

**Aus der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung Diagnostische und Interventionelle Radiologie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. C. D. Claussen
Sektion Experimentelle Radiologie
Leiter: Professor Dr. Dr. F. Schick**

**Die Bedeutung ektooper Fettdepots in der Pathogenese
der Insulinresistenz –
Querschnittsbetrachtungen und Veränderungen
während einer Lebensstilintervention bei Personen mit
erhöhtem Diabetes-Risiko**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Inga Doris Haaga
aus Nürtingen**

2011

Dekan:

Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter:

Professor Dr. Dr. F. Schick

2. Berichterstatter:

Professor Dr. A. Fritsche

Meinen lieben Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung.....	4
1.1	Grundlagen zum Typ 2-Diabetes.....	4
1.2	Insulinresistenz.....	6
	1.2.1 Diabetische Sekundärerkrankungen und Metabolisches Syndrom.....	7
1.3	Präventionsmaßnahmen.....	10
1.4	Fettverteilung im menschlichen Körper.....	11
1.5	Quantifizierung von Fettgewebe.....	12
1.6	Fragestellung	16
2.	Material und Methoden.....	17
2.1	Die TULIP-Studie.....	17
2.2	Grundlagen der Magnetresonanz.....	19
2.3	Prinzip der Magnetresonanztomographie.....	21
2.4	Grundlagen der Protonenmagnetresonanzspektroskopie.....	26
2.5	Muskelspektroskopie	29
2.6	Leberspektroskopie.....	31
2.7	Metabolische Untersuchungen.....	33
2.8	Anthropometrische Untersuchungen.....	33
2.9	Statistik.....	34
3.	Ergebnisse.....	35
3.1	Probandenkollektiv.....	35
3.2	Querschnittsanalyse.....	35

3.2.1	Verteilung der Fettkompartimente bei Frauen und Männern.....	36
3.2.2	Einzelbetrachtung der untersuchten ektopen Fettdepots bei Frauen und Männern.....	37
3.2.2.1	Intrahepatische Lipide.....	37
3.2.2.2	Intramyozelluläre Lipide im M. tibialis ant.	37
3.2.2.3	Intramyozelluläre Lipide im M. soleus.....	38
3.3	Veränderungen während der Lebensstilintervention.....	39
3.3.1	Veränderung aller klinischen Charakteristika von Frauen und Männern getrennt betrachtet bei der Follow up-Untersuchung.....	39
3.3.2	Veränderung der klinischen Charakteristika der gesamten Studienpopulation bei der Follow up- Untersuchung.....	41
3.3.2.1	Körpergewicht.....	41
3.3.2.2	BMI.....	42
3.3.2.3	Insulinsensitivität.....	43
3.3.2.4	Gesamtkörperfett und viscerales Fett.....	44
3.3.2.5	Intrahepatischer Lipidgehalt.....	45
3.3.2.6	Intramyozellulärer Lipidgehalt im M. tibialis ant. und im M. soleus.....	46
3.3.3	Einzelbetrachtung der untersuchten ektopen Fettdepots bei Frauen und Männern bei der Follow up- Untersuchung.....	47
3.3.3.1	Intrahepatische Lipide.....	47
3.3.3.2	Intramyozelluläre Lipide im M. tibialis ant.	48
3.3.3.3	Intramyozelluläre Lipide im M. soleus.....	48
4.	Diskussion.....	49
4.1	Diskussion von Material und Methoden.....	49
4.2	Diskussion des Interventionsprogrammes.....	50

5.	Zusammenfassung.....	60
6.	Abbildungsverzeichnis.....	62
7.	Tabellenverzeichnis.....	65
8.	Abkürzungsverzeichnis.....	67
9.	Literaturangaben.....	70
10.	Danksagung.....	81
11.	Lebenslauf.....	82

1. Einleitung

1.1 Grundlagen zum Typ 2-Diabetes

Seit 1997 unterscheidet man zwischen mehreren von der American Diabetes Association (ADA) festgelegten Diabetes-Untergruppen, die durch unterschiedliche pathobiochemische und ätiologische Faktoren verursacht werden:

- Typ 1 (absoluter Insulinmangeldiabetes, immunologisch vermittelt oder idiopathisch)
- Typ 2 (relativer Insulinmangeldiabetes bei verringerter Ansprechbarkeit der Körperzellen auf Insulin)
- andere spezifische Typen (genetische Defekte der β -Zell-Funktion oder der Insulinwirkung, Endokrinopathien, medikamenteninduziert, immunologisch, infektiös)
- Gestationsdiabetes

In den westlichen Industrieländern sind allerdings nur Typ 1 und Typ 2 von klinischer Bedeutung, die dritte und vierte Untergruppe bezeichnet man auch als „sekundären Diabetes“ (24).

Beim Typ 2-Diabetes handelt es sich um eine Stoffwechselerkrankung, die sich durch erhöhte Urin- und Blutzuckerwerte auszeichnet. Aber nicht nur der Kohlenhydratstoffwechsel ist davon betroffen, auch Fett- und Eiweißstoffwechsel sind in Mitleidenschaft gezogen. Grund hierfür ist die unzureichende Insulinwirkung an Leber-, Muskel- und Fettzellen, bedingt durch eine unzureichende Ansprechbarkeit der Gewebe auf Insulin. Diese Form von Diabetes manifestiert sich meist im höheren Lebensalter, weshalb früher häufig der Begriff „Altersdiabetes“ verwendet wurde. Mittlerweile manifestiert sich der Typ 2-Diabetes jedoch auch zunehmend bei jüngeren Menschen (57). In den USA konnte eine Zunahme der Erkrankung bei Kindern und Jugendlichen zwischen 10 und 19 Jahren beobachtet werden, alle Betroffenen waren übergewichtig und familiär vorbelastet (20).

Einen wichtigen diabetogenen Faktor spielt dabei der Lebensstil, der durch das ständig zunehmende Angebot an Fastfood stark beeinflusst wird. Auch sitzende Tätigkeiten im Beruf tragen dazu bei. So kommt es langfristig gesehen zu einer unerwünschten Gewichtszunahme, die eine Entstehung des Typ 2-Diabetes begünstigt (99). Weltweit gibt es ca. 150 Millionen Diabetiker, 90% davon sind vom Typ 2 betroffen. Schätzungen gehen sogar davon aus, dass die Zahl bis 2025 auf über 300 Millionen steigen wird (siehe Abb. 1.1). Am meisten davon betroffen sind Menschen in den USA, China und Indien (39, 1). Nach Angabe der WHO leben allein in Deutschland 8 Millionen Typ 2-Diabetiker, die Zahl nicht diagnostizierter Erkrankter liegt im Dunkeln (69, 5, 65).

Mittlerweile wird sogar von einer „Diabetesepidemie“ gesprochen, die mit der Industrialisierung in unmittelbarem Zusammenhang zu stehen scheint (53). So führt der Konsum von zucker- und fettreicher Nahrung selbst in Entwicklungsländern zu einer Änderung der bisherigen Lebensweise und damit zu einem Anstieg des Typ 2-Diabetes (98). Präventionsmaßnahmen stehen daher sowohl aus medizinischer, als auch aus gesundheitsökonomischer Sicht außer Frage.

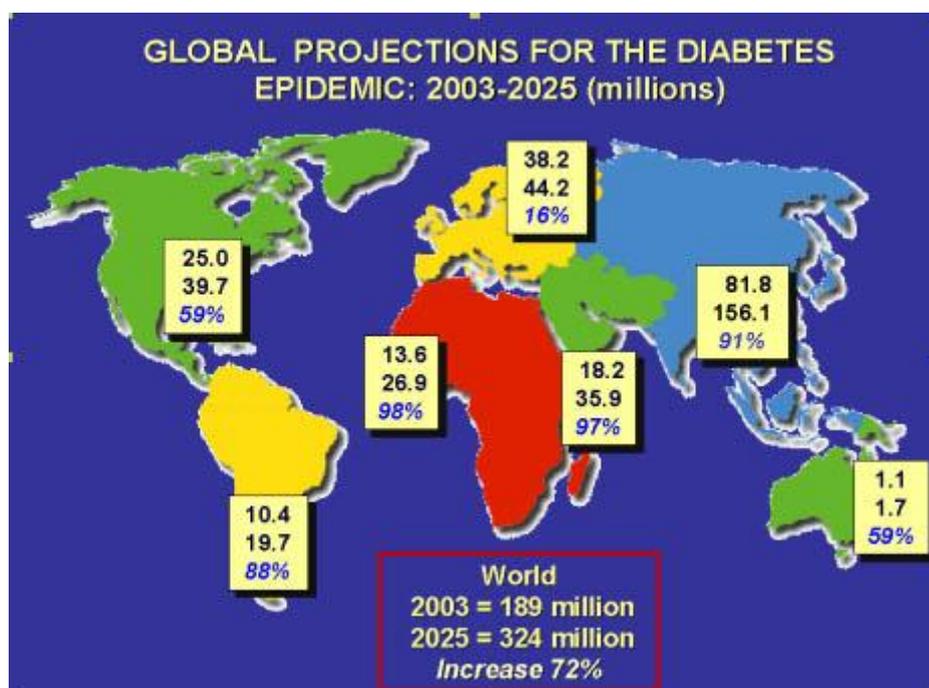


Abb. 1.1 Quelle: *Journal Med*, 2004

1.2 Insulinresistenz

Insulin stellt im komplexen, hormonellen Regelwerk des Körpers den wichtigsten blutzuckersenkenden Faktor dar. Es fördert die Glukoseaufnahme in Muskel- und Fettzellen und stimuliert in der Leber die Synthese des für die Energiespeicherung wichtigen Polysaccharids Glykogen, wodurch der Blutzuckerspiegel auch in Nüchternphasen auf einem Normalniveau von 80-120 mg/dl konstant gehalten werden kann. Da die Kapazität der Glykogensynthese in der Leber jedoch begrenzt ist, wird ein Teil der Glukose zu Fettsäuren umgewandelt. In der Fettzelle ist Insulin für die Synthese der Triglyceride verantwortlich und hemmt gleichzeitig die Lipolyse in Leber- und Muskelzellen, sowie die Glukoneogenese. Die Wirkung des Hormons ist allerdings nicht allein von seiner verfügbaren Menge abhängig, sondern auch von seiner Wirksamkeit an den Insulinrezeptoren der Körperzelloberflächen. Man spricht von Insulinsensitivität. Diese kann jedoch durch eine quantitative Überversorgung des Stoffwechsels stark eingeschränkt werden, wie es beim Krankheitsbild des Typ 2-Diabetes der Fall ist.

Beim Typ 2-Diabetes handelt es sich um eine polygenetische Erkrankung mit gestörter Funktion der Beta-Zellen des endokrinen Pankreas, das zu Beginn übermäßig viel Insulin produziert. Allerdings kann sich die Wirkung des Hormons an den Hauptzielorganen Leber, Fettgewebe und Skelettmuskulatur nicht mehr richtig entfalten. Man spricht von Insulinresistenz. Durch die andauernde Mehrsekretion kann die Ausschüttung von Insulin zu einem gewissen Zeitpunkt nicht weiter gesteigert werden. Es resultieren eine Hyperglykämie sowie eine Hyperinsulinämie, die letztendlich die Grundlage für mehrere gewebeschädigende Stoffwechselforgänge darstellen, die unter Abschnitt 1.2.1 näher erläutert werden (23). Für viele Patienten beginnt nun das Stadium der gestörten Glukosetoleranz (36).

Die Insulinresistenz spielt eine zentrale Rolle in der Pathogenese des Typ 2-Diabetes. Die Genese ist multifaktoriell, d.h. dass sowohl genetische Faktoren, als auch Umwelteinflüsse eine Entstehung der Erkrankung begünstigen können (27). Eine bedeutende Rolle in der Entwicklung der Insulinresistenz kommt der abdominalen Fettgewebsansammlung zu, was als zentrale Adipositas

bezeichnet wird. Unter Adipositas versteht man eine über das normale Maß hinausgehende Ansammlung von Körperfettgewebe mit krankhaften Auswirkungen. Die zentrale Adipositas zählt zu den so genannten sekundären Resistenzfaktoren und korreliert eng mit der Insulinsensitivität (57). Das Fettgewebe sezerniert dabei eine Reihe von Zytokinen, darunter Interleukin-6, das bei der Entstehung einer Insulinresistenz ebenfalls eine große Rolle spielt. Zudem scheinen auch freie Fettsäuren eine Insulinresistenz im Blut zu begünstigen, da sie die Funktion der β -Zellen des Pankreas hemmen (4). Beim Gesunden wird mittels Insulin eine Freisetzung der freien Fettsäuren in die Blutbahn verhindert. Beim insulinresistenten Patienten ist die hemmende Wirkung auf das Enzym Lipase allerdings frühzeitig verloren gegangen. Auf Grund dessen gehört die Triglyzeridämie auch zu den sehr häufig nachweisbaren Folgen der Insulinresistenz. Während jedoch die Insulinresistenz als wichtiger Faktor zur Entstehung des Typ 2-Diabetes allgemein anerkannt wird, bleiben die Ursachen für die Insulinsensitivitätsstörungen noch nicht vollständig geklärt. Man geht von Störungen der Insulinsignaltransduktionskaskade auf Ebene der Insulinrezeptorsubstrate IRS-1 und IRS-2 aus (36).

1.2.1 Diabetische Sekundärerkrankungen und Metabolisches Syndrom

Heutzutage zählen der Typ 2-Diabetes und seine Spätkomplikationen zu den häufigsten chronischen Erkrankungen (75, 46), während sich die Zahl der Infektionskrankheiten zunehmend verringert hat (99). Durch die stetige Hyperglykämie der betroffenen Patienten kommt es langfristig zu einer Schädigung des Gefäßendothels, welche die Grundlage für die mit dem Typ 2-Diabetes assoziierten „Sekundärerkrankungen“ bildet. Hierzu zählen makroangiopathische Veränderungen wie die Koronare Herzkrankheit (KHK) und zerebrale Durchblutungsstörungen, sowie mikroangiopathische Veränderungen wie die Diabetische Nephropathie, die Diabetische Retinopathie und die Diabetische Neuropathie (57).

Bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eines Typ 2-Diabetes sind bei vielen Patienten Organschäden nachweisbar (55).

Beim Typ 2-Diabetiker ist aber noch eine weitere komplexe Stoffwechselstörung mit der Entwicklung arteriosklerotischer Folgeerkrankungen verknüpft: das so genannte Metabolische Syndrom, mittlerweile häufig auch als Syndrom X oder Insulinresistenz-Syndrom bezeichnet (68). Es gilt inzwischen als gesichert, dass dieser Stoffwechsellkaskade eine Insulinresistenz und/oder eine Adipositas zugrunde liegt (96). Neben der Hyperglykämie gehören dazu auch noch viele weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren wie z.B. Bluthochdruck und Fettstoffwechsel- und Gerinnungsstörungen (66).

Zur Beurteilung des kardiovaskulären Risikos wird oft die schwedisch- finnische Botnia-Studie angeführt. Dabei wurde die Prävalenz des Metabolischen Syndroms bei insgesamt 4483 Probanden mit Typ 2-Diabetes, beeinträchtigten Nüchtern glukosewerten (IFG), gestörter Glukosetoleranz (IGT) oder Insulinresistenz mit normaler Glukosetoleranz (NGT) definiert und der prozentuale Anteil der Betroffenen in der jeweiligen Untersuchungsgruppe bestimmt (siehe Abb. 1.2). Die Ergebnisse der Studie zeigten, dass bei Vorliegen eines Metabolischen Syndroms das Risiko, eine koronare Herzkrankheit oder einen Myokardinfarkt zu entwickeln um das 2,6-fache erhöht ist. Verglichen mit Patienten ohne Metabolisches Syndrom war die Gesamtmortalität der Betroffenen auf das 4 bis 6-fache erhöht.

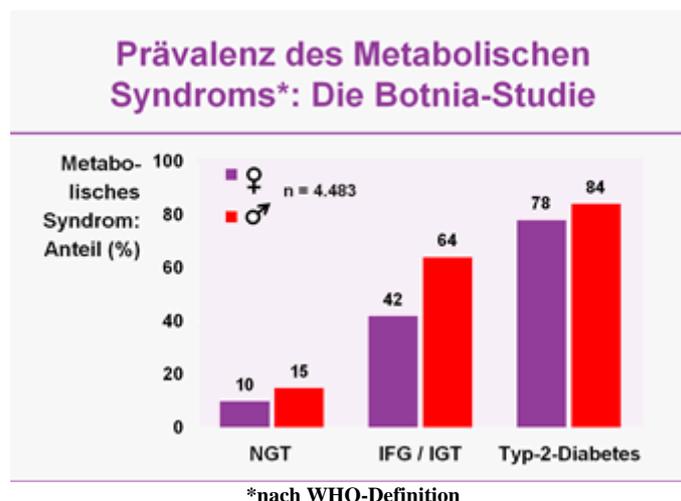


Abb. 1.2 Quelle: *Diabetes Care* 2001, 24(4); 683-689

NGT= normal glucose tolerance, IFG= impaired fasting glucose, IGT= impaired glucose tolerance

555 Patienten entwickelten innerhalb von 6,9 Jahren die koronare Herzkrankheit oder einen Myokardinfarkt, 35% davon im Zusammenhang mit einem Metabolischen Syndrom. Die KHK-, Myokardinfarkt- und Apoplexrate stieg an, wenn der Blutzucker nüchtern oder nach oraler Glukosebelastung erhöht war, oder bereits eine Insulinresistenz vorlag (Botnia Studie).

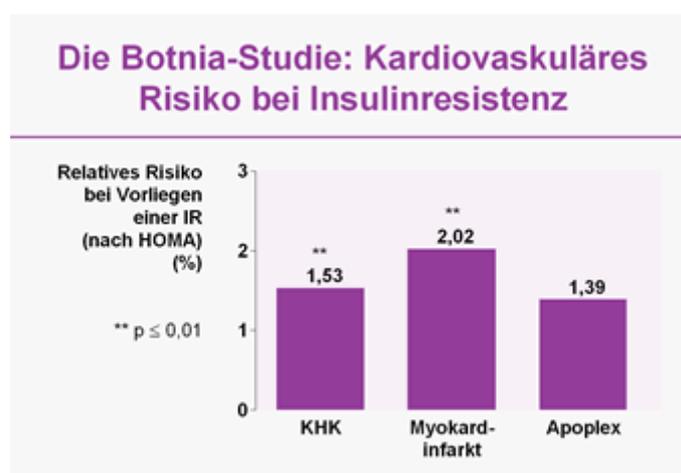


Abb. 1.3 Quelle: *Diabetes Care* 2001, 24(4): 683-689

Von der „International Diabetes Federation“ (IDF, 2005) werden mittlerweile folgende Faktoren angegeben, die maßgeblich für die Entstehung des Metabolischen Syndroms verantwortlich sind:

- Body mass Index (BMI) $> 29,0 \text{ kg/m}^2$ bei Männern und $> 27,5 \text{ kg/m}^2$ bei Frauen)

Sowie mindestens zwei der folgenden Faktoren:

- Erhöhter Triglyceridspiegel ($> 150 \text{ mg/dl}$)
- Erniedrigter HDL-Cholesterin-Spiegel ($< 40 \text{ mg/dl}$ bei Männern und $< 50 \text{ mg/dl}$ bei Frauen)
- Bluthochdruck (ab > 130 systolisch und > 85 diastolisch)
- Erhöhter Nüchternglukosespiegel ($> 110 \text{ mg/dl}$) oder Typ 2-Diabetes

Da eine Therapie nur durch Änderung der Lebensweise möglich ist, ergibt sich hier ein wichtiger Ansatz für eine Lebensstilintervention.

1.3 Präventionsmaßnahmen

Da die Insulinresistenz auch durch exogene Faktoren wie falsche Ernährung und körperliche Inaktivität verursacht wird und zu Beginn noch einen umkehrbaren Prozess darstellt, ergibt sich hier ein effektiver Ansatz für eine Intervention (53, 57). Ist der Typ 2-Diabetes erst manifestiert, bleibt die Erkrankung irreversibel.

Da vor allem die Zufuhr gesättigter Fettsäuren die Ätiologie der Adipositas begünstigt und somit das Risiko einen Typ-2 Diabetes zu entwickeln erhöht, sollte ein hoher Konsum an Ballaststoffen eine wichtige Grundlage für eine Lebensstilintervention bilden, da diese die Typ-2 Diabetes-Rate nachweislich um knapp ein Drittel senken kann (74). Auch Sport spielt bei der Therapie eine wichtige Rolle, denn sowohl die Insulinsensitivität bezogen auf den gesamten Organismus, als auch Kohlenhydrat- und Lipidstoffwechsel werden deutlich verbessert. Weitere positive Effekte sind die Senkung von Blutdruck und Körpergewicht. Die körperliche Aktivität stellt also einen wichtigen Faktor bei

der Diabetesprävention von Patienten mit Übergewicht, Hypertonie und gestörter Glucosetoleranz dar.

Mehrere große, internationale Studien wie Da Quing, DPP, DPS, STOP-NIDDM und Xendos haben mittlerweile gezeigt, dass durch Lebensstilintervention in einem Frühstadium der Erkrankung für fast 60% der Betroffenen der Ausbruch des Diabetes erfolgreich verhindert oder hinausgezögert werden konnte. Durch frühe medikamentöse Intervention war eine Verhinderung oder Verzögerung bei 25% bis 31% der Risikopersonen nachweisbar (42, 90, 60, 89).

1.4 Fettverteilung im menschlichen Körper

Bei der Akkumulation des Fettgewebes im menschlichen Körper wird zwischen der gynoiden (periphere, gluteo-femorale, hüftbetonte) und der androiden (zentrale, stammbetonte) Form unterschieden. Während die gynoide Form häufiger bei Frauen vorliegt und sich hauptsächlich im Bereich von Hüfte und Oberschenkeln bemerkbar macht, wird bei Männern meist die androide Fettverteilung mit einer Anhäufung von abdominellem Fettgewebe diagnostiziert. Man spricht in diesem Zusammenhang auch vom Apfel- oder Birnentyp (siehe Abb. 1.4).

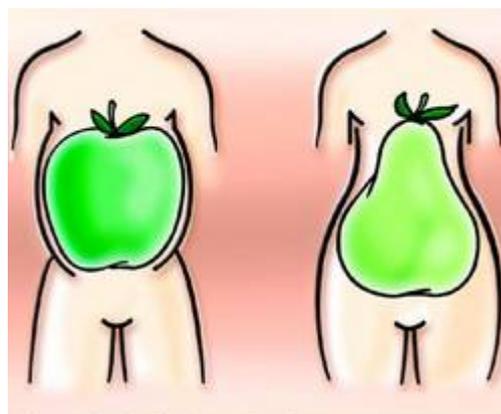


Abb. 1.4 Quelle: *D-Journal*, Schweizerische Diabetes-Gesellschaft

Es hat sich mittlerweile gezeigt, dass eine Fettvermehrung im Gesäß- und Oberschenkelbereich, wie sie beim Birnentyp vorkommt, weitaus weniger gefährlich ist, als eine bauchbetonte Fettansammlung.

Menschen mit androider Fettverteilung leiden nachweislich häufiger an Typ 2-Diabetes, Hypertonie und Fettstoffwechselstörungen, da die Bauchfettzellen stärker vaskularisiert sind als Fettzellen anderer Körperregionen (64). Dadurch kann das Fett schneller freigesetzt werden und o.g. Komplikationen auslösen. Grundsätzlich wird zwischen subkutanem und visceralem Fett unterschieden. Beide Arten gehören zum so genannten Depotfett des Körpers. Während das subkutane Fett unter der Haut lokalisiert ist, umgibt das viscerale (intraabdominelle) Fett die inneren Organe und beeinflusst durch seine hohe Stoffwechselaktivität besonders den Fett- und Kohlenhydratstoffwechsel. Seine Masse steigt sowohl bei Frauen als auch bei Männern mit zunehmendem Alter an (52).

Lange Zeit wurde die enge Korrelation zwischen Adipositas und Insulinresistenz mit der so genannten visceralen Hypothese erklärt. Dabei wurden viscerale Fettakkumulationen bei Frauen mit erhöhtem Fettanteil in der oberen Körperhälfte für eine geringere Insulinsensitivität verantwortlich gemacht (40). In der Zwischenzeit haben allerdings mehrere Studien gezeigt, dass auch subkutanes Fettgewebe mit der Insulinresistenz assoziiert ist, da der Anteil der von ihm ausgeschütteten Adipokine bisher unterschätzt worden ist (80).

1.5 Quantifizierung von Fettgewebe

Ein Maßstab für die Fettverteilung in verschiedenen Körperregionen stellt die Waist-to-Hip-Ratio (WHR, Taillen-Hüft-Quotient) dar. Sie wird definiert als der Quotient aus Taillen- und Hüftumfang (in cm). Man zieht sie heran, um das Fettverteilungsmuster des Körpers zu ermitteln. Dabei wird der Taillenumfang in Bauchnabelhöhe und der Hüftumfang in Höhe der Spina iliaca ant. sup. im Stehen ermittelt. Ein kleiner Wert deutet dabei eher auf eine gynoide, ein großer Wert auf eine androide Fettverteilung hin. Zur Ermittlung des Fettanteils im Körper gibt es mittlerweile mehrere Verfahren:

Bei der Densitometrie, auch hydrostatisches (Unterwasser-) Wiegen genannt, macht man sich die Tatsache zunutze, dass Fett aufgrund seiner geringen Dichte unter Wasser einen höheren Auftrieb erfährt und adipöse Menschen unter Wasser somit leichter sind, als schlanke Menschen des gleichen Körpergewichts. Der Fettanteil kann daraus mit folgender Formel ermittelt werden:

$$\text{Körperdichte (g x cm}^{-3}\text{)} = \text{Körpermasse (g)} / \text{Körpervolumen (cm}^3\text{)}$$

Eine weitere Methode zur Körperfettbestimmung stellt die Kalipermetrie (Hautfaltenmessung) dar. Dabei wird die Hautfaltendicke an bestimmten Körperstellen mit Hilfe einer speziellen Messzange, dem Kaliper, gemessen und die Werte anschließend addiert. Allerdings birgt diese Methode die Gefahr von Messfehlern, da eine Kompression von Fettgewebe bei der Messung möglichst vermieden werden soll und das Greifen der Hautfalten bei der so genannten Dreipunkt-, Vierpunkt- und Zehnpunktmessung einige Übung erfordert. Bei Verlaufsuntersuchungen sollten die Messungen daher möglichst von der gleichen Person vorgenommen werden. Da zudem die Messung des visceralen Fettes nicht möglich ist, erscheint diese Methode zur absoluten Körperfettbestimmung jedoch recht zweifelhaft.

Fettwaagen basieren wiederum auf der Messung des Körperfetts über die so genannte bioelektrische Impedanzanalyse (BIA-Methode). Sie gibt außerdem Aufschluss über den Wassergehalt und die Muskel- und Organmasse (Body Cell Mass, BCM). Bei dieser Messung zirkuliert ein schwacher, elektrischer Strom durch den Körper. Dabei werden jeweils zwei Elektroden auf eine Hand und einen Fuß geklebt. Aus der gemessenen Impedanz, die der Körper dem Stromfluss entgegenbringt, kann auf den gesamten Körperflüssigkeitsanteil geschlossen werden. Die Gesamtfüssigkeit hängt wiederum mit der fettfreien Masse (FFM) zusammen, was letztendlich auf das Gesamtkörperfett schließen lässt. Dadurch, dass die Fettmasse normalerweise kaum Wassereinlagerungen beinhaltet, ergibt sich ein höherer Widerstand. Je höher der Flüssigkeitsanteil

und damit die Konzentration von Elektrolyten ist, umso geringer ist auch der elektrische Widerstand. Mit Hilfe entsprechender Formeln wird aus dem gemessenen Widerstand, der Körpergröße und dem Körpergewicht bei gegebenem Geschlecht und Alter die Körperzusammensetzung ermittelt (82).

Weitaus genauere, aber auch aufwändigere und teurere Methoden zur Körperfettmessung stellen die bildgebenden Verfahren dar (15). Bei der Computertomographie (CT) ist es möglich, mit Hilfe von Querschnittsbildern verschiedener Körperabschnitte den Fettanteil exakt zu messen. Dabei wird ein in einer Röntgenröhre erzeugter, schmaler Röntgenstrahl durch verschiedene Körperstrukturen wie Fett- oder Muskelgewebe, Organe und Knochen unterschiedlich stark abgeschwächt. Die abgeschwächten Signale werden wiederum von Detektoren empfangen, elektronisch aufbereitet und computertechnisch ausgewertet. Dieser Vorgang wiederholt sich immer wieder aus verschiedenen Richtungen. Die gute Kontrastabstufung ermöglicht eine Unterscheidung zwischen den verschiedenen Gewebearten. Die verschiedenen Dichtewerte durch die Schwächung der Röntgenstrahlen in unterschiedlichen Strukturen werden im CT mit Hilfe der so genannten Hounsfield-Skala quantifiziert und in Hounsfield-Einheiten (HE) angegeben. Wasser gilt dabei als Referenz und besitzt einen Wert von 0 HE, Luft weist einen Wert von -100 HE auf. Fettgewebe absorbiert die Röntgenstrahlung geringer als Wasser und stellt sich mit einem Wert von ungefähr -80 HE im CT-Bild dunkel und somit gut abgrenzbar dar. Die Bilder können zudem dreidimensional erzeugt und auf einem Bildschirm ausgewertet werden. Als Nachteil dieser Methode ist allerdings die Strahlenbelastung zu nennen, die mit der Anzahl der angefertigten Schnittbilder korreliert. Daher werden meist auch nur Einzelschnitte angefertigt. Die hohe Aussagekraft rechtfertigt jedoch oft die Durchführung (13).

Die Dual-Röntgen-Absorptiometrie (Dual-energy-x-ray-absorption „DEXA“) basiert auf den gleichen Grundlagen wie die Computertomographie, allerdings mit Einsatz von zwei energetisch leicht unterschiedlichen Röntgenquellen. Dadurch können pro Messpunkt zwei Schwächungswerte gemessen und

unterschiedliche Gewebe genauer erfasst werden. Da es sich dabei jedoch um ein Projektionsverfahren und nicht wie bei der CT um ein Schnittbildverfahren handelt, ist eine Trennung in einzelne Gewebekompartimente, wie z.B. die Trennung von visceralem und subkutanem Fett, nicht möglich.

Seit der Entdeckung der Röntgenstrahlen im letzten Jahrhundert spielt heutzutage auch der niederenergetische Bereich des elektromagnetischen Spektrums eine wichtige Rolle in der Radiologie.

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist die leistungsstärkere, aber auch kostenintensivere Methode, die zudem den Vorteil hat, die Patienten keiner Strahlenbelastung auszusetzen. Im Gegensatz zur Computertomographie werden hier keine Röntgenstrahlen, sondern Magnetfelder und Radiowellen eingesetzt. Mit Hilfe der Radiowellen kann eine magnetische Resonanz spintragender, in einem Magnetfeld befindlicher Atomkerne in verschiedenen Geweben angeregt werden, die daraufhin schwache Signale aussenden. Besonders das intensive MR-Signal von Wasserstoffprotonen ermöglicht die Aufnahme morphologischer Schnittbilder des menschlichen Körpers. Außerdem können mehrere Schnittebenen dargestellt werden, ohne dabei die Lage des Patienten verändern zu müssen. Ursprüngliche Kontraindikationen wie metallische Implantate (Herzschrittmacher) gelten in vielen Fällen nur noch bedingt.

Die Magnetresonanzspektroskopie (MRS) ist ein weiteres Verfahren, das auf der Kernspinresonanz basiert und der Identifizierung und Quantifizierung von Metaboliten dient, die mit bildgebenden Methoden nicht dargestellt werden können. Dieses Untersuchungsverfahren wird mit den gleichen Geräten wie auch die konventionelle MRT-Untersuchung durchgeführt und ermöglicht es, Spektren anstatt Tomogramme aufzunehmen, in denen auch gering konzentrierte Metaboliten, die mit der Bildgebung nicht dargestellt werden können, sichtbar gemacht werden.

1.6 Fragestellung

Es wurde mittlerweile bereits in mehreren Diabetespräventionsstudien gezeigt, dass das Risiko, einen Typ 2-Diabetes zu entwickeln durch ausgewogene Ernährung und regelmäßigen Sport vermindert werden kann (42, 90, 60, 89).

Die vorliegende Studie soll anhand von spektroskopischen Magnetresonanzmethoden zeigen, inwiefern sich eine Lebensstilintervention auf den intrahepatischen Lipidgehalt (IHL) und den intramyozellulären Lipidgehalt (IMCL) im M. soleus und im M. tibialis ant. bei Personen mit erhöhtem Risiko, einen Typ 2-Diabetes zu entwickeln, auswirkt.

Des Weiteren soll geklärt werden, ob diese Parameter in direktem Zusammenhang mit der Insulinsensitivität stehen und welche Bedeutung den ektopen Fettdepots in der Pathogenese der Insulinresistenz beigemessen werden kann.

2. Material und Methoden

2.1 Die TULIP-Studie

Die TULIP-Studie (Tübinger Lebensstil Interventionsprogramm) ist eine Diabetes-Präventionsstudie, die seit Mai 2003 in der Abteilung Innere Medizin IV der Medizinischen Klinik der Eberhard Karls-Universität Tübingen durchgeführt wird. Während der zweijährigen Studiendauer müssen sich die Probanden einer Eingangs-, Zwischen- und Abschlussuntersuchung unterziehen. Zur Teilnahme muss mindestens eines der folgenden Einschlusskriterien bei klinisch, laborchemisch gesunden Freiwilligen gegeben sein

- ein BMI > 27 kg/m²
- eine eingeschränkte Glukosetoleranz
- eine positive Familienanamnese hinsichtlich eines Typ 2-Diabetes
- Gestationsdiabetes

Weitere Voraussetzungen für eine Teilnahme sind

- keine Einnahme von Medikamenten, die Einfluss auf Glukosetoleranz, Insulinsekretion oder Insulinsensitivität nehmen können
- keine bestehende Schwangerschaft
- keine Kontraindikationen für MR-Untersuchungen

Ziel der Studie ist es, durch gezielte Lebensstilmodifikation (kalorienreduzierte, ballaststoffreiche Diät und regelmäßigen Sport) der Entstehung von Insulinresistenz und Typ 2-Diabetes mit Hilfe neu entwickelter Präventionskonzepte entgegenzuwirken. Die Daten der Eingangsuntersuchung stellen die basalen Werte dar, während die Daten der „Follow up“-Untersuchung der Verlaufskontrolle dienen. Eine abschließende Aussage kann mit Hilfe der Daten der Abschlussuntersuchung gemacht werden. Die Probanden werden mündlich und schriftlich über Untersuchungsmethoden und Risiken aufgeklärt, wobei jederzeit die Möglichkeit zum Rücktritt gegeben ist, auch nach

Unterzeichnung der Einverständniserklärung. Die Studie wird mit Genehmigung der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Eberhard Karls Universität Tübingen durchgeführt.

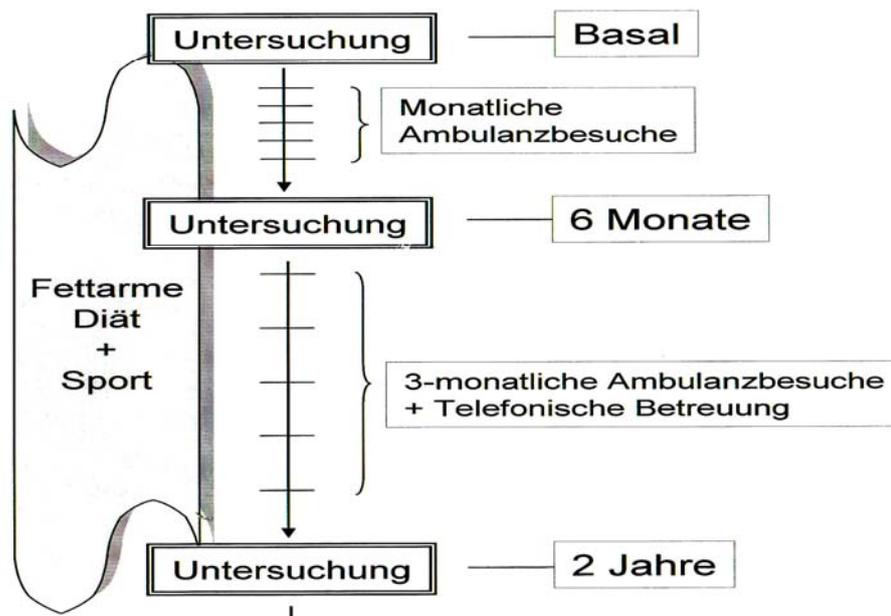


Abb. 2.1 Ablaufschema der TULIP-Studie

Die Ziele der Lebensstilintervention sind eine Gewichtsabnahme um mindestens 5% des Ausgangsgewichts, weniger als 30% der Kalorienaufnahme in Form von Fett, weniger als 10% Kalorienaufnahme in Form von gesättigten Fettsäuren, mindestens 15g Ballaststoffe pro 1000 kcal und mindestens drei Stunden sportliche Aktivität pro Woche.

Während der zweijährigen Studiendauer werden die Probanden von Ernährungsberatern, Krankenschwestern und Sportpädagogen in insgesamt 14 Beratungsgesprächen betreut, um Bewegungs- und Sporttherapien, sowie die selbstständige Führung eines Ernährungsprotokolls zu erlernen.

Die körperlichen Aktivitäten werden mittels Pulsmesser erfasst und in einem Bewegungsprotokoll festgehalten. Bei jeder Sitzung erfolgt eine Kontrolle von

Gewichtsentwicklung und Körperzusammensetzung mit Hilfe der Körperfettwaage „Tanita Body Composition Analyzer TBF-410/1“.

2.2 Grundlagen der Magnetresonanz

Die Magnetresonanztomographie (MRT) stellt eine nicht-invasive Methode zur Analysierung der chemischen Zusammensetzung von Gewebe, Lösungen und Stoffen dar. Sie beruht auf elektromagnetischen Effekten rotierender Wasserstoffkerne in verschiedenen chemischen Verbindungen. Die physikalische Grundlage bildet dabei die kernmagnetische Resonanz, deren Prinzip erstmals 1946 von Bloch und Purcell beschrieben wurde (8).

Das Wasserstoffatom eignet sich aufgrund seines häufigen Vorkommens im menschlichen Körper besonders gut zur Bildgebung, da es durch den Eigendrehimpuls seines Kerns eine hohe Nachweisempfindlichkeit zur Messung der kernmagnetischen Resonanz darstellt. Der mechanische Drehimpuls der Atomkerne wird als Kernspin bezeichnet.

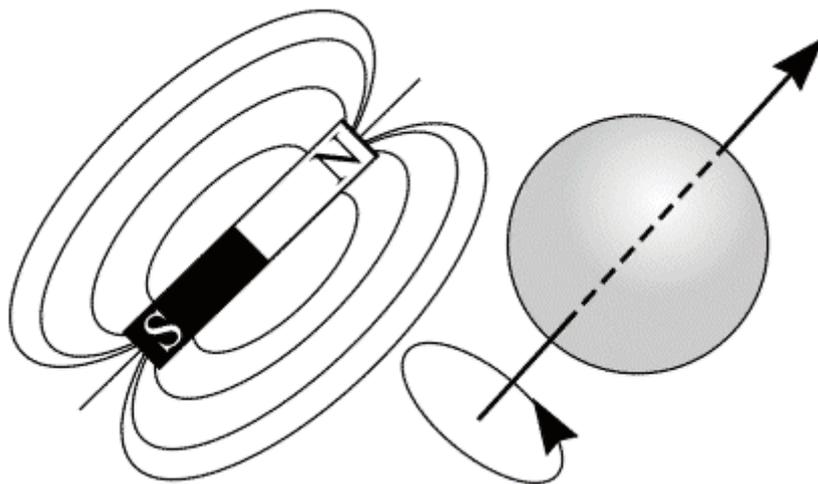


Abb. 2.2 Magn. Moment durch Rotationsbewegung eines geladenen Protons

Quelle: Keller, *Basic Principles of MR Imaging* 1988: GE Medical Systems

Liegt eine gerade Anzahl von Protonen und Neutronen vor, kann kein Kernspin entstehen, da sich die Nukleonen zu Paaren mit antiparallelem Spin ausrichten. Bei einer ungeraden Anzahl von Protonen oder Neutronen wird ein magnetisches Moment mit Dipolcharakter erzeugt. Die Einzelkerne drehen sich dabei mit der so genannten Larmorfrequenz kreiselartig im Schwerfeld der Erde um die z-Achse, was auch als Präzessionsbewegung bezeichnet wird (siehe Abb. 2.3). Unter der Larmorfrequenz versteht man diejenige Frequenz, mit der ein Spin um eine äußere Feldrichtung präzediert. Sie ist proportional zur vorliegenden Feldstärke des statischen Magnetfeldes und für jede Kernart charakteristisch. Zur Anregung der Kerne wird im MR-System kurzzeitig ein Hochfrequenzpuls eingeschaltet. Die Präzessionsbewegung tritt auf, sobald der Kern aus seiner Ruhelage gebracht wird und kehrt in seine ursprüngliche Lage zurück, sobald der HF-Puls abgestellt wird. Die Addition aller magnetischen Momente ergibt die so genannte makroskopische Magnetisierung M , die parallel zum statischen Magnetfeld B_0 steht. Wird M durch einen Hochfrequenzpuls ausgelenkt, ist eine Magnetisierung von außen messbar, die sich aus den Teilkomponenten der transversalen Magnetisierung (senkrecht zu B_0) und der longitudinalen Magnetisierung (parallel zu B_0) zusammensetzt. Dies beruht auf der Tatsache, dass sich die Spins aufgrund ihres magnetischen Moments zum Teil parallel oder antiparallel entlang einer Feldlinie ausrichten, wenn die magnetischen Dipole in ein statisches Magnetfeld B_0 gebracht werden. Die parallele Ausrichtung überwiegt dabei zu einem geringen Grad. Die Längsmagnetisierung kommt dadurch zustande, dass M im Grundzustand (thermisches Gleichgewicht) immer parallel zu B_0 liegt (8).

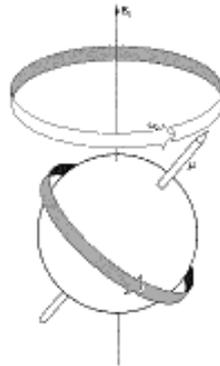


Abb. 2.3 Kernspin bei externem Magnetfeld B_0 : Präzessionsbewegung der Kerndrehachse mit der kern- und magnetfeldabhängigen Larmorfrequenz ω_0 .

Quelle: Zeitler, E.: Kernspintomographie. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln

2.3 Prinzip der Magnetresonanztomographie

Der zentrale Kern einer MRT-Anlage besteht aus einem supraleitenden Elektromagneten, in dessen Innenwänden Sende- und Empfangsspulen eingebaut sind. Zur Signalverstärkung dienen zusätzlich kleine Oberflächenspulen. Des Weiteren befindet sich eine Patientenlagerungsvorrichtung mit zugehöriger Tischplatte vor der Magnetöffnung. Angeschlossen ist das System an einen hochleistungsfähigen Rechner, der die elektromagnetischen Impulse in Bildsignale umwandelt. Um eine Störung durch äußere Radiowellen zu verhindern, ist der Untersuchungsraum durch einen Faradayschen Käfig abgeschirmt. Im Wesentlichen läuft die Untersuchung in drei Schritten ab: der Patient wird auf dem Untersuchungstisch in ein starkes, homogenes Magnetfeld von 3 Tesla gefahren. Damit wird eine Ausrichtung der Protonen erreicht. Als zweiter Schritt wird die Ausrichtung durch Einstrahlung elektromagnetischer Hochfrequenzenergie in Form einer Radiofrequenz verändert. Die Sendespulen strahlen dabei einen Hochfrequenzimpuls mit der passenden Larmorfrequenz des Spins der betreffenden Kerne aus. Zur so genannten Anregung der Signalausendung muss die Magnetisierungskomponente M_z mit Hilfe von

Sendespulen in Querrichtung gedreht werden, um eine Quermagnetisierung (M_{xy}) zu erzeugen (siehe Abb. 2.4). Ziel ist es, die Magnetisierung der Atomkerne aus ihrer Ruhelage auszulenken.

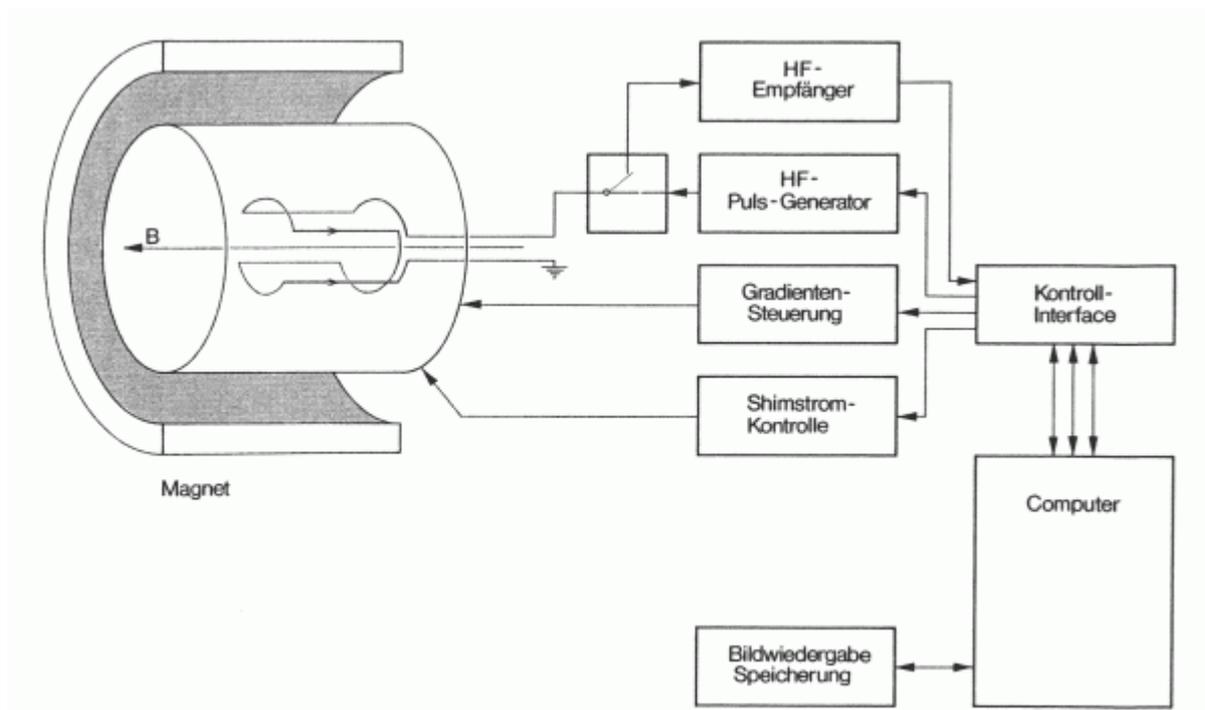


Abb. 2.4 Aufbau eines Kernspintomographen

Quelle: Zeitler, E.: Kernspintomographie. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln

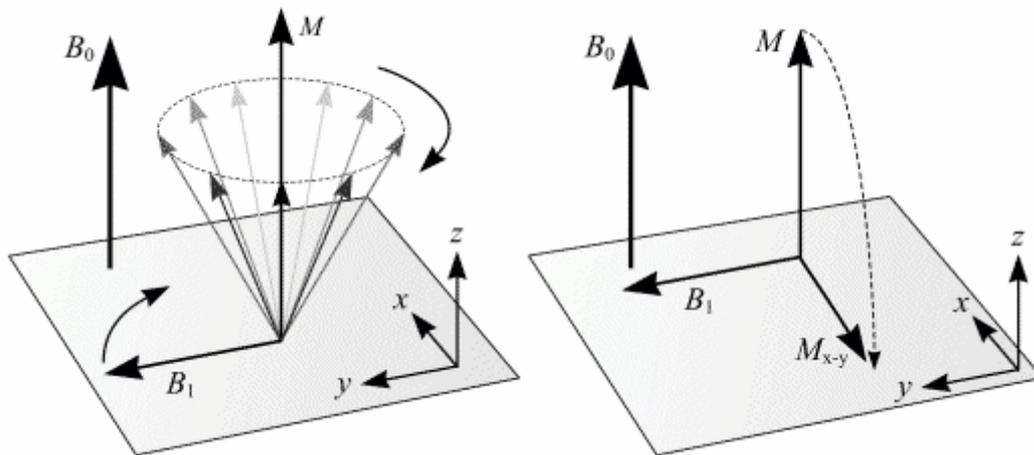


Abb. 2.5 Durch Einstrahlung eines Hochfrequenzimpulses entsteht die Magnetisierung M_{xy} . M kippt um 90° von der Längsmagnetisierung in die Quermagnetisierung.

Quelle: Keller, P., *Basic Principles of MR Imaging*. 1988, Milwaukee: GE Medical Systems.

Nach Abschalten des Hochfrequenzimpulses kehren die Protonen vom angeregten Zustand in den Grundzustand zurück. Diesen Vorgang bezeichnet man als Relaxation. Während der Relaxation verlieren die Spins die durch die Anregung zugeführte Energie durch Abstrahlung elektromagnetischer Signale, die wiederum im dritten Schritt von einer Empfängerspule registriert werden und der weiteren Datenverarbeitung dienen. Mit Hilfe dieser senkrecht zu B_0 liegenden Aufnahmespulen werden Daten gewonnen, die letztendlich die Grundlage zur Berechnung eines MR-Bildes darstellen.

Grundsätzlich wird zwischen zwei Relaxationsmechanismen unterschieden:

- T1 (=Aufbau der Längsmagnetisierung M_z)
- und
- T2 (=Zerfall der Quermagnetisierung M_{xy})

Die T1-Relaxation wird beschrieben durch die Formel

$$M_z(t) = M_0 \cdot \left(1 - ce^{-\frac{t}{T_1}}\right)$$

Man bezeichnet sie auch als longitudinale, oder Spin-Gitter-Relaxation, da die Spins in dieser Phase ihre Anregungsenergie wieder an das Gewebe (Gitter) abgeben. T1 entspricht dabei derjenigen Zeit, nach der sich die Protonen wieder zu 63% im Grundzustand befinden. Sie variiert je nach Gewebebeschaffenheit. Durch diese unterschiedlichen Relaxationszeiten entstehen die für die Bildgebung wichtigen Kontraste, die es ermöglichen, verschiedene Gewebearten zu differenzieren.

Die T2-Relaxation wird als Spin-Spin-Relaxation bezeichnet. Man beschreibt sie durch die Formel

$$M_{xy}(t) = M_{xy}(0) \cdot e^{-\frac{t}{T_2}}$$

Die Zeitkonstante T2 ist dabei ein Maß für die Abnahme der Transversalmagnetisierung. Nach der Zeit T2 kommt es zu einer Reduktion der Transversalmagnetisierung um 63%. Den Zerfall der Quermagnetisierung nennt man den freien Induktionszerfall (FID). Je nach T1-Zeit der Gewebe entstehen signalreiche oder signalarme Bereiche. Durch Wahl von bestimmten Parametern in den Pulsfolgen (Sequenzen) können Kontraste im Bild hervorgehoben werden. Man spricht dann von T1- oder T2- Gewichtung. Die Pulssequenz stellt eine Kombination aus Hochfrequenzimpuls und magnetischen Gradientenfeldern dar, die mehrmals pro Sekunde in bestimmter Reihenfolge ein- und ausgeschaltet werden. Auf T1-gewichteten Bildern wird Fettgewebe heller dargestellt als Muskelgewebe, da es eine kürzere longitudinale Relaxationszeit besitzt. Flüssigkeiten werden auf Grund von längeren longitudinalen Relaxationszeiten dunkler dargestellt. Auf T2-gewichteten Bildern erscheint Muskelgewebe signalärmer als Fett aufgrund der kurzen transversalen Relaxationszeit. Die Gewichtung kann durch Einstellung

der Messparameter der Pulssequenzen, Repetitionszeit (TR) und Echozeit (TE) bestimmt werden.

Die Zeit zwischen HF-Anregung und Signalaufnahme wird als Echozeit (TE) bezeichnet, die Zeit zwischen zwei Anrege-Impulsen Repetitionszeit (TR).

Kurze Echo- und Repetitionszeiten bewirken eine starke T1-Gewichtung der Bilder, während lange Echo- und Repetitionszeiten zu einer starken T2-Gewichtung führen.

Die so genannte Spin-Echo Sequenz basiert auf der Abfolge eines 90° - und eines 180° -Impulses (siehe Abb. 2.6). Um den störenden Einfluss äußerer Magnetfelder auf die präzedierenden Spins zu verhindern, welche zur Abnahme der Synchronisation zwischen den Kreisbewegungen der einzelnen Spins führt und daher die Querrelaxation beschleunigen, wird in der Mitte des Zeitintervalls zwischen 90° -Anregung und Datenauslese (TE/2) ein 180° -Impuls eingestrahlt. Dieser Impuls bewirkt eine Synchronisation der Kreisbewegungen und somit kommt es zum Zeitpunkt der Datenauslese (nach der Zeit TE) zu einem Echo.

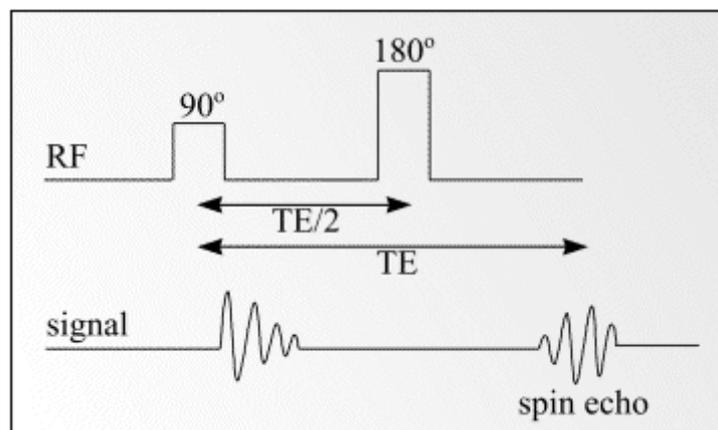


Abb. 2.6 Schematischer Verlauf einer Spin-Echo Sequenz

Da mit dem 180° -Impuls der störende Einfluss der Magnetfeldinhomogenitäten beseitigt wird, verläuft die Querrelaxation nicht mit der Zeitkonstanten $T2^*$, sondern langsamer mit der gewebespezifischen Konstanten T2. Durch entsprechende Wahl der Sequenzparameter TR und TE können Bilder

aufgenommen werden, in denen der Kontrast vorwiegend durch die Relaxationszeiten T1 und T2 der abgebildeten Strukturen geprägt ist. Die chemische Umgebung des beobachteten Kerns beeinflusst die Resonanzen in charakteristischer Weise. Das am Kernort wirkende Magnetfeld ist stets kleiner als das angelegte Feld B_0 , was wiederum zu einer veränderten Larmor- und Resonanzfrequenz der Spins führt.

2.4 Grundlagen der Protonenmagnetresonanzspektroskopie ($^1\text{H-MRS}$)

Die physikalische Grundlage der $^1\text{H-MRS}$ ist identisch mit der Grundlage der MR-Bildgebung. Die charakteristische Resonanzfrequenz eines Atomkerns gilt allerdings nur für einen isolierten Kern im Vakuum. Die Elektronenhülle des Atoms, in dem der Kern sich befindet bzw. die Molekülstruktur bewirken jedoch geringfügige Abschirmungen des am Kernort wirksamen Magnetfeldes und somit Variationen der Larmorfrequenz. Dieser Effekt wird chemische Verschiebung (chemical shift, δ) genannt. Dies macht man sich zunutze, um eine spezifische Kernart in verschiedenen Molekülen mit Hilfe unterschiedlicher Resonanzfrequenzen in einem Spektrum darzustellen. Das Spektrum variiert mit angelegter Pulssequenz und Feldstärke. Die räumliche Auflösung ist abhängig von der Größe des Volumenelements und wird durch die Gradienten gesteuert. Dabei ist es möglich, standardmäßig minimal $1 \times 1 \times 1 \text{ cm}^3$ kleine Volumina aufzunehmen. Das Spektrum enthält wichtige Informationen über die chemische Verschiebung δ und die Intensitäten I . In der Spektroskopie werden die Intensitäten üblicherweise in Abhängigkeit von der relativen Verschiebung bezogen zur bekannten Frequenz einer Referenzsubstanz aufgetragen. Diese liegt in einer Größenordnung von 10^{-6} , man spricht von „parts per million“ (ppm). Die Referenzsubstanz wird dabei gleich null gesetzt und die Abweichung einer spezifischen Molekülresonanzfrequenz als chemische Verschiebung angegeben. Durch die Verhältnisangabe in ppm wird zugleich eine Unabhängigkeit von der Stärke des Magnetfeldes erreicht. So liegt z. B. der Frequenzunterschied von Fett- und Wasserstoffprotonen bei 1,0 T bei 150 Hz und bei 1,5 T bei 225 Hz. In beiden Fällen beträgt der Unterschied jedoch 3,5

ppm. Da die ^1H -MRS von einer besseren Signalqualität profitiert, bietet eine Erhöhung der Feldstärke der Hochleistungs-Magnetresonanztomographen von 1,5 auf 3,0 Tesla einen enormen Fortschritt. Dadurch wird die Untersuchung kleinerer Volumina und damit die Verminderung von Partialvolumeneffekten bei kleinen oder stark inhomogenen Läsionen ermöglicht. Zudem gelingt eine bessere Trennung und damit Auflösung der einzelnen Metabolite, gegebenenfalls die zuverlässigere Detektion von Metaboliten mit geringeren Konzentrationen. Alternativ kann die Untersuchungszeit verkürzt werden. In der vorliegenden Studie wurde mit der so genannten volumenselektiven Spektroskopiemethode (single-voxel-Spektroskopie) gearbeitet. Bei der Magnetresonanz-Spektroskopie (MRS) wird in der Regel volumenselektiv angeregt. Das bedeutet, dass das Signal nur aus einem definierten quaderförmigen Volumen akquiriert wird, welches im gewünschten Organ oder Gewebe platziert werden kann, da die Bestimmung von Metaboliten, Lipiden oder Makromolekülen einerseits nur aus bestimmten, lokal begrenzten Gewebetypen erwünscht ist und andererseits eine ausreichende Feldhomogenität nur über ein begrenztes Volumenelement (Voxel) erreicht werden kann. Die Anregung erfolgt über so genannte Gradientenspulen: diese können Magnetfelder erzeugen, die in Wechselwirkung mit dem Hauptmagnetfeld treten und so eine ortsabhängige, magnetische Induktion bewirken. Es ändert sich die Feldstärke des Hauptmagnetfeldes, sowie die Resonanzfrequenz bestimmter Kernspins, abhängig von ihrer Lage innerhalb des Magnetfeldes. Entlang des daraus entstehenden Feldes besitzen die Spins verschiedene Präzessionsfrequenzen. Aus diesem Frequenzspektrum können räumliche Informationen gewonnen werden. Bei Überlagerung der Gradientenfelder durch Spulenpaare mit entgegengesetzter Stromrichtung kann somit ein Zielvolumen markiert werden (Laubenberger S., Bayer T.). Die am meisten verwendeten Lokalisierungstechniken bei der MRS sind die Point RESolved Spectroscopy (PRESS) und die STimulated Echo Acquisition Mode (STEAM) (11, 22). Bei der PRESS Sequenz wird zuerst durch einen frequenzselektiven 90° -Puls eine Quermagnetisierung erzeugt. Während der Einwirkung des 90° -Pulses ist

ein Gradient in z-Richtung geschaltet, so dass nur Spins in einer Schicht der xy-Ebene angeregt werden, welche durch die Frequenzbreite des 90° -Pulses festgelegt ist. Nach der Zeit $TE_1/2$ wird ein 180° -Puls geschaltet, der ein Spin-Echo erzeugt. Während der Dauer des 180° -Pulses ist wiederum ein Gradient geschaltet, der nun in die y-Richtung weist. Der Gradient hat zur Folge, dass nur die Spins in einer Schicht in der xz-Ebene um 180° gekippt werden, die durch die Frequenzbreite des 180° -Pulses festgelegt ist. Insgesamt wird nach der Zeit TE_1 durch die Spins, die aus der Schnittmenge der beiden Schichten stammen, ein Spin-Echo erzeugt. Wird nach der Zeit $TE_1+TE_2/2$ ein weiterer 180° -Puls mit einem Schichtselektions-Gradienten in x-Richtung geschaltet, so erhält man nach der Zeit $TE = TE_1+TE_2$ ein weiteres Spin-Echo, das von den Spins aus der Schnittmenge aller drei Schichten erzeugt wird. Die direkt vor und nach den 180° -Pulsen geschalteten Gradienten haben die Aufgabe, die von den nicht umgeklappten Spins erzeugte Quermagnetisierung vollständig zu dephasieren, damit diese kein Störsignal von außerhalb des angeregten Volumens liefern.

Bei der STEAM Sequenz wird mit drei 90° -Pulsen ein so genanntes stimuliertes Echo erzeugt (siehe Abb. 2.7). Der erste 90° -Puls erzeugt Quermagnetisierung, die während der ersten $TE/2$ -Periode durch sogenannte Crusher-Gradienten (und Feld-inhomogenitäten) in der xy-Ebene vollständig dephasiert wird. Der zweite 90° -Puls dreht die gesamte xy-Ebene in die xz-Ebene. Während der Zeit TM werden wiederum die Querkomponenten der Magnetisierung durch einen Crusher-Gradienten vollständig dephasiert. Der letzte Puls dreht schließlich die verbleibende Längsmagnetisierung wieder zurück in die xy-Ebene, welche durch erneutes Schalten von Crusher-Gradienten wie im ersten $TE/2$ -Intervall (und Feldinhomogenitäten) rephasiert wird und zum Zeitpunkt $TE + TM$ ein Echo erzeugt.

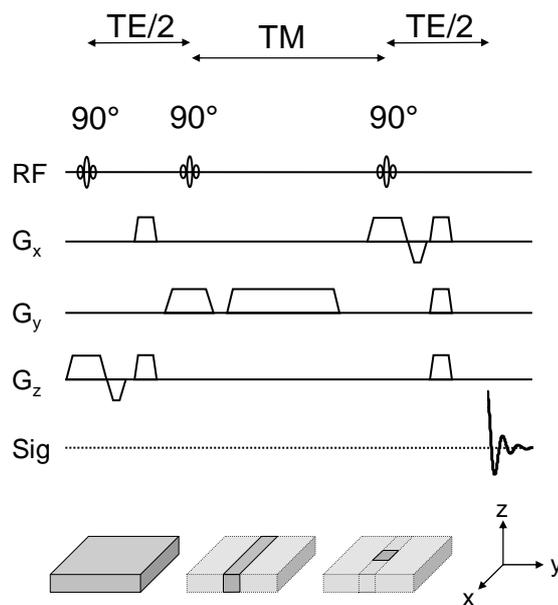


Abb. 2.7 Erzeugung eines stimulierten Echos

Da die Magnetisierung nur teilweise rephasiert, erhält man bei der STEAM-Sequenz nur halb so viel Signal wie bei der PRESS-Sequenz. Die STEAM-Sequenz erlaubt aber kürzere Echozeiten, da während dem zweiten und dritten Puls nur Längs- und keine Querrelaxation zu einer Signalverringerng beim Echo führt (Die vorhandene Quermagnetisierung im TM-Intervall trägt nach dem dritten 90° -Puls nicht zum Echo bei). Dies ist vor allem dann von Vorteil, wenn Metaboliten erfasst werden sollen, die sehr kurze T_2 -Zeiten haben.

Für die Auswertung der Spektren wurde in der vorliegenden Studie ein Matlab-basiertes Programm (Matlab 6.5, the MathWorks Inc., Natick, Massachusetts, USA) verwendet.

2.5 Muskelspektroskopie

Die Magnetresonanzspektroskopie (MRS) stellt mittlerweile eine wichtige, nicht-invasive Methode zur Untersuchung von muskulären Fettdepots dar. Schick et al. wiesen bereits 1993 mit Hilfe der MRS nach, dass eine Differenzierung der Signale von Fettsäuren aus verschiedenen Gewebekompartimenten möglich ist.

Somit können Konzentrationen von intra- und extramyozellulären Lipiden (IMCL, EMCL) bestimmt werden (72). Durch die unterschiedlichen physikalischen und chemischen Eigenschaften und geometrischen Anordnungen der in den Fettsäuren gebundenen Protonen entstehen Frequenzverschiebungen, die das spektroskopische Signal beeinflussen. So erfährt das Signal der EMCL, die in länglichen zylinderförmigen Septen um die Muskelfaserbündel angelagert sind, eine Frequenzverschiebung zu den IMCL, die in kugelförmigen Fetttröpfchen in den Muskelzellen eingelagert sind. Diese Frequenzverschiebung hängt von der Orientierung der Muskelfasern im statischen Magnetfeld ab und ist maximal für eine parallele Ausrichtung, wie z.B. im M. tibialis ant. In der vorliegenden Studie wurden die IMCL des M. soleus und des M. tibialis ant. mit Hilfe der ^1H -MRS bestimmt. Für die Untersuchung wurde eine Echozeit TE von 10 ms gewählt, um Signalverluste durch transversale Relaxationsprozesse zu verhindern, sowie eine Repetitionszeit TR von 2. Um eine Signalverbesserung zu erzielen wurde während der Messzeit von 1:32 Minuten insgesamt 40-mal akquiriert und die daraus gewonnenen Werte gemittelt. Zudem wurde das Wassersignal durch einen selektiven Vorpuls unterdrückt, um eine deutlich bessere Sichtbarkeit der Signale von IMCL, Cholin und Creatin zu ermöglichen. Da für die Magnetresonanzspektroskopie eine gute Homogenität des statischen Magnetfeldes nötig ist, wurden außerdem so genannte Shimspulen eingesetzt, um verbleibende Inhomogenitäten im selektiven Volumenelement und eventuelle Feldverzerrungen zu kompensieren. Diesen Vorgang bezeichnet man als „shimmen“. Es resultieren schmale Spektrallinien, die eine gute Differenzierung der extra- und intramyozellulären Lipide zulassen. Die Signalintegrale von IMCL und Cr_3 wurden in festen Frequenzintervallen (IMCL: 1,2 – 1,4 ppm, Cr_3 : 2,95 – 3,15 ppm) bestimmt. Für die Auswertung wurden die Signale der Spektren mit einer Gaußfunktion in der Zeitdomäne gefiltert (Zentrum bei 0 ms, Halbwertsbreite bei 150 ms). Die Signale wurden Fourier-transformiert und in nullter und erster Ordnung phasenkorrigiert. Das Methylsignal von Creatin (Cr_3) bei 3,05 ppm wurde als interne Referenz zur Skalierung des IMCL verwendet. Die Integrale des Methylsignals und des

Creatin-Methyl-Signals wurden aufeinander bezogen und ergeben die Menge an IMCL, angegeben in institutional units (IU).

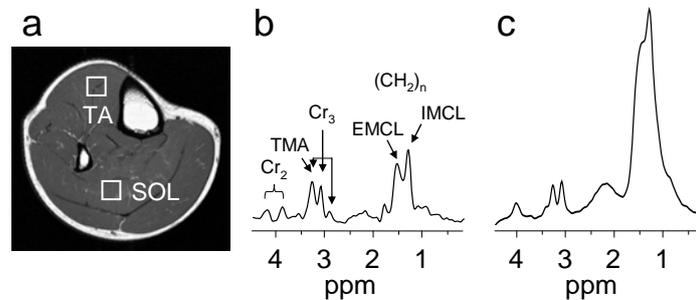


Abb 2.8 *a: T1-gewichtetes Tomogramm der Wade. b: ¹H-MR Spektrum des M. tibialis anterior (TA). Intramyocelluläre Lipide (IMCL), Creatine (Cr) sowie extramyocelluläre Lipide (EMCL) sind deutlich dargestellt. c: ¹H-MR Spektrum des M. soleus (SOL).*

2.6 Leberspektroskopie

Die Bestimmung der hepatischen Lipide erfolgte ebenfalls mit Hilfe der STEAM-Technik. Dabei wurde während der Untersuchungszeit von 2:08 Minuten insgesamt 32-mal aquiriert, um eine Erhöhung des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses (SNR) zu erreichen. Die Werte wurden aus dem Verhältnis des Integrals von Fett und des Integrals von Fett und Wasser ermittelt und stellen den prozentualen Fettanteil im Verhältnis zum Gesamtsignal dar. Wasser- und Fettsignale wurden mittels festgelegter Frequenzintervalle bestimmt, welche sich beim Wassersignal in einem Bereich zwischen 3,1-6,2 ppm und beim Lipidsignal in einem Bereich zwischen 0,8-1,8 ppm befinden. Ein Problem bei der Spektroskopie der Leber stellen jedoch Bewegungsartefakte dar, die durch Atmung, Gefäßpulsationen und die Gastrointestinaltraktperistaltik hervorgerufen werden und zu Konturunschärfen führen. Um solche Artefakte möglichst zu vermeiden, werden Maßnahmen wie Bildmittelung und die Verwendung von Vorsättigungspulsen verwendet. Des Weiteren empfiehlt es sich, den Patienten

während der Untersuchung die Luft anhalten zu lassen, um eine Bewegung der Leber zu reduzieren.

Bisher war eine genaue Diagnosestellung bei vielen Erkrankungen des Lebergewebes nur durch histologische Untersuchungen von Leberbiopsien möglich. Dank der ^1H -MRS können nun quantitative Aussagen über den Fettgehalt im Lebergewebe gemacht, und dem Patienten schmerzhaftes Biopsien erspart werden.

Zur Auswertung der Leberspektren wurden die Signale mit einer Gaußfunktion in der Zeitdomäne gefiltert (Zentrum bei 0 ms, Halbwertsbreite bei 150 ms), fourier-transformiert und in nullter und erster Ordnung phasenkorrigiert. Das Fettsignal (Methylensignal bei 1,3 ppm und Methylsignal bei 0,95 ppm) wurde zwischen 0,5 und 1,8 ppm integriert, das Wassersignal (bei 4,8 ppm) zwischen 3,1 und 6,2 ppm. Das Wassersignal wurde als interne Referenz verwendet und der Quotient $\text{Int}(\text{Fett})/\text{Int}(\text{Wasser}) \cdot 100$ als prozentualer Fettwert (IHL) berechnet.

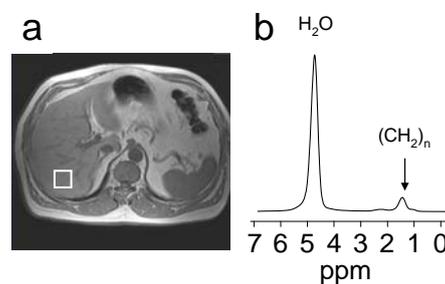


Abb. 2.9 *a: T1-gewichtetes MR-Tomogramm der Leber mit eingezeichnetem Volumenelement für die spektroskopische Untersuchung. b: Das Spektrum zeigt einen kleinen Fettpeak $[(\text{CH}_2)_n]$.*

2.7 Metabolische Untersuchungen

Ein Maß für die in Abschnitt 1.2 beschriebene Insulinresistenz stellt der orale Glukosetoleranztest (oGTT) dar, der auch in der vorliegenden Arbeit durchgeführt wurde. Er wird anhand der durch die American Diabetes Association (ADA) und die World Health Organisation (WHO) festgelegten Kriterien bewertet (DECODE Study Group: Glucose tolerance and mortality). Nach zehnstündiger Nahrungskarenz und Verzicht auf Nikotin und Medikamente folgt eine zweistündige Testdauer. Jede Art von körperlicher Anstrengung ist dabei untersagt.

Zunächst wird mit einer basalen Blutentnahme begonnen, bei der die Glukose-, Insulin- und C-Peptid-Plasmakonzentration, Elektrolyte, Blutfette und Leberenzyme bestimmt werden. Anschließend werden 75g Glukose in Form eines Mono-Oligosaccharidgemischs (O.G.T. Dextro) innerhalb von 5 Minuten oral verabreicht. Nach 30, 60, 90 und 120 Minuten werden die Glukose-, Insulin- und C-Peptidwerte erneut anhand weiterer Blutentnahmen bestimmt. Bei dieser Studie wird aus dem oGTT der Insulinsensitivitätsindex (ISI) nach Matsuda et al. berechnet.

2.8 Anthropometrische Untersuchungen

Hierzu zählen die Erfassung der Daten von Alter (Jahre), Größe (cm), Gewicht (kg) und BMI (kg/m^2).

Der Bodymass-Index (BMI) wird anhand von Körpergröße (cm) und Körpergewicht (kg) berechnet und durch die von der WHO festgelegte Einteilung klassifiziert:

BMI $< 18,5 \text{ kg}/\text{m}^2$ Untergewicht

BMI $18,5\text{--}25 \text{ kg}/\text{m}^2$ Normalgewicht

BMI $25\text{--}30 \text{ kg}/\text{m}^2$ Übergewicht

BMI $30\text{--}35 \text{ kg}/\text{m}^2$ Adipositas I

BMI $35\text{--}40 \text{ kg}/\text{m}^2$ Adipositas II

BMI > 40 kg/m² Adipositas III

Die anthropometrischen Untersuchungen und oGTT werden unmittelbar im Anschluss an die MR-Untersuchung am selben Morgen durchgeführt.

2.9 Statistik

Die vorliegende Studie wurde mit Hilfe des Programms Excel 2007 von Microsoft statistisch ausgewertet. Die Zusammenhänge von Baseline- und Follow up-Untersuchung nach 9 Monaten wurden durch lineare Korrelationskoeffizienten beschrieben. Grundlage für die in Tabelle 6 dargestellten Werte war ein einseitig gepaarter t-Test. Ein p-Wert kleiner 0,05 wurde als statistisch signifikant angesehen. Die Ergebnisse wurden als Mittelwert +/- Standardabweichung dargestellt.

3. Ergebnisse

3.1 Probandenkollektiv

Das Probandenkollektiv stammt aus der groß angelegten Interventionsstudie zur Diabetesprävention (TULIP) der Medizinischen Klinik, Abteilung IV des Universitätsklinikums Tübingen.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden 114 Frauen und 70 Männer in der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Universität Tübingen untersucht.

Das Alter der Studienpopulation lag im Durchschnitt bei 46 +/- 10,86 Jahren.

3.2 Querschnittsanalyse

Die nachfolgende Tabelle bietet einen Überblick über die klinischen Charakteristika der Frauen und Männer des Probandenkollektivs bei der Baseline-Untersuchung.

Parameter	Frauen n= 114	Männer n= 70	p
Alter	44,6 +/- 10,6	48,2 +/- 10,9	< 0,05
Gewicht (kg)	79,8 +/- 14,8	97,5 +/- 14,4	< 0,0001
BMI (kg/m ²)	28,9 +/- 5,3	30,2 +/- 3,9	n. s.
WHR	0,8 +/- 0,1	0,9 +/- 0,1	< 0,0001
ISI oGTT (AU =arbitrary units)	14,3 +/- 7,2	12,5 +/- 7,4	n. s.
Gesamtkörperfett % (PFAT)	35,1 +/- 7,3	25,9 +/- 6,4	< 0,0001

Tabelle 1: Mittelwert +/- Standardabweichung der anthropometrischen Daten des Probandenkollektivs (N= 184) bei der Baseline-Untersuchung und Signifikanzniveaus

In der vorliegenden Studie waren die Männer im Vergleich zu den Frauen signifikant älter und schwerer, ebenso war die WHR bei den Männern signifikant höher. Alle in die Studie aufgenommenen Frauen und Männer wiesen zusammengenommen betrachtet ein durchschnittliches Gewicht von

86,56 kg +/- 16,98 kg auf und hatten damit einen erhöhten BMI mit einem durchschnittlichen Wert von 29,37 +/- 4,83.

Darüber hinaus ergab die Berechnung des Oralen Glukosetoleranztest (oGTT, angegeben in ISI nach Matsuda et al.) eine leicht eingeschränkte Insulinsensitivität (GIR=Glukose-Infusions-Rate: w= 34,42 +/- 12,41 vs. m= 28,18 +/- $\mu\text{mol} \times \text{kg} \times \text{min}$; p < 0,001). Sowohl bei den Werten des Insulinsensitivitätsindex, als auch beim BMI waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Geschlechtern erkennbar.

3.2.1 Verteilung der Fettkompartimente bei Frauen und Männern

Parameter	Frauen n= 114	Männer n= 70	p
Viscerales Fett/I (VAT)	2,42 +/- 1,48	4,94 +/- 1,71	< 0,0001
Intrahepatischer Lipidgehalt (IHL)	5,43 +/- 7,34	7,49 +/- 6,70	n. s.
Intramyozellulärer Lipidgehalt des M. tibialis anterior (IMCL/TA)	4,18 +/- 1,99	3,81 +/- 1,79	n. s.
Intramyozellulärer Lipidgehalt des M. soleus (IMCL/SOL)	14,00 +/- 5,12	17,59 +/- 7,31	< 0,01

Tabelle 2: Ergebnisse der mittels 1,5 Tesla Ganzkörper-MRT und ¹H-MRS bestimmten Fettkompartimente.

Die mittels 1,5 Tesla Ganzkörpertomographie bestimmten Lipidkompartimente ergaben, dass der Anteil an visceralem Fett bei den Männern signifikant höher war als bei den Frauen.

Ebenso wiesen die Männer im Vergleich zu den Frauen einen signifikant erhöhten intramyozellulären Lipidgehalt im M. soleus auf. Dahingegen lassen die Werte der intramyozellulären Lipide im M. tibialis anterior und die Werte des intrahepatischen Lipidgehaltes keine signifikanten Unterschiede bei den Geschlechtern erkennen.

3.2.2 Einzelbetrachtung der untersuchten ektopen Fettdepots bei Frauen und Männern

3.2.2.1 Intrahepatische Lipide

Korrelationskoeffizienten	IHL	
	Frauen	Männer
Alter	0,17	0,06
Gewicht	0,40	0,06
Viscerales Fett/I (VAT)	0,57	0,44
Gesamtkörperfettanteil %(PFAT)	0,37	0,19
Insulinsensitivität (ISI)	-0,48	-0,15

Tabelle 3: Korrelation des intrahepatischen Lipidgehalts mit anthropometrischen Daten bei der Baseline-Untersuchung

Alter, Gewicht, viscerales Fett und Gesamtkörperfettanteil korrelierten bei beiden Geschlechtern positiv mit dem intrahepatischen Lipidgehalt. Bei der gesamten Studienpopulation war eine negative Korrelation der IHL-Werte mit der Insulinsensitivität bemerkbar.

3.2.2.2 Intramyozelluläre Lipide im M. tibialis ant.

Korrelationskoeffizienten	IMCL M. tibialis ant.	
	Frauen	Männer
Alter	-0,12	-0,17
Gewicht	0,45	-0,18
Viscerales Fett/I (VAT)	0,29	-0,2
Gesamtkörperfettanteil % (PFAT)	0,38	-0,1
Intrahepatischer Lipidgehalt (IHL)	0,29	0,07

Tabelle 4: Korrelation des intramyozellulären Lipidgehalts des M. tibialis ant. mit anthropometrischen Daten bei der Baseline-Untersuchung

Die Menge an intramyozellulären Lipiden (IMCL) im M. tibialis ant. korrelierte bei den weiblichen Probanden positiv mit Körpergewicht, visceralem Fett,

Gesamtkörperfett und intrahepatischem Lipidgehalt. Bei den männlichen Probanden konnte eine negative Korrelation mit den Parametern Körpergewicht, viscerales Fett und Gesamtkörperfett festgestellt werden (siehe Tabelle 4).

Der intrahepatische Lipidgehalt (IHL) zeigte bei den Männern keine Korrelation mit den IMCL des M. tibialis ant.

3.2.2.3 Intramyozelluläre Lipide im M. soleus

Korrelationskoeffizienten	IMCL M. soleus	
	Frauen	Männer
Alter	0,08	-0,10
Gewicht	0,36	-0,11
Körperfett/I (VAT)	0,40	0,03
Gesamtkörperfettanteil % (PFAT)	0,42	0,16
Intrahepatischer Lipidgehalt (IHL)	0,08	0,10

Tabelle 5: Korrelation des intramyozellulären Lipidgehalts des M. soleus mit anthropometrischen Daten.

Der intramyozelluläre Lipidgehalt (IMCL) im M. soleus korrelierte bei den Frauen der Studienpopulation positiv mit Körpergewicht, visceralem Fett und Gesamtkörperfettanteil. Bei den männlichen Studienteilnehmern war eine positive Korrelation zum Gesamtkörperfettanteil (PFAT) ($w=0,42$ vs. $m=0,16$) und dem intramyozellulären Lipidgehalt im M. soleus bemerkbar. Eine Korrelation der intrahepatischen Lipide (IHL) mit den IMCL des M. soleus konnte bei beiden Geschlechtern nicht festgestellt werden.

3.3 Veränderungen während der Lebensstilintervention

Nach ca. neun Monaten wurde ein erster Vergleich (U1) mit den Daten der Basisuntersuchung (U0) angestellt. Das MR-Protokoll war hierbei identisch zur Eingangsuntersuchung.

3.3.1 Veränderung aller klinischen Charakteristika von Frauen und Männern getrennt betrachtet bei der Follow up-Untersuchung

Bei den weiblichen Probanden der Studienpopulation war bei der Follow up-Untersuchung bis auf die Werte von Gesamtkörperfett und intramyozellulärem Lipidgehalt im M. soleus bei allen Werten eine signifikante Verbesserung festzustellen.

Die männlichen Studienteilnehmer konnten alle Werte signifikant verbessern. Die Veränderungen aller klinischen Charakteristika sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

Parameter	Frauen U0	Frauen U1	p
Gewicht (kg)	79,8 +/- 14,8	77,87 +/- 15,28	< 0,05
BMI (kg/m²)	28,9 +/- 5,3	28,08 +/- 5,26	< 0,0001
ISI oGTT (AU= arbitrary units)	14,3 +/- 7,2	15,3 +/- 8,4	< 0,05
Körperfettanteil % (PFAT)	35,1 +/- 7,3	34,78 +/- 7,46	n.s.
Viscerales Fett/l (VAT)	2,42 +/- 1,48	2,08 +/- 1,50	< 0,0001
Intrahepatischer Lipidgehalt (IHL)	5,43 +/- 7,34	3,62 +/- 4,89	< 0,0001
Intramyozellulärer Lipidgehalt des M. tibialis anterior (IMCL/TA)	4,18 +/- 1,99	3,99 +/- 1,64	n.s.
Intramyozellulärer Lipidgehalt des M. soleus (IMCL/SOL)	14,00 +/- 5,12	12,43 +/- 3,43	< 0,01

Parameter	Männer U0	Männer U1	p
Gewicht (kg)	97,5 +/- 14,4	94,11 +/- 14,05	< 0,0001
BMI (kg/m²)	30,2 +/- 3,9	29,07 +/- 3,76	< 0,0001
ISI oGTT (AU= arbitrary units)	12,5 +/- 7,4	14,88 +/- 7,15	< 0,001
Körperfettanteil % (PFAT)	25,9 +/- 6,4	24,57 +/- 5,64	< 0,01
Viscerales Fett/l (VAT)	4,94 +/- 1,71	4,26 +/- 1,73	< 0,0001
Intrahepatischer Lipidgehalt (IHL)	7,49 +/- 6,70	4,99 +/- 5,17	< 0,0001
Intramyozellulärer Lipidgehalt des M. tibialis anterior (IMCL/TA)	3,81 +/- 1,79	3,30 +/- 1,46	< 0,01
Intramyozellulärer Lipidgehalt des M. soleus (IMCL/SOL)	17,59 +/- 7,31	15,13 +/- 6,05	< 0,0001

Tabelle 6: Veränderung der anthropometrischen und metabolischen Parameter sowie der Fettkompartimente während der Lebensstilintervention bei den untersuchten 114 Frauen (oben) und der 70 Männer (unten)

3.3.2 Veränderung der klinischen Charakteristika der gesamten Studienpopulation bei der Follow up-Untersuchung

3.3.2.1 Körpergewicht

Es zeigte sich, dass das Körpergewicht aller Probanden mit Hilfe der Lebensstilintervention im Durchschnitt von 86,56 kg +/-16,98 kg auf 84,04 kg +/-16,77 kg reduziert werden konnte (siehe Abb. 3.1).

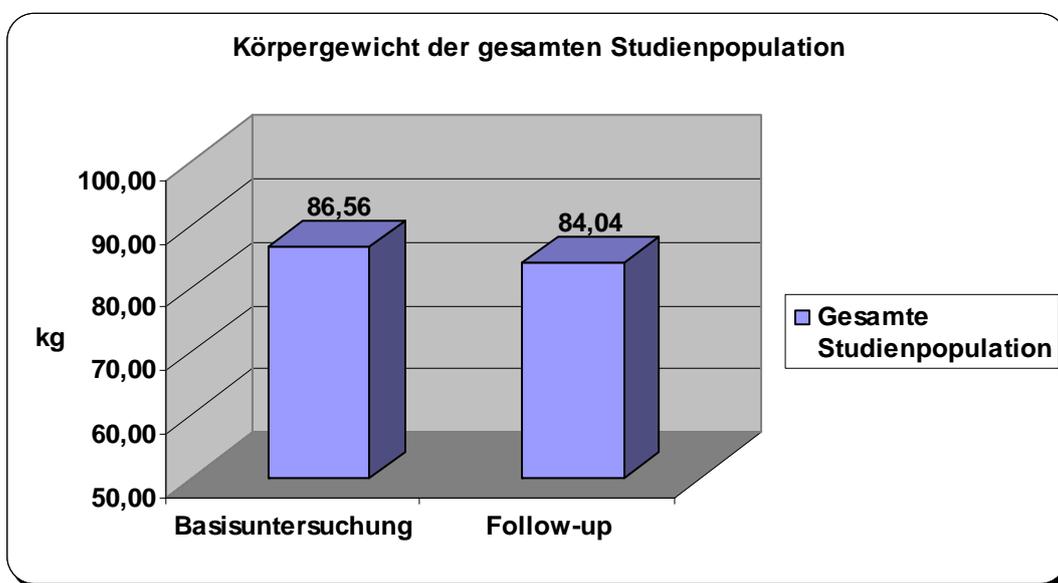


Abb. 3.1 Körpergewicht der gesamten Studienpopulation vor und nach der Lebensstilintervention

3.3.2.2 BMI

Auch beim BMI konnte in der Gesamtpopulation eine Reduktion von $29,37 \pm 4,83 \text{ kg/m}^2$ auf $28,46 \pm 4,76 \text{ kg/m}^2$ festgestellt werden (siehe Abb. 3.2).

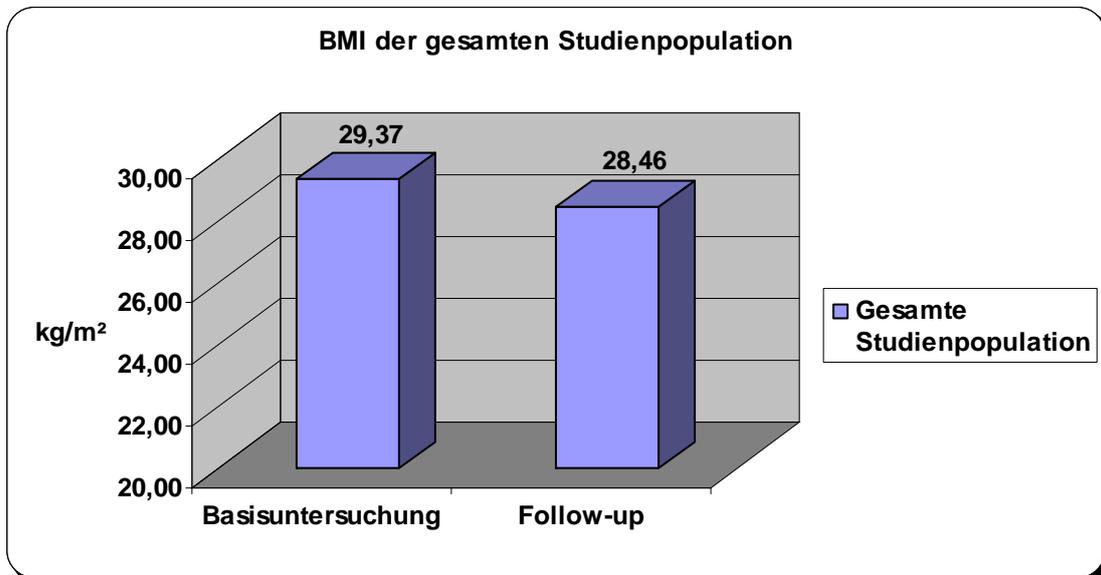


Abb. 3.2 BMI der gesamten Studienpopulation vor und nach der Lebensstilintervention

3.3.2.3 Insulinsensitivität

In der gesamten Studienpopulation zeigte sich bei der Follow up-Untersuchung ein höherer Insulinsensitivitätsindex von durchschnittlich 15,74 +/- 10,46 als bei der Baseline- Untersuchung (13,62 +/- 7,31), was für eine verbesserte Insulinsensitivität spricht (siehe Abb. 3.3).

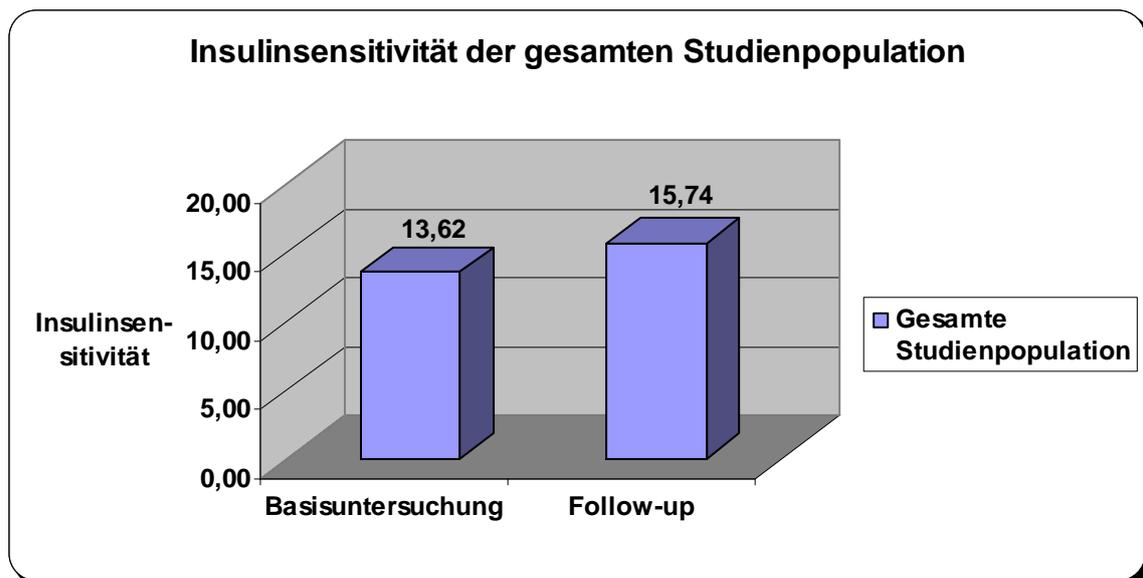


Abb. 3.3 Insulinsensitivität der gesamten Studienpopulation vor und nach der Lebensstilintervention

3.3.2.4 Gesamtkörperfett und viscerales Fett

Die Gewichtsabnahme führte bei der gesamten Studienpopulation zu einer durchschnittlichen Reduktion des Gesamtkörperfettes (PFAT) von 31,40% +/- 8,31% auf 30,79% +/- 8,43% und des visceralen Fettes (VAT/l) von 3,38 +/- 1,99 auf 2,91 +/- 1,91 (siehe Abb. 3.4).

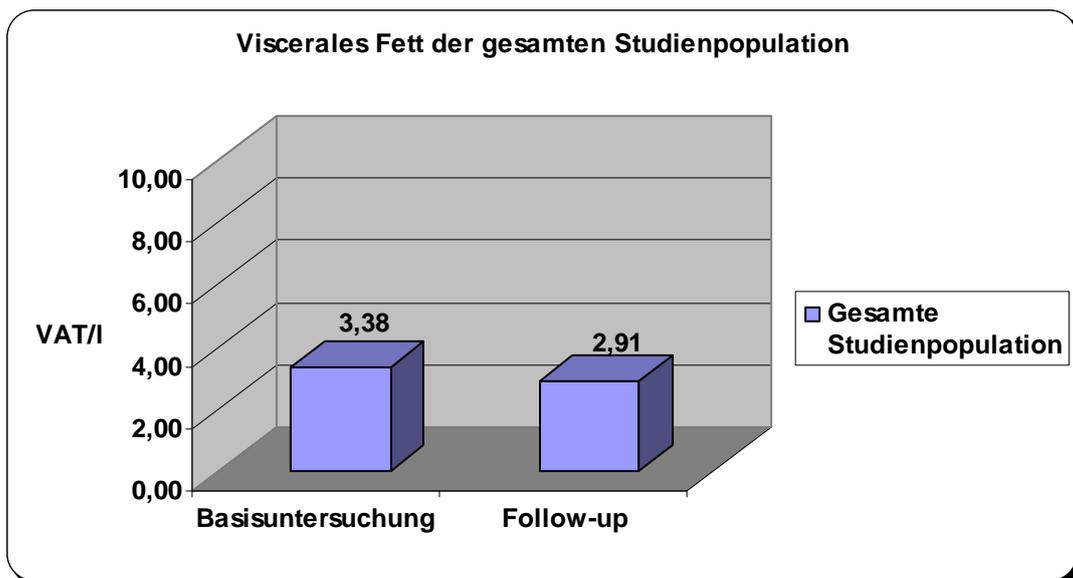


Abb. 3.4 Viscerales Fett (VAT/l) der gesamten Studienpopulation

3.3.2.5 Intrahepatischer Lipidgehalt

Die Lebensstilintervention zeigte auch positive Auswirkungen auf den intrahepatischen Lipidgehalt (IHL). So konnte durch die Gewichtsabnahme auch der IHL der gesamten Studienpopulation deutlich von 6,22% +/-7,29% auf 4,41% +/-5,03% im Durchschnitt reduziert werden (siehe Abb. 3.5).

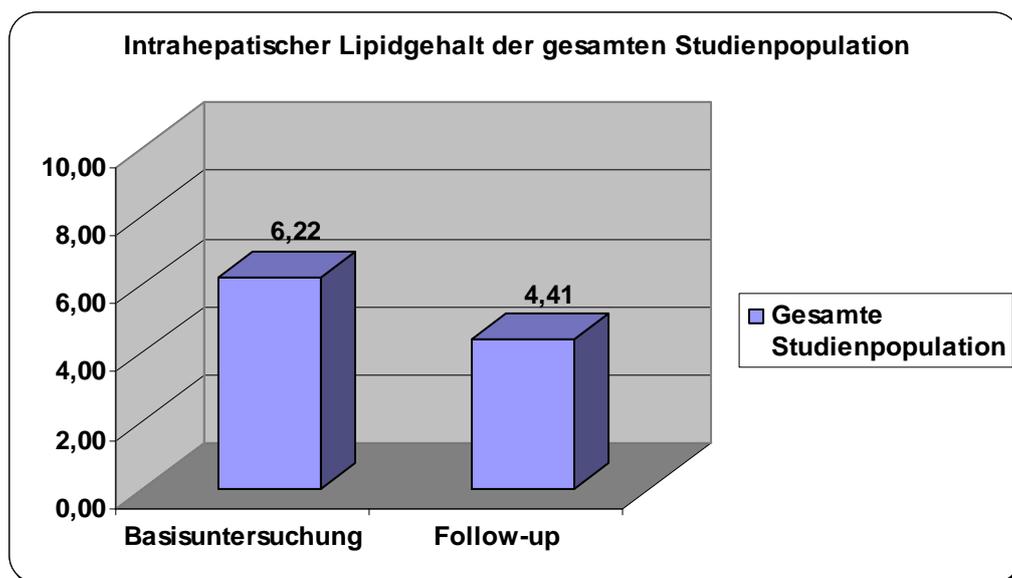


Abb. 3.5 Intrahepatischer Lipidgehalt der gesamten Studienpopulation vor und nach der Lebensstilintervention (%)

3.3.2.6 Intramyozellulärer Lipidgehalt im *M. tibialis ant.* und im *M. soleus*

Die Werte der IMCL im *M. tibialis ant.* verbesserten sich bei allen Studienteilnehmern von 4,04% \pm 1,91% auf 3,72% \pm 1,6% (siehe Abb. 3.6). Auch der intramyozelluläre Lipidgehalt im *M. soleus* konnte deutlich von 15,55% \pm 6,38% auf 13,59% \pm 4,90% reduziert werden (siehe Abb. 3.7).

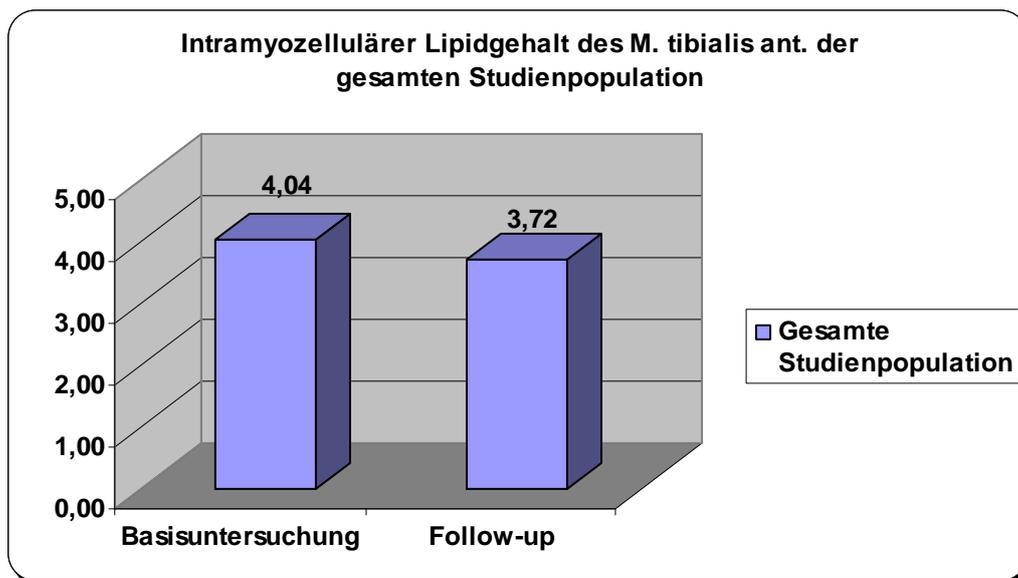


Abb. 3.6 Intramyozellulärer Lipidgehalt des *M. tibialis ant.* der gesamten Studienpopulation vor und nach der Lebensstilintervention (%)

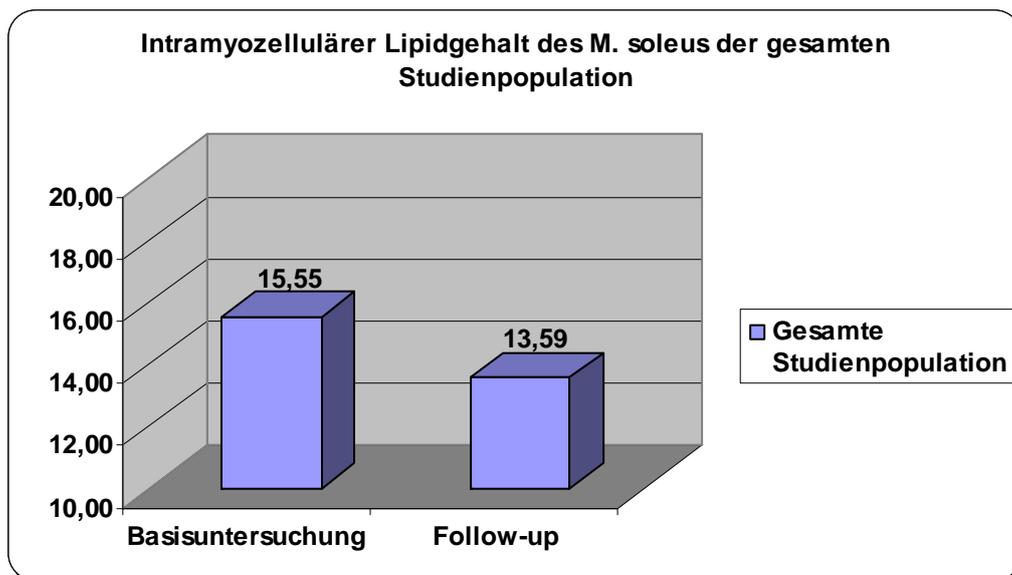


Abb. 3.7 Intramyocellulärer Lipidgehalt des M. soleus der gesamten Studienpopulation vor und nach der Lebensstilintervention (%)

3.3.3 Einzelbetrachtung der untersuchten ektopen Fettdepots bei Frauen und Männern bei der Follow-up Untersuchung

3.3.3.1 Intrahepatische Lipide

Korrelationskoeffizienten	IHL	
	Frauen	Männer
Alter	-0,45	-0,17
Gewicht	0,39	0,01
Viscerales Fett/I (VAT)	0,49	0,47
Gesamtkörperfettanteil %(PFAT)	0,34	0,14
Insulinsensitivität (ISI)	-0,24	-0,28

Tabelle 7: Korrelation des intrahepatischen Lipidgehalts mit anthropometrischen Daten nach der Follow-up Untersuchung

Nach 9-monatiger Lebensstilintervention waren keine signifikanten Änderungen der Korrelationen zwischen den IHL und den Korrelationskoeffizienten VAT, PFAT und ISI bei beiden Geschlechtern erkennbar.

3.3.3.2 Intramyozelluläre Lipide im *M. tibialis ant.*

Korrelationskoeffizienten	IMCL <i>M. tibialis ant.</i>	
	Frauen	Männer
Alter	-0,16	-0,17
Gewicht	0,15	0,02
Viscerales Fett/I (VAT)	0,09	-0,2
Körperfettanteil % (PFAT)	0,20	0,01
Intrahepatischer Lipidgehalt (IHL)	0,10	0,02

Tabelle 8: Korrelation des intramyozellulären Lipidgehalts des *M. tibialis ant.* mit anthropometrischen Daten nach der Follow-up Untersuchung

Auch die Korrelation der IMCL im *M. tibialis ant.* und der IMCL im *M. soleus* ergab in Bezug auf die Korrelationskoeffizienten VAT, PFAT und IHL keine signifikanten Veränderungen bei der Follow-up-Untersuchung.

3.3.3.3 Intramyozelluläre Lipide im *M. soleus*

Korrelationskoeffizienten	IMCL <i>M. soleus</i>	
	Frauen	Männer
Alter	0,05	-0,17
Gewicht	0,33	-0,001
Körperfett/I (VAT)	0,39	0,04
Körperfettanteil % (PFAT)	0,38	0,02
Intrahepatischer Lipidgehalt (IHL)	0,19	0,01

Tabelle 9: Korrelation des intramyozellulären Lipidgehalts des *M. soleus* mit anthropometrischen Daten nach der Follow-up Untersuchung

4. Diskussion

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollte die Auswirkung eines Lebensstilinterventionsprogrammes auf ein Kollektiv von Personen mit erhöhtem Risiko für Typ 2-Diabetes untersucht werden und dessen Auswirkungen auf die Insulinsensitivität, sowie auf ektope Lipidakkumulationen in der Leber und innerhalb der Myozyten im vorderen Schienbeinmuskel (M. tibialis anterior) und in einem Skelettmuskel des Unterschenkels (M. soleus). Ziel war es, dadurch die Insulinwirkung zu verbessern, um langfristig der Entwicklung eines Typ 2-Diabetes entgegenzuwirken und kardiovaskulären Komplikationen, wie sie als Folgeschäden bei herabgesetzter Insulinsensitivität auftreten, vorzubeugen. Die Studie beschäftigte sich außerdem mit der Frage, welchen Einfluss diese ektopen Lipidakkumulationen auf die Entstehung einer Insulinresistenz haben.

4.1 Diskussion von Material und Methoden

Dank nicht-invasiver Verfahren wie der Magnetresonanztomographie ist die Verteilung verschiedener Fettkompartimente im Körper relativ einfach und genau zu bestimmen.

Mit Hilfe der ¹H-Magnetresonanzspektroskopie (MRS) ist es möglich, die Verteilung gering konzentrierter Metaboliten innerhalb eines Organs selektiv zu erfassen und als Spektrum darzustellen. Im Rahmen dieser Studie stellt die MRS eine hilfreiche Methode zur Bestimmung der intrahepatischen und intramyozellulären Lipide im M. tibialis ant. und im M. soleus dar, mit deren Hilfe geklärt werden soll, welche Rolle Fettdepots unnatürlicher Lage in der Pathogenese des Typ 2-Diabetes und der Insulinresistenz spielen.

Da dieses Verfahren wiederholt angewendet werden kann, ohne den Patienten wie bei der Computertomographie einer vermehrten Röntgenstrahlung auszusetzen, entschied man sich in dieser Studie bewusst für die MRS.

Als einziger Nachteil lässt sich die geringe räumliche Auflösung nennen (2).

4.2 Diskussion des Interventionsprogrammes

Die enge Assoziation von Adipositas und Insulinresistenz ist schon seit langem bekannt, jedoch noch nicht vollständig geklärt. Als Faktor spielt sie eine wichtige Rolle in der Pathogenese des Typ 2-Diabetes und weiterer assoziierter metabolischer und vaskulärer Störungen wie Dyslipidämie und Hypertonus.

Mehrere Studien konnten bisher nachweisen, dass eine gezielte Gewichtsreduktion durch Ernährungsumstellung von fettreiche auf kohlenhydratreiche Kost eine deutliche Verbesserung der Insulinsensitivität mit sich bringt (61, 84).

Einzelne Komponenten sind jedoch auch genetisch determiniert. Der so genannte Präadipozytenfaktor 1 (Pref-1) wurde bereits als ein solches Genprodukt identifiziert. Er fördert nachweislich die Insulinresistenz indem er die Adipogenese hemmt. Insofern könnte laut Krapf et al. die Adipositas zumindest temporär vor der Entwicklung eines Typ 2-Diabetes und eines metabolischen Syndroms durch Abpufferung der Überernährung auf die Fettakkumulation schützen (44).

Weltweit nehmen BMI, Körperfettanteil und Taillenumfang bei Männern und Frauen mit steigendem Alter zu. Europaweit liegt die Prävalenz der Adipositas bei Männern dabei in einer Größenordnung von 10-20%, bei Frauen von 10-25 %. Am meisten davon betroffen sind süd- und osteuropäische Länder (76, 38). Während einer österreichischen Studie stellte sich heraus, dass eine Prävalenz der Adipositas von 13,6% vor allem Männer zwischen 45 und 65 Jahren betraf. Durch die gerade beim Mann vorwiegend abdominale Fettverteilung liegt hier ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Typ 2-Diabetes, Hypertonie und koronarer Herzerkrankungen vor (78, 59).

Heitmann et al. veröffentlichten 2000 eine Studie, bei der die Mortalitätsrate bei Männern mit zunehmendem BMI bis zu 50% angestiegen war und sich linear zur Körperfettmasse verhielt (30).

Ziel sollte es daher sein, auch bei älteren Männern eine Gewichtsreduktion zur Risikominderung von ca. 5-10% zu erreichen, wobei ungefähr 30% des visceralen Fettes abgebaut werden sollte (78).

Nach neunmonatiger Intervention zeigte sich bei der aktuellen Studie bei 71% der Frauen und bei 77% der Männer eine Abnahme des Körpergewichts. Schon die kleinste Gewichtsreduktion ist dabei als Erfolg zu werten, da diese einer finnischen Studie zufolge das Risiko an Diabetes zu erkranken senkt, unabhängig von Alter und Geschlecht (90).

Innerhalb der männlichen Studienpopulation ist es bereits nach neun Monaten gelungen, das Körpergewicht um durchschnittlich 3 kg zu reduzieren, die weiblichen Studienteilnehmer nahmen im Durchschnitt um 2 kg ab.

Bereits bei einer Abnahme von 3,5 kg Körpergewicht innerhalb zwei Jahren ist es laut einer Studie von 2001 möglich, die Diabetesprävalenz von Glukoseintoleranten um 58% zu senken (90).

Eine Weiterführung der umgestellten Ernährung auf fettarme und ballaststoffreiche Kost wäre daher wünschenswert, um das Gewicht langfristig auf einem normalen Niveau zu halten.

Bei 84% aller Probanden war gleichzeitig eine signifikante Verbesserung der Insulinsensitivität von 13,62 +/-7,31 (ISI) im Mittel auf 15,74 +/-10,46 (ISI) im Zusammenhang mit einer Gewichtsabnahme zu verzeichnen. Innerhalb der weiblichen Studienpopulation verbesserten 36%, innerhalb der männlichen Studienpopulation 59% der Teilnehmer ihre Insulinsensitivität im Zusammenhang mit einer Gewichtsreduktion, was sicherlich einerseits auf die Kalorienrestriktion, andererseits auf das Ausdauertraining zurückzuführen ist. Laut einer Studie von 2003 aktiviert regelmäßiges Training die muskuläre Fettsäureoxidation langfristig und erhöht damit auch die Insulinsensitivität (25, 58), besonders in Kombination mit einer Gewichtsreduktion (71).

Wie zu erwarten war, korrelierte die Insulinsensitivität auch mit den anderen Fettkompartimenten in dieser Studie. So zeigten Probanden mit verringerter Insulinsensitivität ein erhöhtes Volumen an visceralem Fett (VAT). Nach neunmonatiger Intervention war bei 57% aller Probanden mit Verringerung dieser Fettkompartimente auch eine Verbesserung der Insulinsensitivität zu verzeichnen. Die männlichen Probanden der Studie wiesen eine größere Menge an visceralem Fett gegenüber den Frauen auf. Dementsprechend konnten auch 57% der Männer VAT reduzieren und damit die Insulinsensitivität

verbessern, bei den weiblichen Teilnehmern lag der Wert bei 41%.

Die Frauen wiesen hingegen einen größeren Gesamtkörperfettanteil und mehr subkutanes Fett auf als die Männer, was mit zunehmendem Alter ansteigt und zur androgenen Fettverteilung führt.

Laut einer kanadischen Studie von Bouchard sind Körperfettanteil und Verteilung des Fetts im Körper zu 25% genetisch bedingt (12).

Eine amerikanische Studie von 2005 diskutierte sogar, ob gering ausgeprägtes subkutanes Fett im Bereich des Oberschenkels eventuell ein unabhängiger Risikofaktor für ungünstige Blutzucker- und Lipidwerte sein könnte und ob diesbezüglich Unterschiede zwischen den Geschlechtern bemerkbar sind. Die Blutzuckerwerte waren bei Männern dieser Studie mit höherem subkutanem Oberschenkelfett signifikant geringer, bei den Frauen konnte ein ähnlicher Trend festgestellt werden, jedoch keine statistische Signifikanz. Der Bauchumfang zeigte mit steigendem BMI eine zunehmende Assoziation mit dem abdominalen subkutanen Fett, während die Assoziation von Bauchumfang und viszeralem Fett mit steigendem BMI schwächer wurde. Es wurde geschlossen, dass größere Mengen an subkutanem Fett mit einer Verbesserung der Blutzuckerwerte einhergehen, während eine abdominale Fettansammlung schlechtere Glukosewerte und einen hohen Cholesterinspiegel zur Folge hat (81).

Bekannt ist mittlerweile auch, dass Adipositas sowohl beim Menschen als auch im Tiermodell zu einer Zunahme des Speicherfettgewebes und erhöhten Lipidablagerungen in und um Organe und Gewebe führt, was als ektopische Fettspeicherung bezeichnet wird. Durch vermehrte Ausschüttung von Adipokinen kann es zu Beeinträchtigungen der Organfunktionen, bis hin zur Zellerstörung, der so genannten Lipo-Apoptose kommen. Man spricht in diesem Zusammenhang von Lipotoxizität (91).

Eine wichtige Rolle spielt dabei das im Fettgewebe synthetisierte Hormon Leptin und dessen hypothalamischer Rezeptor: über Interaktion mit zahlreichen Proteinen und Neuropeptiden greift es in die Regulation von Nahrungsaufnahme und Energieverbrauch ein. So können sich Elemente des

metabolischen Syndroms und des Typ -2 Diabetes auch bei normalgewichtigen Personen manifestieren. Eindrücklich ist dabei die Beobachtung, dass bei der generalisierten Lipodystrophie, also einem Fehlen der Adipozyten, das metabolische Syndrom zu einem deutlich früheren Zeitpunkt auftritt als bei adipösen Menschen. Daraus stellt sich sogar die Frage, ob durch die Fettspeicherung in Adipozyten eventuell eine protektive Wirkung erzielt werden kann, indem dadurch eine ektope Fettablagerung in den dafür nicht vorgesehenen Zellen wie den Hepatozyten oder den Kardiomyozyten verhindert und somit der Lipo-Apoptose entgegengewirkt wird. Im normalen Zustand wird der Leptin-Rezeptor bei gesteigerter Kalorienzufuhr von der Adipozytenoberfläche internalisiert. Dadurch wird die antiadipogene Wirkung des Leptins gehemmt und eine Fettspeicherung in den Adipozyten gewährleistet. Bei einem Tierversuch mit Mäusen konnte durch dauerhafte Überexpression des Leptinrezeptors eine permanente antiadipogene Wirkung des Leptins erreicht werden. Die Fettzellen waren dabei normal angelegt, jedoch nicht als Fettspeicher rekrutiert worden. Den Erwartungen entsprechend entwickelten die Tiere keine Adipositas, dafür aber ektope Fettdepots in Herz, Pankreas und Leber, sowie eine Hyperinsulinämie. Daraus resultiert, dass es bei Überernährung auch auf die Art der Fetteinlagerung in das dafür vorgesehene Gewebe ankommt, um das Fett von den parenchymatösen Organen fernzuhalten (93).

Einer Schweizer Studie von 2007 zufolge stellt die hepatozelluläre Anreicherung von Triglyceriden ein wichtiges Merkmal des metabolischen Syndroms dar. Durch die Insulinresistenz kommt es demnach zu einer gesteigerten Lipolyse, sowie einer Zunahme visceraler Fette und lipolytisch wirksamer Zytokine. Dadurch kommt es zu einer Steigerung der Plasmakonzentrationen freier Fettsäuren, was letztendlich zu Fetteinlagerungen in der Leber führt. Zudem gelangen mit zirkulierenden Lipoproteinen zunehmend Triglyceride in die Leber (7).

Interessanterweise zeigte eine Bostoner Studie von 2008 im Tierexperiment, dass ein Ausschalten des Insulinrezeptors an der Leber zu einer Insulinresistenz führt, die ausschließlich die Leber betrifft. Man spricht in diesem

Zusammenhang von einer „hepatischen Insulinresistenz“, die zu einer deutlichen Verschlechterung der Blutfettwerte führt. Das gefäßschädigende VLDL-Cholesterin stieg dabei um das Dreifache an, woraus geschlussfolgert wurde, dass es einen wichtigen Faktor für das Arterioskleroserisiko bei Typ 2-Diabetikern darstellt (6).

Bei der Ernährungsumstellung auf fettarme und ballaststoffreiche Kost zeigten sich in der vorliegenden Arbeit geschlechtsspezifische Unterschiede: die Menge an intrahepatischen Lipidablagerungen war bei den männlichen Probanden deutlich höher als in der weiblichen Studienpopulation und korrelierte mit dem Alter. Eine wichtige Rolle spielt dabei sicherlich nicht allein die Menge an Triglyceriden, sondern deren Verteilung im Körper. Die androide Fettverteilung, wie sie bei Männern vorkommt, kann bei einer Disbalance im Fettstoffwechsel zur Entstehung einer Fettleber führen. Einer Heidelberger Studie zufolge stellt hier das körpereigene Glukokortikoid Kortisol einen entscheidenden Faktor dar. Beim Ausschalten des Kortisolrezeptors wurden im Tierversuch große Mengen des fettabbauenden Proteins Hes1 gebildet, welches der Fetteinlagerung in der Leber entgegenwirkt und somit das Risiko einen Typ 2-Diabetes zu entwickeln verringert (48).

Das intrahepatische Fett korrelierte in der vorliegenden Arbeit sowohl bei Frauen als auch bei Männern signifikant negativ mit der Insulinsensitivität. Wie die vorliegende Studie von 2004 bereits zeigte, stellt der Leberfettgehalt einen großen Einfluss auf die Gesamtkörperinsulinwirkung dar, selbst bei gesunden Personen und unabhängig vom Körperfettanteil (87).

Dies konnte auch in der aktuellen Arbeit bestätigt werden. Nach neunmonatiger Intervention verzeichnete der intrahepatische Lipidgehalt bei 76% aller Probanden mit Gewichtsverlust eine deutliche Abnahme, besonders bei den männlichen Studienteilnehmern. Aufgrund der Bewegungsartefakte bei der Leberspektroskopie lagen jedoch nur Daten von insgesamt 165 Probanden vor. 49% davon konnten ihre Insulinsensitivität im Zusammenhang mit einer Abnahme der intrahepatischen Lipide verbessern. Innerhalb der weiblichen Studienpopulation lag der Wert bei 35%, bei den Männern konnten sogar 52%

der Probanden ihren intrahepatischen Lipidgehalt erfolgreich reduzieren und dadurch die Insulinsensitivität verbessern.

Außerdem konnte festgestellt werden, dass 83% der Probanden mit reduzierten intrahepatischen Lipiden und verbesserter Insulinsensitivität zusätzlich eine Abnahme des visceralen Fettes verzeichnen konnten.

Innerhalb der weiblichen Studienpopulation war eine deutlich positive Korrelation zwischen dem intrahepatischen Lipidgehalt und dem Gesamtkörperfett (PFAT) sowie dem visceralen Fett festzustellen. Frauen scheinen mit zunehmendem Gesamtkörperfett und visceralem Fett mehr intrahepatische Lipide einzulagern als Männer.

Wie Tikkanen et al. bereits beschrieben haben, unterliegt das Leberfett jedoch einem raschen Regulationsmechanismus und hängt nicht nur vom Gesamtkörperfett, sondern auch vom Fettgehalt der Ernährung und der Energiebilanz ab (88, 94).

Eine signifikante Korrelation zwischen IHL und VAT wird auch in einer neueren Studie aus den USA beschrieben. Man geht sogar davon aus, dass die IHL und nicht VAT bessere Marker im Zusammenhang mit Erkrankungen des Stoffwechsels, insbesondere der Adipositas sind. In dieser Studie wurden übergewichtige Probanden untersucht, die sich entweder in ihrem IHL-Gehalt unterschieden und dafür einen ähnlichen VAT-Wert aufwiesen, oder sich im IHL-Gehalt glichen und dafür unterschiedliche VAT-Werte besaßen. In Bezug auf Insulinempfindlichkeit und VLDL(Very low density lipoprotein)- Sekretion konnten bei Personen mit unterschiedlichem VAT- aber ähnlichem IHL-Gehalt keine Differenzen festgestellt werden, wohingegen bei Personen mit erhöhtem IHL-Wert die Insulinempfindlichkeit in Leber, Fettgewebe und Muskel stark ab- und die VLDL-Sekretion fast um das Doppelte zunahm.

Des Weiteren geht man davon aus, dass Fettstoffwechselstörungen im Fettsäure-Gewebettransport mit in die Pathogenese ektoper Fettakkumulation involviert sein könnten, indem Plasmafettsäure vom Fettgewebe in andere Gewebe umgeleitet wird (19).

Vitola et al. fanden in einer neueren Studie mit adipösen Jugendlichen heraus, dass eine Diät-induzierte Gewichtsabnahme von 8,2% des ursprünglichen

Körpergewichts die hepatische Insulinsensitivität um 56% verbessern kann. Dieses Ergebnis spricht für die Wichtigkeit kalorienreduzierter Diäten mit dem Ziel eines Gewichtsverlustes (92).

Auch eine Studie mit älteren (>65 Jahre), adipösen Probanden kam zu dem Ergebnis, dass kalorienreduzierte Diäten auch ohne körperliche Aktivität zu einer signifikanten Abnahme des Leberfettes, einhergehend mit einer deutlichen Verbesserung der Insulinsensitivität führen. Körperliche Übungen verbessern zusätzlich die Leistungsfähigkeit und die mit Adipositas verbundenen Stoffwechselstörungen (77).

Mehrere Studien belegten zudem, dass eine Lipidanreicherung in der Leber die Signaltransduktion von hepatischem Insulin beeinträchtigt und somit zur Entstehung einer hepatischen Insulinresistenz beiträgt (97, 70).

Zusammenfassend lässt sich also feststellen, dass eine Gewichtsabnahme auch die Abnahme intrahepatischer Lipide zur Folge hat und deren Reduktion wiederum unmittelbar mit einer Verbesserung der Insulinsensitivität zusammenhängt. Es ist anzunehmen, dass ektope Fettdepots in der Leber eine wichtige Rolle in der Pathogenese des Typ 2-Diabetes spielen.

Es wurde außerdem mehrfach nachgewiesen, dass eine verminderte Insulinsensitivität mit einem erhöhten Wert intramyozellulärer Lipide (IMCL) einhergeht (3, 34, 45). Dies konnte auch in der vorliegenden Arbeit bestätigt werden. Insgesamt lagen nach der Follow-up Untersuchung die Werte von 160 Probanden vor, bei 29% mit verschlechterter Insulinsensitivität war eine Zunahme der IMCL im M. tibialis ant. um 38% bemerkbar, im M. soleus nahmen die IMCL um 25% zu. Der intramyozelluläre Lipidanteil im M. soleus ist im Vergleich zum M. tibialis ant. meist mehr als doppelt bis dreifach so hoch (62). Eine Erklärung liefern hierfür die unterschiedlichen Eigenschaften der Muskelfasertypen. Der M. soleus besteht zum größten Teil aus Typ I-Muskelfasern, die einen höheren Lipidanteil und eine größere oxidative Enzymkapazität sowie eine höhere Fettsäureaufnahme und eine höhere Sensibilität hinsichtlich des insulinvermittelten Glukosetransports aufweisen (37). Im M. tibialis ant. kommen hauptsächlich Muskelfasern des Typ II vor: sie

gewinnen Energie aus der Metabolisierung von Glukose. Da Fett nicht in gleichem Maße metabolisiert werden kann, kommt es zu Lipidakkumulationen. Da der M. tibialis ant. nicht auf Lipidoxidation ausgerichtet ist, hat der Nachweis erhöhter Lipidakkumulationen hier sicherlich eine größere Aussagekraft in Bezug auf eine vorhandene Insulinresistenz. In der vorliegenden Studie lagen nach der Follow-up Untersuchung die Werte von 101 Probanden vor. Nach fettarmer und ballaststoffreicher Diät und körperlicher Aktivität war bei 73% davon eine signifikante Abnahme der IMCL im M. soleus, sowie bei 47% eine gleichzeitige positive Veränderung der Insulinsensitivität zu erkennen. Bei den Frauen konnten 40% den intramyozellulären Lipidgehalt im M. soleus reduzieren, bei den Männern war eine Abnahme von 53% bemerkbar, in beiden Fällen verbunden mit einer Verbesserung der Insulinsensitivität. Im M. tibialis ant. war bei 61% aller Studienteilnehmer eine Abnahme der IMCL zu verzeichnen, 35% davon verbesserten auch ihre Insulinsensitivität. Innerhalb der weiblichen Studienpopulation konnten 31% der Teilnehmerinnen die IMCL im M. tibialis ant. reduzieren, den Männern gelang es zu 49%, einhergehend mit einer Verbesserung der Insulinsensitivität. Wie frühere Studien bereits bestätigen, kann regelmäßiges Ausdauertraining die muskuläre Fettsäureoxidation langfristig aktivieren und somit auch die Insulinsensitivität verbessern (25).

Haufe et al. belegten indes, dass die Fähigkeit, Fett zu verbrennen, bei übergewichtigen Probanden nicht von der Menge des visceralen und intramyozellulären Fettes abhängt, sondern vielmehr von der Muskelmasse und der oxidativen Kapazität (28).

Laut einer Studie von Thamer et al. korrelieren die IMCL des M. tibialis ant. nur dann mit der Insulinsensitivität, wenn die maximale aerobe Kapazität (VO_{2max}) der Probanden mit einbezogen wird. Man geht von einer unterschiedlichen Fettverteilung innerhalb der Myozyten aus (86).

Anhand einer Studie von Knechtle et al. stellt sich jedoch die Frage, ob körperliche Aktivität zu einer Verbesserung der anthropometrischen Daten führt. Die Studie belegt, dass die Lipolyse der IMCL mit zunehmender Intensität der Fettverbrennung zunimmt - vor allem bei Älteren, Adipösen und Typ 2-

Diabetikern, was wiederum mit einer Verschlechterung der Insulinsensitivität einhergeht.

Einer niederländischen Studie zufolge ist jedoch nicht eine erhöhte Menge an IMCL für die Ausbildung einer Insulinresistenz verantwortlich, sondern vielmehr die verringerte Funktion der Mitochondrien in den Muskelfasern von Typ 2-Diabetikern (73).

Bisher wurden sowohl die IMCL als auch eine mitochondriale Dysfunktion der Muskelfasern mit für die Entwicklung eines Typ 2-Diabetes verantwortlich gemacht. Meex et al. belegten jedoch, dass sich durch körperliche Aktivität die mitochondriale Funktion in Muskelfasern von Typ 2-Diabetikern wiederherstellen lässt. Durch den erhöhten IMCL-Gehalt kam es bei dieser Studie zu einer Verbesserung der Insulin-vermittelten Glukose-Verfügbarkeit und der metabolischen Flexibilität. Daraus lässt sich schließen, dass ein durch körperliche Aktivität erhöhter Wert an IMCL zu einer verbesserten Insulinsensitivität im Muskel führt (56). In der vorliegenden Studie zeigte der Trainingszustand der Probanden (geschätzt durch $VO_2 \text{ max}$) eine geringfügige Verbesserung (Frauen von 22,91% \pm 5,20% auf 23,73% \pm 5,87%; Männer von 28% \pm 5,78% auf 29,9% \pm 6,24%) und korrelierte zudem leicht positiv mit der Insulinsensitivität ($r_w = 0,2$, $r_m = 0,37$). Dies wird auch in den Studien von Despres et al. belegt. Demnach reduzieren auch geringe Trainingsintensitäten das Risiko für einen Typ 2-Diabetes und kardiovaskuläre Erkrankungen (17). Anhand dieser Ergebnisse kann angenommen werden, dass die Lebensstilintervention einen positiven Einfluss auf die Abnahme der IMCL hat. Tamura et al. konnten bereits 2005 eine Abnahme von 19% der IMCL bei Patienten mit Typ 2-Diabetes nach einer 2-wöchigen kohlenhydratreichen Ernährung und körperlichem Training nachweisen (85).

Demzufolge trägt die Kombination aus kontrolliertem Sport und gesunder Ernährung nicht nur zur Senkung des Körpergewichts, sondern auch zur Abnahme ektoper Fettakkumulationen bei.

Durch die Verminderung der Fettkompartimente in der Leber und den untersuchten Muskeln kann durchaus von einem Erfolg des

Interventionsprogrammes ausgegangen werden, denn sowohl die Frauen als auch die Männer des Probandenkollektivs konnten dadurch ihre Insulinsensitivität verbessern.

Welchem dieser beiden Parameter jedoch mehr Gewicht in der Pathogenese der Insulinresistenz beigemessen werden kann, ist noch nicht vollständig geklärt.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie sollte an einer Studienpopulation von insgesamt 184 Frauen und Männern mit erhöhtem Risiko, einen Typ 2-Diabetes zu entwickeln, der Einfluss eines 9-monatigen Lebensstilinterventionsprogrammes auf die Insulinsensitivität und den intrahepatischen und intramyozellulären Lipidgehalt im M. tibialis ant. und im M. soleus untersucht werden, sowie deren Einfluss auf die Entstehung einer Stoffwechselsituation, die letztendlich zu einer Insulinresistenz führen kann. Es stellte sich die Frage, ob ein direkter Zusammenhang zwischen der Insulinsensitivität und den intrahepatischen und intramyozellulären Lipiden besteht und welche Rolle diesen ektopen Fettdepots dabei in der Pathogenese der Insulinresistenz zukommt.

Zur Quantifizierung dienten der orale Glukose-Toleranztest (oGTT) sowie die ^1H -Magnetresonanztomographie.

Von der Baseline- zur Follow-up Untersuchung konnte das Körpergewicht der Probanden im Mittel signifikant von 86,56 kg \pm 16,98 kg auf 84,04 kg \pm 16,77 kg reduziert werden.

Die Parameter der Insulinsensitivität zeigten nach regelmäßiger körperlicher Aktivität und Ernährungsumstellung auf fettarme und ballaststoffreiche Kost bei Frauen und Männern gleichermaßen eine signifikant positive Veränderung. Im Mittel erhöhte sich der Insulinsensitivitätsindex von 13,62 \pm 7,31 auf 15,74 \pm 10,46. Das Resultat der vorliegenden Arbeit bestätigt somit die Ergebnisse früherer Interventionsstudien.

Auch im Lipidmetabolismus konnte eine positive Veränderung festgestellt werden. Die intrahepatischen Lipide konnten im Durchschnitt signifikant von 6,22% \pm 7,29% auf 4,41% \pm 5,03% reduziert werden. Dabei zeigte sich bei 49% aller Studienteilnehmer mit reduziertem intrahepatischen Lipidgehalt eine gleichzeitige Verbesserung der Insulinsensitivität.

Die intramyozellulären Lipide im M. tibialis ant. konnten im Mittel von 4,04% \pm 1,91% auf 3,72% \pm 1,6% reduziert werden. Bei 35% der Probanden ging die Abnahme der intramyozellulären Lipide im M. tibialis ant. mit einer Verbesserung der Insulinsensitivität einher. Die intramyozellulären Lipide im M.

soleus nahmen im Durchschnitt signifikant von 15,55% +/-6,38% auf 13,59% +/-4,9% ab. 47% der Probanden mit verringertem intramyozellulären Lipidgehalt im M. soleus konnten dadurch ihre Insulinsensitivität verbessern.

Fazit: durch die Lebensstilintervention kam es nicht nur zu einer Reduktion des Körpergewichts und dadurch zu einer signifikanten Verbesserung der Insulinsensitivität, sondern gleichzeitig zu einer Reduktion der untersuchten ektopen Fettdepots. Auf die Insulinsensitivität wirkte sich besonders die Abnahme der Lipidakkumulationen im M. soleus und in der Leber positiv aus. Es ist anzunehmen, dass diese Fettakkumulationen unnatürlicher Lage eine wichtige Rolle in der Pathogenese der Insulinresistenz spielen. Deren Reduktion sollte daher auch das Ziel zukünftiger Diabetespräventionsprogramme sein.

6. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1:	„Diabetes-Epidemie“ weltweit Quelle: Journal Med, 2004.....	S. 5
Abbildung 1.2:	Prävalenz des Metabolischen Syndroms: Die Botnia-Studie Quelle: Diabetes Care 2001, 24(4): 683-689.....	S. 9
Abbildung 1.3:	Die Botnia-Studie: Kardiovaskuläres Risiko bei Insulinresistenz Quelle: Diabetes Care 2001, 24(4): 683-689.....	S. 9
Abbildung 1.4:	Androide und gynoide Fettverteilung: „Apfel- und Birnentyp“-Schema Quelle: D-Journal, Schweizerische Diabetes Gesellschaft.....	S. 11
Abbildung 2.1:	Ablaufschema der TULIP-Studie.....	S.18
Abbildung 2.2:	Magnetisches Moment durch Rotationsbewegung Eines geladenen Protons Quelle: Keller, Basic Principles of MR-Imaging, GE Medic. Systems 1988.....	S. 19
Abbildung 2.3:	Kernspin bei externem Magnetfeld B_0 : Präzessionsbewegung der Kerndrehachse mit der kern- und magnetfeldabhängigen Larmorfrequenz ω_0 Quelle: Zeitler, E.: Kernspintomographie. Deutscher Ärzte-Verlag Köln.....	S.21

Abbildung 2.4:	Aufbau eines Kernspintomographen Quelle: Zeitler, E.: Kernspintomographie. Deutscher Ärzte-Verlag Köln.....	S. 22
Abbildung 2.5:	Durch Einstrahlung eines Hochfrequenzimpulses entsteht die Magnetisierung M_{xy} . M kippt um 90° von der Längsmagnetisierung in die Quermagnetisierung Quelle: Keller, P., Basic Principles of MR Imaging. 1988, Milwaukee: GE Medical Systems.....	S. 23
Abbildung 2.6:	Schematischer Verlauf einer Spin-Echo Sequenz.....	S. 25
Abbildung 2.7:	Erzeugung eines stimulierten Echos bei der STEAM- Sequenz.....	S. 29
Abbildung 2.8:	T1-gewichtetes Tomogramm der Wade Quelle: TULIP-Studie.....	S. 31
Abbildung 2.9:	T1-gewichtetes MR-Tomogramm der Leber mit eingezeichnetem Volumenelement für die spektroskopische Untersuchung Quelle: TULIP-Studie.....	S. 32
Abbildung 3.1:	Körpergewicht der gesamten Studienpopulation vor und nach der Lebensstilintervention	S. 41
Abbildung 3.2:	BMI der gesamten Studienpopulation vor und nach der Lebensstilintervention	S. 42
Abbildung 3.3:	Insulinsensitivität der gesamten Studienpopulation vor und nach der Lebensstilintervention.....	S. 43
Abbildung 3.4:	Viscerales Fett der gesamten Studienpopulation vor und nach der Lebensstilintervention.....	S. 44

Abbildung 3.5:	Intrahepatischer Lipidgehalt der gesamten Studienpopulation vor und nach der Lebensstilintervention.....	S. 45
Abbildung 3.6:	Intramyozellulärer Lipidgehalt des M. tibialis ant. der gesamten Studienpopulation vor und nach der Lebensstilintervention.....	S. 46
Abbildung 3.7:	Intramyozellulärer Lipidgehalt des M. soleus der gesamten Studienpopulation vor und nach der Lebensstilintervention.....	S. 47

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Mittelwert +/- Standardabweichung der anthropometrischen Daten des Probandenkollektivs (N= 184) bei der Baseline-Untersuchung und Signifikanzniveaus.....	S. 35
Tabelle 2:	Ergebnisse der mittels 1,5 Tesla Ganzkörper-MRT und ¹ H-MRS bestimmten Fettkompartimente.....	S.36
Tabelle 3:	Korrelation des intrahepatischen Lipidgehalts mit anthropometrischen Daten bei der Baseline-Untersuchung ...	S. 37
Tabelle 4:	Korrelation des intramyozellulären Lipidgehalts des M. tibialis ant. mit anthropometrischen Daten bei der Baseline-Untersuchung.....	S. 37
Tabelle 5:	Korrelation des intramyozellulären Lipidgehalts des M. soleus mit anthropometrischen Daten.....	S. 38
Tabelle 6:	Veränderung der anthropometrischen und metabolischen Parameter sowie der Fettkompartimente während der Lebensstilintervention bei den untersuchten 114 Frauen und 70 Männern.....	S. 40
Tabelle 7:	Korrelation des intrahepatischen Lipidgehalts mit anthropometrischen Daten nach der Follow-up Untersuchung.....	S. 47

Tabelle 8: Korrelation des intramyozellulären Lipidgehalts des
M. tibialis ant. mit anthropometrischen Daten nach der
Follow-up Untersuchung..... S. 48

Tabelle 9: Korrelation des intramyozellulären Lipidgehalts des
M. soleus mit anthropometrischen Daten nach der Follow-up
Untersuchung.....S. 48

8. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ADA	American Diabetes Association
AU	Arbitrary Units
B_0	homogenes statisches Magnetfeld
BCM	Body Cell Mass
BIA	Bioelektrische Impedanz-Analyse
BMI	Body Mass Index
cm	Zentimeter
cm^3	Kubikzentimeter
CT	Computertomographie
DEXA	Dual-Energy-X-Ray-Absorption
Cr_3	Methylgruppe des Creatin
δ	chemische Verschiebung
dl	Deziliter
EMCL	extramyozelluläre Lipide
et al.	und andere
FFM	fettfreie Masse
FID	freier Induktionszerfall
GIR	Glukose-Infusions-Rate
^1H	Wasserstoff
HDL	High Density Lipoprotein
HE	Hounsfield-Einheiten

HF	Hochfrequenz
Hz	Hertz
I	Intensität
IDF	International Diabetes Federation
IHL	intrahepatische Lipide
IFG	Impaired Fasting Glucose
IGT	Impaired Glucose Tolerance
IMCL	intramyozelluläre Lipide
IRS	Insulinrezeptorsubstrat
ISI	Insulinsensitivität
IU	Institutional Units
kcal	Kilokalorien
kg	Kilogramm
KHK	koronare Herzkrankheit
M.	Musculus
M _{xy}	Quermagnetisierung
M _z	Längsmagnetisierung
m ²	Quadratmeter
mg	Milligramm
μmol	mikromol
ms	Millisekunden
MR	Magnetresonanz
MRS	Magnetresonanztomographie
MRT	Magnetresonanztomographie
NGT	Normal Glucose Tolerance

oGTT	oraler Glukose-Toleranz-Test
p	statistische Signifikanz
ppm	parts per million
PFAT	Gesamtkörperfettanteil (%)
PRESS	Point Resolved Spectroscopy
SNR	Signal-zu-Rausch-Verhältnis
sol	soleus
STEAM	Stimulated Echo Acquisition Mode
T	Tesla
T ₁	Spin-Gitter-Relaxationszeit
T ₂	Spin-Spin-Relaxationszeit
TE	Echozeit
tib. ant.	tibialis anterior
TR	Repetitionszeit
TULIP	Tübinger Lebensstil-Interventions-Programm
VAT	Körperfett pro Liter
VLDL	Very Low Density Lipoprotein
VO ₂ max	maximale aerobe Kapazität
WHO	World Health Organisation
WHR	Waist-to-Hip-Ratio

9. Literaturverzeichnis

1. Amos A. F., Mc Carthy D. J., Zimmet P. (1997)
The rising Global Burden of Diabetes and its complications: Estimates and Projections to the Year 2010.
Diabetic Medicine; 14(5): 7-85
2. Bachert P., Schröder L. (2003)
Magnetic resonance imaging spectroscopy. Part 1: Basics
Radiologe; 43(12): 1113-1126
3. Bachmann O. P., Dahl D. B., Machann J., Claussen C.D., Schick F., Häring, H. U. (2001)
Effects of intravenous and dietary lipid challenge on intramyocellular lipid content on the relation with insulin sensitivity in humans
Diabetes; 50(11): 2579-2584
4. Bays H., Deedwania P. C., Hunninghake D.B. (2004)
Effects of lipid-altering treatment in diabetes mellitus and the metabolic syndrome
Am J Cardiol; 93(11A): 18C-26C
5. Berger M. T. C. (2000)
Epidemiologie des Diabetes mellitus
Diabetes mellitus, ed. Berger 2000, München: Urban & Fischer
6. Biddinger S. B., Hernandez-Ono A., Rask-Madsen C. et al. (2008)
Hepatic insulin resistance is sufficient to produce dyslipidemia and susceptibility to atherosclerosis
Cell Metabolism; 7: 125-134
7. Bilz S., Keller U. (2007)
Fatty liver disease and lipid metabolism
Der Diabetologe; 3: 184-191
8. Bloch, Hansen, Packard (1946)
Nuclear induction/ The nuclear induction experiment
Phys. Rev.; 70(460)/ 70(474)
9. Boesch C., Slotboom J., Hoppeler H., Kreis R. (1997)
In vivo determination of intra-myocellular lipids in human muscles by means of localized ¹H-MR-spectroscopy
Magn Reson Med; 37(4): 484-493

10. Bonora E., Muggeo M., Verlato G., Zoppini G., Corbellini M., de Marco R. (1997)
Long-term instability of fasting plasma glucose, a novel predictor of cardiovascular mortality in elderly patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: the Verona Diabetes Study
Circulation; 96(6): 1750-1754
11. Bottomley P. A. (1984)
Selective volume method for performing localized NMR spectroscopy
Proc Nat Acad Sci (USA); 281(21): 6856-6860
12. Bouchard C., Rice T. (1996)
Major gene for abdominal visceral fat area in the Quebec Family Study
Int J Obes; 20: 420-427
13. Buzug T. M. (2004)
Einführung in die Computertomographie. Mathematisch-physikalische Grundlagen der Bildrekonstruktion
Springer Verlag Berlin Heidelberg; 3. Auflage
14. Chiasson J. L., et al. (2002)
Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOPNIDDM randomised trial
Lancet; 359(9323): 2072-2077
15. Demura S., Kobayashi H., Tanaka K., Sato S., Nagasawa Y, Murase T. (1999)
Comprehensive Evaluation of Selected Methods for Assessing Human Body Composition
JAppl Human Sci; 18(2): 43-51
16. Despres J. P., Lamarche C., Bouchard A., Tremblay (1995)
Prud'homme, Exercise and the prevention of dyslipidemia and coronary heart disease
J Obes Relat Metab Disord Int; 19(4): 45-51
17. Despres J. P., Lamarche C. (1994)
Low-intensity endurance exercise training, plasma lipoproteins and the risk of coronary heart disease
J Intern Med; 236(1): 7-22
18. Devlin J.T., Horton E. S. (1985)
Effects of prior high-intensity exercise on glucose metabolism in normal and insulin-resistant men
Diabetes; 34(10): 973-979

19. Fabbrini E., Magkos F., Mohammed BS., Pietka T., Abumrad N. A., Patterson B. W., Okunade A., Klein S. (2009)
Intrahepatic fat, not visceral fat, is linked with metabolic complications of obesity
Proc Nat Acad Sci; 106(36): 15430-15435
20. Fagot-Campagna A., Narayan K. M., Imperatore G. (2001)
Type 2 diabetes in children
BMJ (Clinical research ed.); 322(7283): 377-378
21. Fasshauer et al. (2004)
Adipokine: Mögliches Bindeglied zwischen Insulinresistenz und Adipositas
Deutsches Ärzteblatt; (51/52): A 3491-A 3492
22. Frahm J., Bruhn H., Gyngell M.L. (1989)
Localized high resolution proton NMR spectroscopy using stimulated echoes: initial applications to human brain in vivo
Magn Reson Med; 9(79)
23. Frercks H., Renz-Polster H., Krautzig S., Braun J. (2000)
Basislehrbuch Innere Medizin
Urban & Fischer Verlag München; 3. Auflage: 802-877
24. Genuth S., Alberti K.G., Bennet P., Buse J., Defronzo R., Kahn R., Kitzmiller J., Knowler W .C., Lebovitz H., Lernmark A., Nathan D., Palmer J., Rizza R., Saudek C., Shaw J., Steffes M., Stern M., Tuomilehto J., Zimmet P. (2003)
Follow-up Report on the diagnosis of diabetes mellitus
Diabetes Care; 26(11): 3160-3167
25. Goodpaster B.H., Katsiaras A., Kelley D. E. (2003)
Enhanced fat oxidation through physical activity is associated with improvements in insulin sensitivity in obesity
Diabetes; 52(9): 2191-2197
26. Grimm J. J. (1999)
Interaction of physical activity and diet implications for insulin glucose dynamics
Public health Nutr; 2: 363-368
27. Hansen T. (2002)
Type 2 diabetes mellitus -a multifactorial disease
Ann Univ Marie Curie Skłodowska (Med); 57(1): 544-549

28. Haufe S., Engeli S., Budziarek P., Utz W. (2010)
Determinants of Exercise-induced Fat Oxidation in Obese Women and Men
Horm Metab Res; 42(3): 215-221
29. Häring H. U. (2008)
Genetik und Pathophysiologie des Typ-2 Diabetes
Ernährung, Wissenschaft und Praxis; 3: 126-131
30. Heitmann B. L., Erikson H. (2000)
Mortality associated with body fat, fat-free mass and body mass index among 60 year old Swedish men- a 22-year follow-up. The study of men born in 1913
Int J Obes; 24: 33-37
31. Hu G., Qiao Q., Tuomilehto J. (2005)
The metabolic syndrome and cardiovascular risk
Curr Diabetes Rev.; 1(2): 137-42
32. Hwang J.H., Stein D. T., Barzilai N., Cui M. H., Tonelli J., Kishore P., Hawkins M. (2007)
Increased intrahepatic triglyceride is associated with peripheral insulin resistance: in vivo MR imaging and spectroscopy studies
Am J Physiol Endocrinol Metab; 293: E 1663- E 1669
33. Isomaa B., Almgren P., Tuomi T., Forsén B., Lahti K., Nissén M., Taskinen M. R., Groop L. (2001)
Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome
Diabetes Care; 24(4): 683-689
34. Jacob S., Machann J., Rett K., Schick F., Claussen C. D., Häring H. U. (1999)
Association of increased intramyocellular lipid content with insulin resistance in lean non diabetic offspring of type 2 diabetic subjects
Diabetes; 48: 1113-1119
35. Keller (1998)
Basic Principles of MR Imaging
GE Medical Systems
36. Kellner M., Mushack J., Seffer E., Mischak H., Ullrich A., Häring H. U. (1998)
Protein kinase C isoforms alpha, delta and theta require insulin receptor substrate-1 to inhibit the tyrosine kinase activity of the insulin receptor in human kidney embryonic cells (HEK 293 cells)
Diabetologia; 41(7): 833-838

37. Kelley D. E., Mandarino L. J. (2000)
Fuel selection in human skeletal muscle in insulin resistance: a reexamination
Diabetes; 49(5): 677-683
38. Kiefer I., Kunze M. (2001)
Epidemiologie der Adipositas
J Ernährungsmed; 1: 17-19
39. King H., Aubert R. E., Herman W. H. (1998)
Global burden of diabetes 1995-2025: prevalence, numerical estimates and projections
Diabetes Care; 21(9): 1414-1431
40. Kissebah et al (1982), zit. nach Hauner
Fettgewebsverteilung und Adipositasrisiko
Dtsch med Wschr; 112: 731-735
41. Knechtle B., Zapf J., Zwysig D., Lippuner K., Hoppeler H. (2010)
Energieumsatz und Muskelstruktur bei Langzeitbelastung: eine Fallstudie
Schweiz. Ztschr. Sportmed. Sportraum; 51: 180-187
42. Knowler W. C., et al. (2002)
Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin
N Engl J Med; 346(6): 393-403
43. Kopelman P. G. (2002)
Obesity as a medical problem
Nature; 404: 635-643
44. Krapf (2008)
Der Schmerbauch -sogar er hat etwas Positives
Schweiz Med Forum; 39: 723
45. Krssak M., Falk Petersen K., Dresner A. (1999)
Intramyocellular lipid concentrations are correlated with insulin sensitivity in humans: a ¹H-NMR spectroscopy study
Diabetologia; 42(1): 113-116
46. Landgraf R., Scriba P.C. (1998)
Diabetes mellitus.
Innere Medizin; 4. Auflage; Urban & Schwarzenberg, München- Wien-Baltimore

47. Laubenberger S., Bayer T. (1998)
Klinische Anwendung der Protonen-Magnetresonanz-Spektroskopie des Gehirns
Fortschr. Röntgenstr.; 168(6): 539-549
48. Lemke U., Krones-Herzig A., Diaz M., Narvekar P., Ziegler A. et al. (2008)
The Glucocorticoid Receptor Controls Hepatic Dyslipidemia through Hes1
Cell Metabolism; 8(3): 212-223
49. Lindstrom J., Tuomilehto J. (2003)
The Diabetes Risk Score: A practical tool to predict type 2 diabetes risk
Diabetes Care; 26(3): 725-731
50. Luyten P. R., Groen J. P., Vermeulen J. W., den Hollander J. A. (1989)
Experimental approaches to image localized human ³¹P NMR spectroscopy
Magn Reson Med; 11: 1-21
51. Machann J; Thamer C; Schnoedt B; Haap M; Haring HU; Claussen CD; Stumvoll M; Fritsche A; Schick F. (2005)
Standardized assesement of whole bodyadipose tissue topography by MRI
J Magn Reson Imaging; 21(4): 455-462
52. Machann J., Thamer C., Schnoedt B., Stefan N., Stumvoll M., Häring H. U., Claussen C. D., Fritsche A., Schick F. (2005)
Age and gender related effects on adipose tissue compartments of subjects with increased risk for type 2 diabetes: a whole body MRI / MRS study
Magma; 18: 128-137
53. Mann et al. (2001)
Diet and risk of coronary heart disease and type 2 diabetes
The Lancet; 360: 783-789
54. Matson G. B., Twieg D. B., Karczmar G. S., Lawry T. J., Gober J. R., Valenza M., Boska M. D., Weiner M. W. (1988)
Application of image-guided surface coil P-31 MR spectroscopy to human liver, heart and kidney
Radiology; 169(2): 541-547
55. Matthaei S. Stumvoll M., Kellerer M., Häring H.U. (2000)
Pathophysiology and pharmacological treatment of insulin resistance
Endocr Rev; 21(6): 585-618

56. Meex R. C., Schrauwen-Hinderling V. B., Moonen-Kornips E., Schaart G. et al. (2010)
Restoration of muscle mitochondrial function and metabolic flexibility in type 2 diabetes by exercise training is paralleled by increased myocellular fat storage and improved insulin sensitivity
Diabetes; 59(3): 572-579
57. Mehnert H. (2003)
Delaying and preventing type 2 diabetes mellitus
MMW Fortschritte der Medizin; 145(12): 51-54
58. Nishida Y., Tokuyama K., Nagasaka S., Higaki Y., Shirai A., Kiyonaga A., Shindo M., Kusaka I., Nakamura T., Ishibashi S., Tanaka H. (2004)
Effect of moderate exercise training on peripheral glucose effectiveness, insulin sensitivity, and endogenous glucose production in healthy humans estimated by a two-compartment-labeled minimal model
Diabetes; 53(2): 315-320
59. Oster G., Edelsberg J. (2000)
The clinical and economic burden of obesity in a managed care setting
AM J Manag Care; 6: 681-689
60. Pan X. R., et al. (1997)
Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study
Diabetes Care; 20(4): 537-544
61. Perez-Jimenez F., Lopez-Miranda J., Pinillos M. D., Gomez P. (2001)
A mediterranean and a high-carbo-hydrate diet improve glucose metabolism in healthy young persons
Diabetologica; 44(11): 2038-2043
62. Perseghin G., Ghosh S., Gerow K., Shulman G. I. (1997)
Metabolic defects in lean non diabetic offspring of NIDDM parents: a crosssectional study
Diabetes; 46(6): 1001-1009
63. Perseghin G., Scifo P. (1999)
Intramyozellular triglycerid content is a determinant of in vivo insulin resistance in humans: a ^1H - ^{13}C nuclear magnetic resonance spectroscopy of type 2 diabetic parents
Diabetes; 48: 1600-1606
64. Pillmann N., Schwinger R.H.G., Brixius K. (2009)
Fettstoffwechsel, Geschlecht und Sport
Blickpunkt der Mann; 7(3): 7-10

65. Prokopenko et al. (2009)
Variants in MTNR1B influence fasting glucose levels
Nature genetics; 41: 77-81
66. Reaven G. M. (1995)
Pathophysiology of insulin resistance in human disease
Physiol Rev; 75: 473-486
67. Reiman T. H, Heiken J. P., Totty W. G., Lee W. K. T. (1988)
Clinical MR imaging with a Helmholtz-type surface coil
Radiology; 169(2): 564-566
68. Rett K. (1999)
The relation between resistance and cardiovascular complications of the
insulin resistance syndrome
Diabetes Obes Metab; 1: 8-16
69. Richter B., Clar C., Berger M. (2000)
The Cochrane collaboration and its possible impact on diabetes care
Diabetes Care; 23(9): 1217-1218
70. Roden M. (2006)
Mechanisms of Disease: hepatic steatosis in type 2 diabetes-
pathogenesis and clinical relevance
Nat Clin Prad Endocrinol Metab; 2(6): 335-348
71. Ross R., Dagnone D., Jones P. J., Smith H., Paddags A., Hudson R.,
Janssen I. (2000)
Reduction in obesity and related comorbid conditions after diet-induced
weight loss or exercise-induced weight loss in men. A randomized,
controlled trial
Ann Intern Med; 133(2): 92-103
72. Schick F., Eismann B., Jung W. I., Bongers H., Bunse M., Lutz O. (1993)
Compansion of localized proton NMR signals of skeletal muscle and fat
tissue in vivo: two lipid compartments in muscle tissue
Magn Reson Med; 29(2): 158-167
73. Schrauwen-Hinderling V. B., Moonen-Kornips E., Schaart G., Mensink M.
(2007)
Impaired in vivo mitochondrial function but similar intramyocellular lipid
content in patients with type 2 diabetes mellitus and BMI-matched control
subjects
Diabetologia; 50(1): 113-120

74. Schulze (2007)
Kurzfragebogen zur Bestimmung des Diabetesrisikos auf Grundlage des Deutschen Diabetes-Risiko-Scores
Ernährungsumschau; 12: 698-703
75. Schwarz P. E., Schuppenies A., Gruhl U., Hoffmann R., Bornstein S. R., Schulze J., Landgraf R. (2006)
Prevention of type 2 diabetes in Germany. Ideas, evidence, implementation
Med Klin München; 101(9): 730-736
76. Seidel J. C. (1997)
Time trends in obesity: an epidemiological perspective
Horm Metab Res; 27: 155-158
77. Shah K., Stufflebam A., Hilton T. N., Sinacore D. R., Klein S., Villareal D. T. (2010)
Diet and exercise interventions reduce intrahepatic fat content and improve insulin sensitivity in obese older adults
Obesity (Silver Spring); 17(12): 2162-2168
78. Sharma A. M. (2002)
Adipose tissue: a mediator of cardiovascular risk
Int J Obesity; 26(4): 5-7
79. Sijens P. E, van Dijk P., Dagnelie PC., Oudkerk M. (1995)
Non-T1-weighted chemical shift imaging of the human liver
Magn Reson Imaging; 13(4): 621-628
80. Smith S.R. et al. (2001)
Contributions of total body fat, abdominal subcutaneous adipose tissue compartments and visceral adipose tissue to the metabolic complications of obesity
Metabolism; 50(4): 425-435
81. Snijder M. B., Visser M., Dekker J. M. et al. (2005)
Low subcutaneous thigh fat is a risk factor for unfavourable glucose and lipid levels, independently of high abdominal fat. The Health ABC Study
Diabetologia; 48: 301-308
82. Stroh S. (1995)
Methoden zur Erfassung der Körperzusammensetzung
Ernährungsumschau; 3: 88-94
83. Stubbs M., Rodrigues L. M., Griffiths J. R. (1989)
Potential artefacts from overlying tissues in ³¹P NMR spectra of subcutaneously implanted rat tumours
NMR Biomed; 1(4): 165-170

84. Swinburn B. A., Metcalf P. A., Ley S. J. (2001)
Long-term (5-year) effects of a reduced-fat diet intervention in individuals with glucose intolerance
Diabetes Care; 24(4): 619-624
85. Tamura Y., Tanaka Y., Sato F., Choi J. B., Watada H., Niwa M., Kinoshita J. (2005)
Effects of diet and exercise on muscle and liver intracellular lipid contents and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients
J Clin Endocrinol Metab; 90(6): 3191-3196
86. Thamer C., Stumvoll M., Niess A., Tschritter O., Haap M., Becker R., Shirkavand F., Bachmann O., Rett K., Volk A., Häring H. U., Fritsche A. (2003)
Reduced skeletal muscle oxygen uptake and reduced beta-cell function: two early abnormalities in normal glucose-tolerant offspring of patients with type 2 diabetes
Diabetes Care; 26(7): 2126-2132
87. Thamer C., Machann J., Haap M., Bachmann O., Wietek B., Dahl D., Tschritte O., Fritsch A. Jacob S., Schick F., Stumvoll M. (2004)
Reduced insulin effect in subclinical fatty liver
Dtsch Med Wochenschr; 129: 872-875
88. Tikkinen M., Tamminen M., Hakkinen A. M. (2003)
Liver-fat accumulation and insulin resistance in obese women with previous gestational diabetes
Obes Res; 10(9): 859-867
89. Torgerson J. S. et al. (2004)
Xenical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients
Diabetes Care; 27(1): 155-161
90. Tuomilehto J., Lindström J. (2001)
Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance
N Engl J Med; 344(18): 1343-1350
91. Unger R. H., Orci L. (2000)
Lipotoxic diseases of nonadipose tissues in obesity
Int J Obes Relat Metab Disord; 24(4): 28-32

92. Vitola B. E., Deivanayagam S., Stein R. I., Mohammed B. S., Magkos F., Kirk E. P., Klein S. (2009)
Weight loss reduces liver fat and improves hepatic and skeletal muscle insulin sensitivity in obese adolescents
Obesity (Silver Spring); 17(9): 1744-1748
93. Wang M. Y. (2008)
Adipogenic capacity and the susceptibility to type 2 diabetes and metabolic syndrome
Proc Natl Acad Sci (USA); 105: 6139-6144
94. Westerbacka J. et al. (2005)
Dietary fat content modifies liver fat in overweight nondiabetic subjects
J Clin Endocrinol Metab; 90(5): 2804-2809
95. Wicklow K., Kolem H., Schneider M., Sauter R. (1993)
Klinische Magnetresonanzspektroskopie: Möglichkeiten und Methoden an Ganzkörpertomographen
Akt Radiol; 3: 90-99
96. Wirth A. (2006)
A drug for therapy of obesity: really only lifestyle?
MMW Fortschr. Med; 148(46): 17
97. Yki-Jarvinen H., Westerbacka J. (2005)
The fatty liver and insulin resistance
Curr Mol Med; 5(3): 287-295
98. Zimmet P., Boyko E. J., Collier G. R., de Courten M. (1999)
Etiology of the metabolic syndrome: potential role of insulin resistance, leptin resistance, and other players
Annals of the New York Academy of Sciences; 892: 25-44
99. Zimmet P., Alberti K.G., Shaw J. (2001)
Global and societal implications of the diabetes epidemic
Nature; 414(6865): 782-787

10. Danksagung

Die vorliegende Dissertations-Arbeit wurde durch meinen Doktorvater, Herrn Professor Dr. med. Dr. rer. nat. Fritz Schick, den Leiter der Sektion für Experimentelle Radiologie betreut, dem ich für die Überlassung des Themas und seine freundliche Unterstützung und Hilfsbereitschaft sehr dankbar bin.

Ein besonderer Dank gilt auch Herrn Dipl. Phys. Jürgen Machann für die nette Betreuung und die wertvollen Verbesserungsvorschläge. Er hat sich stets hilfsbereit mit meinen Fragen auseinandergesetzt.

Des Weiteren möchte ich mich bei allen Probanden und Mitarbeitern der TULIP-Studie bedanken, ohne deren Engagement die gesamte Arbeit gar nicht zustande gekommen wäre.

Ebenso danke ich meinem Verlobten Dr. Frank Pelz für seinen Ansporn und seine liebevolle Unterstützung. Er hatte stets ein offenes Ohr und aufmunternde Worte.

Zuletzt möchte ich mich von ganzem Herzen bei meinen Eltern Doris und Siegmund Haaga bedanken, die mir durch ihre liebevolle und aufopfernde Unterstützung das Studium der Zahnmedizin erst möglich gemacht haben.

11. Lebenslauf

Name: Haaga

Vorname: Inga

Geburtsdatum: 30.09.1979

Geburtsort: Nürtingen

Schulbildung: 1986-1999 Rudolf Steiner-Schule Nürtingen

Praktikum: 2000-2001 Boger Zahntechnik Reutlingen

Studium: 04/2001 Beginn des Studiums der Zahnheilkunde an der Eberhard Karls Universität Tübingen

27.06.2002 Naturwissenschaftliche Vorprüfung

23.03.2005 Zahnärztliche Vorprüfung

29.11.2008 Staatsexamen

Beruf: seit 05/2009 als angestellte Zahnärztin tätig im „Tandheelkundig centrum Almelo“ in den Niederlanden