absence of C/EBP α During the Conversion of 3T3 Fibroblasts into Adipocytes. In: *J Clin Invest* 101 (1998), S. 22–32
- [70] YAMAUCHI, T. ; KAMON, J. ; WAKI, H. ; TERAUCHI, Y. ; KUBOTA, N. ; HARA, K. ; MORI, Y. ; IDE, T. ; MURAKAMI, K. ; TSUBOYAMA-KASAOKA, N. ; EZAKI, O. ; AKANUMA, Y. ; GAVRILOVA, O. ; VINSON, C. ; REITMAN, ML ; KAGECHIKA, H. ; SHUDO, K. ; YODA, M. ; NAKANO, Y. ; TOBE, K. ; NAGAI, R. ; KIMURA, S. ; TOMITA, M. ; FROGUEL, P. ; KADOWAKI, T.: The Fat-Derived Hormone Adiponectin Reverses Insulin Resistance Associated with Both Lipoatrophy and Obesity. In: *Nat Med* 7 (2001), S. 941–941
- [71] YANG, W.S. ; LEE, W.J. ; FUNAHASHI, T. ; TANAKA, S. ; MATSUZAWA, Y. ; CHAO, C.L. ; CHEN, C.L. ; TAI, T.Y. ; CHUANG, L.M.: Weight Reduction Increases Levels of an Adipose-Derived Anti-Inflammatory Protein, Adiponectin. In: *J Clin Endocrinol Metab* 86 (2001), S. 3815–3819
- [72] YASRUEL, Z. ; CIANFLONE, K. ; SNIDERMAN, A.D. ; ROSENBLOOM, M. ; WALSH, M. ; RODRIGUEZ, M.A.: Effects of Acylation Stimulating Protein on the Triacylglycerol Synthetic Pathway of Human Adipose Tissue. In: *Lipids* 26 (1991), S. 495–499
- [73] YKI-JÄRVINEN, H. ; UTRIANEN, T.: Insulin-Induced Vasodilatation: Physiology or Pharmacology? In: *Diabetologia* 41 (1998), S. 369–379
- [74] YOKOTA, T. ; ORITANI, K. ; TAKAHASHI, I.: Adiponectin, a New Member of the Family of the Soluble Defense Collagens, Negatively Regulates the Growth of Myelomonocytic Progenitors and the Function of Macrophages. In: *Blood* 96 (2000), S. 1723–1732
- [75] YOUNG, P.W. ; CAWTHORNE, M.A. ; COYLE, P.J. ; HOLDER, J.C. ; HOLMAN, G.D. ; KOZKA, I.J. ; KIRKHAM, DM ; LISTER, C.A. ; SMITH, S.A.: Repeat Treatment of Obese Mice with BRL 49653, a New Potent Insulin Sensitizer, Enhances Insulin Action in White Adipocytes: Association with Increased Insulin Binding and Cell-Surface GLUT4 as a Measure by Photoaffinity Labeling. In: *Diabetes* 44 (1995), S. 1087–1092
- [76] ZENG, G. ; QUON, M. J.: Insulin-Stimulated Production of Nitric Oxide is Inhibited by Wortmannin. Direct Measurement in Vascular Endothelial Cells. In: *J Clin Invest* 98 (1996), S. 894–898

Danksagung

Herzlich bedanken möchte ich mich bei Privatdozent Dr. M. Stumvoll und Privatdozent Dr. A. Fritsche für ihr Engagement bei der Betreuung dieser Arbeit.

Vielen herzlichen Dank auch an Dr. med. O. Tschritter für die tatkräftige Unterstützung bei allen Problemen und die vielen guten Tips bei jeglichen Fragestellungen.

Für die Unterstützung in vielen technischen und organisatorischen Dingen möchte ich Fr. E. Maerker ganz herzlich danken.

Herzlichen Dank auch an F. Shirkavand, A. Teigeler, H. Luz und M. Holzwarth für die Einarbeitung und die gute Zusammenarbeit bei der Durchführung der OGTTs.

Bedanken möchte ich mich auch bei allen Probanden, die durch ihre bereitwillige Teilnahme an den Versuchen die Durchführung dieser Studie ermöglichten.

Danken möchte ich Dr. Josef Schürle für seine Hilfestellungen bezüglich \LaTeX .

Besonders danken möchte ich meinen Eltern für ihre Liebe und Fürsorge, und daß sie mir dieses Studium ermöglicht haben.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Stefanie Anja Felicitas Rahe
geboren am 30.09.1978
Geburtsort: Stuttgart

Schulbildung

1985-1989: Silcherschule, Grundschule, Stuttgart
1989-1998: Ferdinand-Porsche-Gymnasium, Stuttgart
Juni 1998: Allgemeine Hochschulreife

Universitätsausbildung

seit Oktober 1998 Studium der Medizin an der
Eberhard-Karls-Universität Tübingen
September 2000 Ärztliche Vorprüfung
September 2001 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
September 2003 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
23. November 2004 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung