

**Auswirkungen verschiedener
Fettsäurezusammensetzungen der Nahrung auf die
Insulinwirkung in der Peripherie.**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Shakirova geb. Afanassieva, Alla

2015

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. A. Fritsche

2. Berichterstatter: Professor Dr. S. Jacob

Widmung

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	11
1.1	Allgemein	11
1.2	Regulation der Nahrungsaufnahme.	11
1.2.1	Leptin.....	11
1.2.2	Die Rolle von Insulin in der Regulation der Nahrungsaufnahme. .	12
1.2.3	Weitere Faktoren in der Regulation der Nahrungsaufnahme.....	13
1.3	Diabetes mellitus.....	13
1.3.1	Epidemiologie des Diabetes mellitus.	13
1.3.2	Ätiologie und Pathogenese des Diabetes mellitus Typ 2.....	14
1.3.3	Genetische Faktoren.	14
1.3.4	Metabolisches Syndrom.	15
1.4	Insulin.....	15
1.4.1	Insulinaufbau.	15
1.4.2	Insulinsekretion.....	16
1.4.3	Insulinwirkung.....	17
1.5	Insulinresistenz	18
1.5.1	Primär genetische Störungen	19
1.5.2	Sekundäre Mechanismen der Insulinresistenz.	20
1.5.3	Adipokine.....	20
1.5.4	Freie Fettsäuren.	21
1.5.5	Gesättigte und ungesättigte Fettsäuren.....	21
1.5.6	Rolle der freien Fettsäuren bei der Entwicklung der Insulinresistenz.....	26
1.5.7	Ziele und Fragestellungen der Studie.....	30
2	Material und Methoden.....	31
2.1	Studie.....	31
2.2	Probanden.....	31
2.2.1	Einschlusskriterien für Probanden	31
2.2.2	Ausschlusskriterien für Probanden.....	32
2.3	Studienablauf.	33
2.4	Nahrungsfette für Diätintervention.....	34

2.5	Messung der Insulinresistenz.....	36
2.5.1	Oraler Glukosetoleranztest.....	36
2.6	Weitere Untersuchungen im Rahmen der Interventionsstudie.....	37
2.6.1	Laborparameter.....	37
2.6.2	Körpergewicht, -größe, Bestimmung von BMI.....	37
2.6.3	Bestimmung der WHR.....	38
2.6.4	Bestimmung des Körperfettgehalts.....	38
2.6.5	Dokumentation des Essverhaltens der Probanden.....	38
2.7	Fakultative Untersuchungen (Magnetoenzephalographie MEG, Magnetresonanztomographie MRT).....	38
2.8	Statistische Analysen.....	39
3	Ergebnisse.....	40
3.1	Veränderungen von Gewicht und BMI der Probanden unter Intervention.....	40
3.2	Insulinsensitivitätsindex (ISI Matsuda-Index).....	43
3.3	IGI (Insulinogenic Index).....	45
3.4	OGTT.....	46
3.5	Veränderungen der Blutfette unter Intervention.....	48
3.5.1	Cholesterin.....	48
3.5.2	HDL-Cholesterin.....	49
3.5.3	LDL-Cholesterin.....	51
3.5.4	Triglyceride.....	52
3.6	Ergebnisse: Zusammenfassung.....	54
4	Diskussion.....	55
4.1	Allgemein.....	55
4.2	Nahrungsfettaufnahme und Risiko für Typ-2-Diabetes.....	56
4.3	Fettreiche Ernährung als Ursache der Leptinresistenz.....	61
4.4	Kohlenhydratarme vs. fettarme Diät: aktuelle Studienlage.....	62
5	Zusammenfassung.....	65
6	Literaturverzeichnis.....	67
7	Erklärung zum Eigenanteil.....	72
8	Anhang.....	74

8.1	Danksagung.....	74
8.2	Lebenslauf.....	75
Abbildungs- und Tabellenverzeichnis		
Abbildung 1	Randle-Zyklus.....	27
Abbildung 2	Studienablauf.....	34
Abbildung 3	Gewicht unter Diätintervention.	41
Abbildung 4	BMI unter Diätintervention.	42
Abbildung 5	Änderung der Insulinsensitivität (ISI Matsuda).	44
Abbildung 6	Änderung der Insulinsekretionsparameter (IGI).....	46
Abbildung 7	OGTT 2-Stunden-Werte.	47
Abbildung 8	Veränderung des Cholesterinspiegels vor und nach Intervention.	49
Abbildung 9	Dynamik von HDL-Cholesterin unter Diätintervention.	50
Abbildung 10	Dynamik von LDL-Cholesterin unter Diätintervention.	52
Abbildung 11	Dynamik von Triglyceriden unter Diätintervention.	53
Tabelle 1	Insulinwirkung auf Stoffwechselprozesse.	18
Tabelle 2	Wichtige Fettsäuren.....	24
Tabelle 3	Probanden Baseline.	33
Tabelle 4	Fettsäurezusammensetzung verschiedener Fette.....	35
Tabelle 5	OGTT: Diagnostische Richtwerte	36
Tabelle 6	Klassifikation der Adipositas bei Erwachsenen gemäß BMI (nach WHO 2000)	37
Tabelle 7	Gewicht unter Diätintervention.....	41
Tabelle 8	BMI unter Diätintervention.	42
Tabelle 9	Zusammenfassung ISI Matsuda vor und nach der Intervention.....	44
Tabelle 10	Zusammenfassung IGI vor und nach der Intervention.	45
Tabelle 11	OGTT 2-Stunden-Werte.	47
Tabelle 12	Gesamtcholesterin vor und nach der Intervention.	48
Tabelle 13	HDL-Cholesterin unter Intervention.	50
Tabelle 14	LDL-Cholesterin vor und nach Intervention.	51
Tabelle 15	Triglyceride unter Intervention.	53

Abkürzungsverzeichnis

A

Acyl-CoA	Aktivierte Fettsäure
ADRB 3	Beta-3 adrenergic receptor
AGRP	Agouti-related peptide
AI	Adequate Intakes
ALA	Omega-3 Fettsäure α -Linolensäure
alpha-MSH	Alpha- melanocyt-stimulating-hormone
AMDR	Acceptable Macronutrient Distribution Range
AMP	Adenosinmonophosphat
AMPK	AMP-aktivierte Proteinkinase
AP	Alkalische Phosphatase
ATP	Adenosintriphosphat
AU	Arbitrary Units

B

BMI	Body-Mass-Index
-----	-----------------

C

CAPN10	Calpain-10
CART	Cocaine and amphetamine regulated transkript
CD36	Cluster of differentiation 36
CLA	Conjugates linoleic acid
C-Peptid	Connecting Peptid
CRH	Corticotropin-releasing-hormon
CRP	C-reaktives Protein

D

E

ENPP1	Ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1
et al.	et alii (und andere)

F

FABP	Fatty acid binding protein
FATP	Fatty acid transporter protein
FFA	Freie Fettsäuren

FFAIR	Free fatty acid I receptor
FOXC2	Forkhead box protein C2
ft3	Freies Trijodthyronin
ft4	Freies Thyroxin
G	
Gamma GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GIP	Gastroinhibitorisches Peptid
GLP-1	Glucagon-like peptide-1
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPR40	G-protein-coupled receptor 40
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
H	
Hb A 1C	Adultes Glykohämoglobin der Fraktion 1C
HDL	High density Lipoprotein
HF	High Fat (Diet)
HK	Hexokinase
HMGA1	High mobility group AT-hook 1
HOMA	Homeostasin model assessment index
HP	High Protein (Diet)
IJ	
IL6	Interleukin 6
IGI	Insulinogenic Index
IGT	Impaired glucose tolerance, beeinträchtigte Glukosetoleranz
IRS	Insulinrezeptorsubstrat
ISI	Matsuda-Index, Insulinsensitivitätsindex
JNK	c-Jun n-terminal kinase
K	
KCNJ11	Potassium channel, inwardly rectifying subfamily J, member 11

KG	Kontrollgruppe
KHK	Koronare Herzkrankheit
L	
LA	Omega-6 Fettsäure Linolsäure
LDH	Lactatdehydrogenase
LDL	Low density Lipoprotein
LF	Low Fat (Diet)
LC	Low Carbohydrate (Diet)
LRb-Rezeptor	Leptin-Rezeptor
M	
MCH	Melanin-concentrating hormone
MEG	Magnetoenzephalographie
MRT	Magnetresonanztomographie
N	
N	Anzahl
NF-kB	Nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells
NGT	Normale Glukosetoleranz
NIDDM	Non-insulin dependent diabetes mellitus
NPY	Neuropeptide Y
Nü-BZ	Nüchtern-Blutzucker
O	
ob-Gen	Obese-Gen
OGTT	Oraler Glukosetoleranztest
P	
P	Probability = Wahrscheinlichkeit
PDH	Pyruvatdehydrogenase
PFK	Phosphofruktokinase
PI3K	Phosphatidylinositol-3-Kinase
PKA	Proteinkinase A
PKB	Proteinkinase B

PKC	Proteinkinase C
PPAR	Peroxisome proliferator-activated Rezeptor
R	
S	
SEM	Standart error of the mean
T	
TCF7L2	Transcription factor 7-like 2
TLR	Toll like Rezeptor
TNF-Alpha	Tumornekrosefaktor α
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
UVW	
VLDL	Very Low Density Lipoproteine
vs	Versus, im Vergleich zu
WHO	World Health Organization
WHR	Waste-Hip-Ratio
2h-BZ	2-Stunden-Blutzuckerwert (OGTT)

1 Einleitung

1.1 Allgemein

Die Nahrungsaufnahme gehört zu einem normalen Leben jedes Menschen. Eine ausreichende Nahrungsversorgung ist für den Organismus lebenswichtig. Das Ernährungsverhalten wird durch komplexe neuronale und endokrine Systeme kontrolliert.[1] Die Nahrungsstoffe, abhängig von ihrer Zusammensetzung können wiederum verschiedene Organsysteme beeinflussen und in der Pathogenese mancher Krankheiten eine Rolle spielen. Der bekannte Satz „Du bist, was du isst“ ist nach wie vor aktuell. Doch warum können einige Menschen alles essen und trinken ohne übergewichtig oder krank zu werden und andere nicht? Um diese Frage beantworten zu können, braucht man mehr Erkenntnisse über die Regulation der Nahrungsaufnahme und Auswirkungen verschiedener Nahrungsstoffe auf den menschlichen Körper.

1.2 Regulation der Nahrungsaufnahme.

Das endokrine System, insbesondere die Hormone Insulin und Leptin spielen bei der Steuerung des Essverhaltens eine zentrale Rolle. Diese Hormone werden laut aktuellen Erkenntnissen als zentrale physiologische Mediatoren bei der homeostatischen Regulation der Nahrungsaufnahme angesehen.

1.2.1 Leptin.

Leptin wurde 1994 nach 8 Jahren Forschung von den Molekularbiologen Jeffrey Friedman entdeckt.[2] Das Hormon wird durch das sogenannte obese (ob)-Gen kodiert und vorwiegend durch die Adipozyten in dem Fettgewebe produziert. [2] Eine geringere Produktion von Leptin findet in der Magenschleimhaut, Plazenta, Brustepithel, Knochenmark, Skelettmuskulatur, Hypothalamus und Hypophyse statt. [3, 4]

Leptin bindet sich an LRb-Rezeptoren im Hypothalamus und aktiviert dabei eine Signal-Kaskade mit anschließender Inhibition von verschiedenen appetitstimulierenden Neuropeptiden: NPY (neuropeptide Y), MCH (melanin-concentrating hormone), Orexin und AGRP (agouti-related peptide) sowie

Stimulation von appetitzügelnden Neuropeptiden: alpha-MSH (alpha-melanocyt-stimulating-hormone), CART (cocaine and amphetamine regulated transkript) sowie CRH (corticotropin-releasing-hormon). Dadurch kommt es zu einer Reduktion des Hungergefühls, bzw. der Nahrungsaufnahme. [5] Außerdem ist Leptin an der Regulation des Fettstoffwechsels und Energie-Verbrauchs im menschlichen Körper beteiligt und wirkt stimulierend auf das sympathische Nervensystem. Frauen haben eine höhere Leptin-Konzentration, als Männer.[5]

Adipöse Menschen weisen zwar hohe Leptin-Spiegel im Plasma auf, die mit dem Ausmaß der Adipositas korrelieren, haben aber keine adäquate Antwort darauf. Hierbei handelt es um eine Leptinresistenz, die sich bei Adipositas sowohl gegen endogenes als auch exogenes Leptin aufweist. [5] Die Mechanismen der Leptin-Resistenz werden aktuell aktiv erforscht. Eine neue Studie aus Deutschland weist bspw. darauf hin, dass eine Ernährung, die reich an gesättigten Fettsäuren ist, zu Leptinresistenz führen kann. [6]

1.2.2 Die Rolle von Insulin in der Regulation der Nahrungsaufnahme.

Ein weiteres wichtiges Hormon für die Kontrolle des Hunger- und Sättigungsgefühls sowie für den Glukosestoffwechsel und das Körpergewicht ist Insulin. Durch die Stimulation von Insulinrezeptoren im Gehirn kann die Nahrungsaufnahme und das Körpergewicht beeinflusst werden. [7] Einige Studien mit Knockout Mausmodellen haben gezeigt, dass das Ausschalten von den Insulinrezeptor-Substrat-Proteinen (IRS), besonders IRS2 im Hypothalamus eine vermehrte Nahrungsaufnahme und Körperfettmasse sowie eine periphere Insulinresistenz verursacht.[8, 9] Bei Menschen wurde eine Reduktion von Körpergewicht und Körperfettanteil nach einer 8-wöchigen intranasalen Insulin-Gabe nachgewiesen.[10]

Auch bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2 scheinen die Interaktionen zwischen Leptin und Insulin eine große Rolle bei der Insulinresistenz und Adipositasentstehung zu spielen. Leptin ist ein potenter Insulin-Sensitizer. Bei insulinresistenten Mausmodellen verbessert Leptin die Glukosetoleranz. Eine Leptinresistenz verknüpft möglicherweise auf Postrezeptorebene die Adipositas und Insulinresistenz.[6]

1.2.3 Weitere Faktoren in der Regulation der Nahrungsaufnahme.

Nicht zu unterschätzen bei der Regulation der Nahrungsaufnahme sind auch die hedonistischen Mechanismen bzw. die erwartete angenehme Wirkung der Nahrung.[1] Ein Mensch wird nicht nur durch ein inneres Energiedefizit zum Essen getrieben, sondern häufig durch bestimmte Bilder oder auch einen bestimmten Geschmack oder Geruch zum Essen verlockt. Der Fettgehalt der Nahrung spielt dabei eine große Rolle. So wird oft fettreiches oder sog. „ungesünderes“ Essen wie etwa Fastfood im Vergleich zu dem „gesunden“ Essen als schmackhafter empfunden.

1.3 Diabetes mellitus.

Der Diabetes mellitus gehört zu den häufigsten Stoffwechselerkrankungen mit einer rasant steigenden Prävalenz. Es werden bekanntlich verschiedene Typen des Diabetes unterschieden, denen eine akute oder chronische Hyperglykämie und ihre Komplikationen gemeinsam sind.

Bei ca. 90 Prozent aller Diabetesfälle handelt es sich um einen Typ-2-Diabetes, der durch eine Insulinresistenz, einen sekretorischen Defekt und eine fortschreitende Apoptose der Beta-Zellen des Pankreas u.a. charakterisiert ist. Der Typ 2-Diabetes entwickelt sich in der Regel auf dem Boden des metabolischen Syndroms und korreliert mit dem Ausmaß der Überernährung. 80% der Patienten mit dem Typ-2-Diabetes haben eine Adipositas. Patienten mit Diabetes mellitus sind in Folge einer Arteriosklerose von einer koronaren Herzerkrankung sowie peripheren arteriellen Verschlusskrankheiten und arteriellen Verschlusskrankheiten der Hirnarterien deutlich häufiger betroffen. Ca. 55% der Diabetiker sterben an einem Herzinfarkt.

Kaum gibt es eine andere Erkrankung, die aufgrund ihrer deutlich zunehmenden Prävalenz ein solches gesundheitsökonomisches Problem für unsere Gesellschaft jetzt und in der Zukunft darstellt.[11, 12]

1.3.1 Epidemiologie des Diabetes mellitus.

Die Prävalenz des Diabetes mellitus für alle Altersgruppen weltweit liegt heutzutage bei 8,3%, was 387 Millionen entspricht, und wird schätzungsweise

auf 592 Millionen im Jahr 2035 ansteigen. Ca. 46,3% aller Diabetes-Fälle sind laut aktuellen epidemiologischen Daten nicht diagnostiziert. [13, 14]

In Deutschland zeigt sich eine ähnliche Tendenz. Wir gehen heute von ca. 6 Millionen Typ-2-Diabetikern aus.[15] Die Prävalenz manifester Typ-2-Diabetiker ist altersabhängig. Meistens manifestiert sich die Erkrankung nicht vor dem 40. Lebensjahr. Beunruhigend sind die Zahlen, die auf eine deutliche Zunahme von Adipositas und Diabetes Typ 2 bei Jugendlichen hindeuten. [15] Laut verschiedenen Quellen haben ca. 4% der jugendlichen Adipösen in den USA einen Typ-2-Diabetes.

1.3.2 Ätiologie und Pathogenese des Diabetes mellitus Typ 2.

Der Diabetes mellitus Typ 2 ist eine multifaktorielle Erkrankung. Insulinresistenz und Beta-Zellfunktionsstörung, die bei der Pathogenese dieser Erkrankung die bedeutsamste Rolle spielen, entstehen durch eine Zusammenwirkung von primären genetischen und sekundären erworbenen Faktoren. [15] Die sekundären Faktoren, wie zum Beispiel abdominelle Adipositas, sind im Gegensatz zu primären Faktoren beeinflussbar; dies spielt eine wichtige Rolle bei der Diabetes-Prävention.

1.3.3 Genetische Faktoren.

Bei der Entwicklung des Typ-2-Diabetes ist eine genetische Prädisposition von großer Bedeutung. 40% der Kinder eines diabetischen Elternteils entwickeln im Laufe des Lebens selbst einen Diabetes mellitus Typ 2.[16] Die Konkordanzrate bei eineiigen Zwillingspaaren liegt bei über 90% für Typ 2 und bei ca. 30% für Typ 1 Diabetes mellitus.[15]

Einige Gene (PPAR Gamma, ADRB3, ENPP1, CAPN10, Adiponektin-Gen, HMGA1, TCF7L2, KCNJ11, IRS-1 und -2), die für die Entwicklung einer Insulinresistenz oder Insulinsekretionsstörung bei Typ-2-Diabetes verantwortlich sein können, wurden bereits identifiziert. [17-20]

Charakteristisch für den Typ-2-Diabetes ist eine genetische Heterogenität. Eine Interaktion zwischen den unterschiedlichen prädisponierenden Genen dieser multigenetischen Erkrankung und der Umwelt, die dabei eine modulierende Rolle spielt, ist für die Manifestation entscheidend.[19]

1.3.4 Metabolisches Syndrom.

Unter dem Begriff „metabolisches Syndrom“ versteht man ein gemeinsames Auftreten von abdomineller Adipositas mit einem Taillenumfang >94 cm bei Männern und >80 cm bei Frauen und mindestens zwei der folgenden Merkmale: Erhöhung der Triglyceride >150 mg/dl (1,7 mmol/l), Erniedrigung vom HDL-Cholesterin <50 mg/dl (1,29 mmol/l) bei Frauen und <40 mg/dl (1,04 mmol/l) bei Männern, Blutdruck >130/85 mmHg sowie Nüchtern-Plasmaglukose >100 mg/dl (5,6 mmol/l) oder manifester Typ-2-Diabetes (Internationale Diabetes Föderation, 2005) [21]

Dieses Syndrom wird auch „Wohlstandssyndrom“ genannt und hat neben den genetischen Faktoren auch mit Überernährung und Bewegungsmangel zu tun, die für heutige Gesellschaft charakteristisch sind.

1.4 Insulin

1.4.1 Insulinaufbau.

Das Hormon Insulin wurde 1921 von Frederick Banting und Charles Best aus Rinderpankreas gewonnen.[22] Diese Entdeckung wurde später durch einen Nobelpreis für Medizin prämiert und änderte das Leben vieler Diabetiker. Insulin wird in den β -Zellen der Langerhans-Inseln des Pankreas gebildet. Das Insulin-Gen befindet sich auf dem kurzen Arm von Chromosom 11 und zählt zu den sehr schnell regulierten Genen. Die Insulinsynthese wird durch eine Erhöhung der extrazellulären Glukosekonzentration ausgelöst. [23] Zunächst wird an den Ribosomen des rauen endoplasmatischen Retikulums eine Vorstufe des Insulins, Präproinsulin, synthetisiert. Hierbei handelt es sich um ein einkettiges Peptid mit etwa 100 Aminosäuren. Durch Abspaltung von 23 Aminosäuren beim Durchtritt durch die Membran des endoplasmatischen Retikulums entsteht ein Proinsulin, das stark kondensiert in Form von Zinkkomplexen in den Granula des Golgi-Apparats gespeichert wird. Proinsulin hat nur ca. 5% der biologischen Aktivität von Insulin, welches durch die Abspaltung des C-Peptids aus Proinsulin entsteht. Insulin besteht aus einer A-Kette mit 21 Aminosäuren und einer B-Kette mit 30 Aminosäuren. Die beiden Ketten sind durch zwei Disulfidbrücken verbunden.

Eine dritte Disulfidbrücke befindet sich innerhalb der A-Kette und stabilisiert der Raumstruktur des Insulins. [23]

Die Reifung des Insulins findet in den Granula des Golgi-Apparats und später in den Sekretionsgranula der β -Zellen statt. Bei der Verschmelzung der Granula mit der Betazell-Membran (Exocytose) kann Insulin sezerniert werden. [23]

1.4.2 Insulinsekretion.

Bei gesunden Menschen werden täglich ca. 40 Einheiten (E) Insulin sezerniert. Die Insulinsekretion unterliegt einer regulierenden Wirkung verschiedener Hormone und Metaboliten. Der wichtigste Reiz für die Sekretion ist eine Erhöhung der extrazellulären Glukosekonzentration. Die Glukose reguliert durch verschiedene Mechanismen die elektrische Aktivität der β -Zelle, die intrazelluläre ATP-Konzentration und den Calcium-Einstrom, was zu einer Exocytose der Insulin-Sekretionsgranula führt. [23]

Die Reizschwelle für die Insulinsekretion liegt bei einer Glukosekonzentration von ca. 2-3 mmol/l (36-54 mg/dl), was unter einer normalen Blutglukosekonzentration bei gesunden Menschen liegt, sodass eine basale Insulinsekretion immer vorhanden ist. [23] Bei einer Mahlzeit erhöht sich die extrazelluläre Glukosekonzentration, was zu einer zusätzlichen Insulinsekretion führt, die biphasisch verläuft. Die erste Sekretionsphase erreicht ihren Gipfel nach 1 Minute, dann folgt die längere zweite Sekretionsphase, abhängig von der Glukosekonzentration. Bei Typ-2-Diabetikern ist vor allem die erste Insulinsekretionsphase gestört. [23]. Die Halbwertszeit des Insulins beträgt ca. 7-15 Minuten. Schließlich wird Insulin nach Rezeptorbindung und Internalisierung durch eine Trennung der A- und B-Kette gespalten und proteolytisch abgebaut. [23]

Zu beachten ist ein Einfluss weiterer Substanzen und Faktoren auf die Insulinsekretion. Eine stimulierende Wirkung haben manche Aminosäuren (vor allem Arginin), Ketonkörper, Fettsäuren, Inkretine: gastroinhibitorisches Peptid (GIP) sowie Glucagon-like peptide-1 (GLP-1), insulinsekretionsstimulierende Medikamente (vor allem Sulfonylharnstoffe), Neurotransmitter (Acetylcholin). Alpha-adrenerge Substanzen (Adrenalin, Noradrenalin), Somatostatin und

manche Medikamente (Diazoxid, Phenytoin, Thiazide, Vinblastin) haben eine hemmende Wirkung auf die Insulinsekretion.[23]

1.4.3 Insulinwirkung.

Insulineffekte wurden an vielen Geweben (Skelett- und Herzmuskel, Leber, Fettgewebe, Gehirn, laktierende Brustdrüse, Samenblasen, Knorpel, Knochen, Haut und Leukozyten u.a.) beschrieben. Das Muskel- und Fettgewebe sowie die Leber zählen zu den wichtigsten insulinempfindlichen Geweben. [23]

Die Zellen von insulinempfindlichen Geweben besitzen Insulinrezeptoren. Jeder Insulinrezeptor ist ein Transmembranprotein, das aus 2 Alpha- und 2 Beta-Untereinheiten besteht. Die Beta-Untereinheiten sind Rezeptor-Tyrosinkinasen. Das Insulinmolekül bindet an die extrazellulären Alpha-Untereinheiten des Rezeptors, was durch Aktivierung der Tyrosinkinase eine Phosphorylierung der intrazellulären Beta-Untereinheiten auslöst. Demzufolge kommt es zur Mobilisation und Phosphorylierung von Insulinrezeptorsubstraten (IRS), die durch eine weitere Stimulierung bestimmter Signalproteine die metabolischen Insulineffekte vermitteln. [23]

Die Stoffwechselwirkungen von Insulin sind anabol bzw. antikatabol:

1. Stimulation der Glukoseaufnahme im Muskel- und Fettgewebe
2. Hemmung der Glukoneogenese in der Leber
3. Förderung der Glykogensynthese in der Leber und im Muskelgewebe
4. Stimulation der Lipogenese und Proteinbiosynthese im Leber-, Muskel- und Fettgewebe.
5. Hemmung der Lipolyse und die damit verbundene Freisetzung freier Fettsäuren aus dem Fettgewebe
6. Hemmung des Protein- und Glykogenabbaus.

Außerdem fördert Insulin durch eine schnelle Translokation intrazellulär vesikulär gebundener Natrium/Kalium-ATPase-Moleküle in die Plasmamembran eine Kalium-Aufnahme in die Zellen, insbesondere des Fettgewebes und der Muskulatur. [23]. Die Insulinwirkung auf Stoffwechselprozesse wird zusammenfassend in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1 Insulinwirkung auf Stoffwechselprozesse.

Lokalisation/ Wirkung	Fettgewebe	Muskel	Leber
Stimulation des Membrantransports von Zuckern Aminosäuren Ionen	+	+	+
Anabole Wirkung durch Stimulation von Proteinsynthese Glykogensynthese Triglycerid-/ Fettsäurensynthese	+	+	+
Antikatabole Wirkung durch Hemmung von Lipolyse Proteolyse Glukoneogenese ¹	+	+	(+) + +

(nach K.D. Hepp und H.-U. Häring „Diabetologie in Klinik und Praxis“ 2003, s.19 [24])

Eine Insulinwirkung auf das Gehirn wird heutzutage aktiv erforscht.

Die aktuellen Studien belegen, dass Insulin bei der Kontrolle des Hunger- und Sättigungsgefühls eine wichtige Rolle spielt [7]. Hierauf deuten Versuche mit IRS-2-Knockout Mäusen hin.

Das Fehlen von Insulinrezeptor-Substrat-Protein 2 (IRS2) im Gehirn bei Knockout Mausmodellen führt zu einer vermehrten Nahrungsaufnahme und Körperfettmasse sowie einer Infertilität.[7] Darüber hinaus führt ein Fehlen von IRS2 im Gehirn der Tiere zu einer verminderten Proliferation von Neuronen, woraus eine neuroprotektive Wirkung von Insulin vermutet werden kann. [25, 26]

1.5 Insulinresistenz

Unter dem Begriff „Insulinresistenz“ ist eine herabgesetzte Insulinwirkung auf die wichtigsten Zielorgane wie Skelettmuskel, Leber und Fettgewebe zu verstehen. Die Insulinresistenz zusammen mit einer Insulinsekretionsstörung, die sich gegenseitig beeinflussen, stehen bei der Pathogenese des Typ-2-Diabetes im Mittelpunkt.[27]

¹ mit katabolen Prozessen verbunden.

Die Ursachen einer Insulinresistenz sind:

1. Primäre genetische Störungen
2. Sekundäre Resistenzfaktoren.

1.5.1 Primär genetische Störungen

Einige Gene bzw. Genvarianten (Polymorphismus), deren Produkte an der Entwicklung einer Insulinresistenz beteiligt sein können, wurden bereits identifiziert. Die wichtigsten davon sind: Adiponektin-Gen [20], Calpain-10 [28], FOXC2 Gen, Insulin-Rezeptor-Substrat-1 und -2 Gene (IRS-1 und -2) sowie PPAR Gamma [17-19]. Bei bestimmten Polymorphismen dieser Gene finden sich Assoziationen mit Typ-2-Diabetes, Adipositas sowie polyzystischem Ovar Syndrom.

Mutationen am Insulinrezeptor können eine Insulinresistenz und Diabetes mellitus verursachen. Die homozygoten Mutationen, die schwere Krankheitsbilder auslösen, kommen sehr selten vor. [27] Die heterozygoten Mutationen sind bei 1-5% aller Typ 2-Diabetiker nachweisbar, spielen aber nach aktuellen Erkenntnissen keine führende Rolle in der Entwicklung von Insulinresistenz.[27, 29]

Auf Postrezeptor-Ebene können Mutationen und Polymorphismen von Insulin-Rezeptor-Substraten (IRS), der Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3K), der Proteinkinase B (PKB) und anderer in der metabolischen Insulinsignaltransduktion wichtiger Proteine für die Entwicklung der Insulinresistenz verantwortlich sein. [23]

Mutationen vom Insulin-Rezeptor-Substrat-1 Gen können auch das Auftreten einer verminderten Insulinsekretion zur Folge haben (Gly972Arg Polymorphismus). [30, 31]

PPAR Gamma ist ein Subtyp von Peroxisomen-Proliferator-aktivierten Rezeptoren, die die Transkription verschiedener Gene regulieren. PPAR Gamma spielt bei der Differenzierung der Adipozyten und der Expression adipozytenspezifischer Gene eine entscheidende Rolle. Der Pro12Ala Polymorphismus im PPAR Gamma 2 Gen, der mit hoher Prävalenz vorkommt, wurde inzwischen als wichtiger mit Diabetes mellitus und Insulinresistenz assoziierter Polymorphismus erkannt. [32]

Weitere Studien haben gezeigt, dass durch eine Interaktion verschiedener Gene die Insulinsensitivität unterschiedlich beeinflusst werden kann. So führt die Kombination vom PPAR Gamma-Pro12Ala-Polymorphismus mit der Gly972Arg-Mutation von IRS-1 zur Verbesserung der Insulinsensitivität. [27, 33] Zusammenfassend sind viele Gene an der Entwicklung der Insulinresistenz beteiligt. Das Zusammenspiel zwischen verschiedenen Genen bzw. Genvarianten einerseits und das Vorliegen weiterer sekundärer Insulinresistenz-Faktoren andererseits sind Gegenstand aktueller Forschung beim Typ-2-Diabetes. [27]

1.5.2 Sekundäre Mechanismen der Insulinresistenz.

Zu den sekundären Mechanismen der Insulinresistenz gehören vor allem viszerale Adipositas, häufig hervorgerufen durch Bewegungsmangel und eine erhöhte Kalorien- und Fettzufuhr. Die genauen molekularen Zusammenhänge zwischen Adipositas und Typ-2-Diabetes werden aktuell in vielen Studien untersucht.[27]

Bei der Adipositas spielt der Fettverteilungstyp für die Entwicklung einer Insulinresistenz und des Typ-2-Diabetes eine entscheidende Rolle. Bei androider Adipositas mit vermehrter viszeraler Fettmasse ist das Risiko für die Entwicklung des Typ-2-Diabetes höher.[27] Dies liegt daran, dass viszerales Fett metabolisch aktiver ist als subkutanes Fett.

1.5.3 Adipokine.

Viele Studien haben nachgewiesen, dass das Fettgewebe ein endokrin sehr aktives Organ ist, das eine große Reihe von Mediatoren (sog. Adipokine) freisetzt. [34]

Manche Adipokine können Insulinresistenz (z.B. IL-6, TNF-Alpha, Retinolbindeprotein 4) oder Insulinempfindlichkeit (Adiponectin) vermitteln. Viszerale Adipositas geht mit einem milden Entzündungsgeschehen einher, wobei es dabei zu einer vermehrten Infiltration des Fettgewebes durch Makrophagen kommt, die Entzündungsmediatoren produzieren. Eines der wichtigsten Adipokine für die Vermittlung der Insulinresistenz ist TNF-Alpha. Dieses Zytokin hemmt die Insulinsignal-Übermittlung auf Ebene der IRS-

Proteine. TNF-Alpha wird im Fettgewebe (hauptsächlich viszerales Fett) und Immunsystem produziert.

Das Hormon Adiponektin gehört zu den wichtigsten TNF-Alpha-Antagonisten, das insulinsensitivierende Wirkungen im Muskel und in der Leber hat.

Adiponektin aktiviert die AMP-aktivierte Proteinkinase (AMPK), die den oxidativen Abbau von Glukose und Fettsäuren stimuliert. Bei der zentralen Adipositas ist eine Abnahme der Adiponektinspiegel zu beobachten. Hieraus resultiert eine Abnahme der Insulinsensitivität. Die Abnahme der Adiponektinspiegel wird vermutlich durch die Gegenspieler TNF-Alpha und IL-6 mitverursacht. [23]

1.5.4 Freie Fettsäuren.

Freie (unveresterte) Fettsäuren (FFA) sind bei gesunden Menschen im Blutplasma in einer Konzentration etwa 0,5-1 mmol/l nachweisbar und haben eine kurze Halbwertszeit von ca. 1-2 Minuten. Sie werden vorwiegend in Adipozyten durch die Lipolyse aus Triglyceriden gebildet und freigesetzt. In der Zirkulation werden sie hauptsächlich an Albumin gebunden und können in andere Gewebe transportiert werden. Dort können sie durch β -Oxidation sowie anschließenden Abbau im Citratzyklus zur Deckung des Energiebedarfs herangezogen werden. Weiter werden freie Fettsäuren auch in Acyl-CoA umgewandelt und für die Triacylglycerinbiosynthese benutzt (Reveresterung). Die Lipolyse, Reveresterung und Lipogenese werden durch Insulin, Katecholamine und weitere Hormone (z.B. Steroide) reguliert und durch Ernährung bzw. Nahrungszusammensetzung beeinflusst. [35]

Die durchschnittliche Nahrungsfettaufnahme des Menschen liegt bei ca. 100-130 g pro Tag und besteht aus ca. 40-45 g gesättigten, 30-40 g einfach ungesättigten und 20-25 g mehrfach ungesättigten Fettsäuren.

1.5.5 Gesättigte und ungesättigte Fettsäuren.

Fettsäuren bestehen aus einer Kohlenwasserstoffkette und einer Carboxylgruppe. Sie unterscheiden sich durch die Anzahl der C-Atom Kettenlänge.

Gesättigte Fettsäuren besitzen nur Einfachbindungen, ungesättigte Fettsäuren -

eine oder mehrere Doppelbindungen (mehrfach ungesättigte Fettsäuren).[36]
Die meisten in menschlichen Körperzellen vorkommenden Fettsäuren sind ungesättigt. Das Vorhandensein von Doppelbindungen in ungesättigten Fettsäuren senkt den Schmelzpunkt von Fettsäuren ab. Das ist besonders bei den Fettsäuren von großer Bedeutung, die strukturgebende Bestandteile von Membranen sind. Sonst wären diese Fettsäuren bei der Körpertemperatur starr bzw. in Zellen abgelagert. [36]

Die mehrfach ungesättigten Fettsäuren, deren Doppelbindungen mehr als 9 C-Atome von der Carboxylgruppe entfernt sind (Omega-6-Fettsäuren, z. B. Linolsäure, Gamma-Linolensäure und die Omega-3-Fettsäuren), gehören zu den essentiellen Fettsäuren, die nicht vom menschlichen Organismus selbst hergestellt werden können. Sie sind in Pflanzölen und Fischölen vorhanden und müssen mit der Nahrung aufgenommen werden.

Fettsäuren sind Bestandteile von Acylglycerinen, Phosphoglycerinen, Sphingolipiden und Cholesterinestern. Ein kleiner Teil von Fettsäuren kommt im Gewebe frei vor.

Fettsäuren, je nach ihrer chemischen Struktur, spielen im Organismus eine unterschiedliche Rolle:

Langkettige gesättigte Fettsäuren sind vor allem Energieträger. Ungesättigte Fettsäuren sind integrale, strukturgebende Bestandteile von Membranen.

Mehrfach ungesättigte Fettsäuren sind Vorläufer von Signalmolekülen (Prostaglandine, Thromboxane und Leukotriene). [36]

Fettsäuren, vor allem mehrfach ungesättigte, aktivieren PPARs (Peroxisomen-Proliferator-aktivierte Rezeptoren) und beeinflussen dadurch die Genexpression von Proteinen für die zelluläre Fettsäureaufnahme, die mitochondriale und peroxisomale Fettsäureoxidation und die Fettsäuresynthese. [37]

Transfettsäuren sind ungesättigte Fettsäuren, bei denen die Wasserstoffatome von Doppelbindungen nicht wie bei natürlichen Fettsäuren in *cis*-Position, sondern in *trans*-Position stehen. Sie kommen vorwiegend bei der Raffination von Speisefetten vor (zum Beispiel bei der Vorbereitung von Pommes frites, Kartoffelchips) und sind mittlerweile aufgrund epidemiologischer Studien als

Risikofaktor für Dyslipoproteinämie und kardiovaskuläre Erkrankungen angesehen. [37]

Wichtige Fettsäuren sind nach Heinrich P.C., Müller M., Graeve L. „Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie“ [36] in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2 Wichtige Fettsäuren.

Trivialname	Chemischer Name	Formel	Schmelzpunkt (Grad C)	Vorkommen
Gesättigte Fettsäuren				
Essigsäure	Ethansäure	$C_2H_4O_2$	16	Endprodukt des bakteriellen Kohlenhydratabbaus; als Acetyl-CoA im Intermediärstoffwechsel
Propionsäure	Propansäure	$C_3H_6O_2$	-24	Endprodukt des bakteriellen Kohlenhydratabbaus; als Propionyl-CoA im Intermediärstoffwechsel; Endprodukt beim Abbau ungeradzahliger Fettsäuren und bestimmter Aminosäuren
Buttersäure	Butansäure	$C_4H_8O_2$	-8	In Fetten, z.B. Butter; Endprodukt des bakteriellen Abbaus von z.B. Cellulose („Ballaststoffe“); fördert Proliferation der Darmmukosa
Isovaleriansäure	Isopentansäure	$C_5H_{10}O_2$	-33	Als Isovaleryl-CoA-Intermediat beim Abbau verzweigtkettiger Aminosäuren
Myristinsäure	Tetradecansäure	$C_{14}H_{28}O_2$	53,9	Anker für Membranproteine
Palmitinsäure	Hexadecansäure	$C_{16}H_{32}O_2$	62,8	Bestandteil tierischer und pflanzlicher Lipide
Stearinsäure	Octadecansäure	$C_{18}H_{36}O_2$	69,6	Bestandteil tierischer und pflanzlicher Lipide
Lignocerinsäure	Tetracosansäure	$C_{24}H_{48}O_2$	84	Bestandteil von Cerebrosiden und Sphingomyelin

Einfach ungesättigte Fettsäuren				
Crotonsäure	<i>trans</i> -Butensäure	C ₄ H ₆ O ₂	71,6	Als Crotonyl-CoA Metabolit beim Fettsäureabbau
Palmitoleinsäure	<i>cis</i> -Δ ⁹ -Hexadecensäure	C ₁₆ H ₃₀ O ₂	1	In Pflanzenölen, Bestandteil tierischer Lipide
Ölsäure	<i>cis</i> -Δ ⁹ -Octadecensäure	C ₁₈ H ₃₄ O ₂	16	Hauptbestandteil aller Fette und Öle
Nervonsäure²	<i>cis</i> -Δ ¹⁵ -Tetracosensäure	C ₂₄ H ₄₆ O ₂	42	In Cerebrosiden
Mehrfach ungesättigte Fettsäuren				
Linolsäure²	Δ ^{9,12} -Octadecadiensäure	C ₁₈ H ₃₂ O ₂	-5	In Pflanzenölen
α-Linolensäure²	Δ ^{9,12,15} -Octadecatriensäure	C ₁₈ H ₃₀ O ₂	-11	In Pflanzenölen
Arachidonsäure	Δ ^{5,8,11,14} -Eicosatetraensäure	C ₂₀ H ₃₂ O ₂	-49	In Fischölen; Bestandteil vieler Phosphoglyceride
EPA	Δ ^{5,8,11,14,17} -Eicosapentaensäure	C ₂₀ H ₃₀ O ₂	-54	In Fischölen; Vorläufer von Prostaglandinen der Serie 3; antiinflammatorisch, antiatherogen
DHA	Δ ^{4,7,10,13,16,19} -Docosahexensäure	C ₂₂ H ₃₂ O ₂	-44	In Phosphatidylserin neuronaler Zellmembranen; verhindert Apoptose, unterstützt neuronale Differenzierung

²Essentielle Fettsäuren

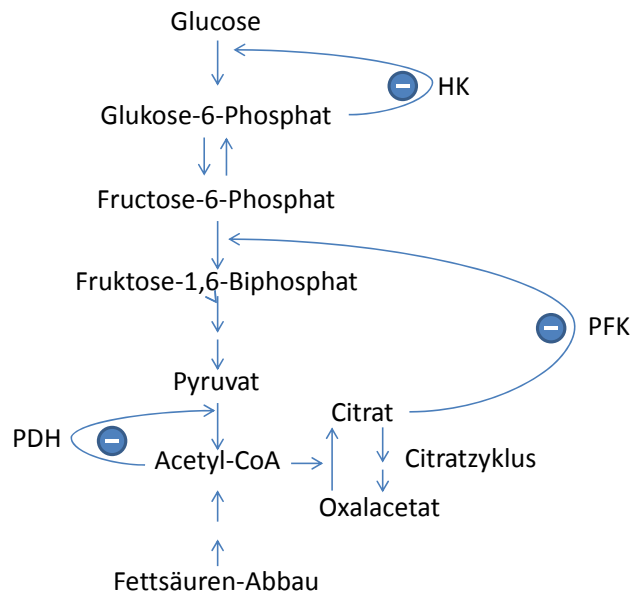
1.5.6 Rolle der freien Fettsäuren bei der Entwicklung der Insulinresistenz.

Freie Fettsäuren gehören zu den wichtigsten Mediatoren der Adipositas-assoziierten Insulinresistenz. [27, 38, 39] Bei Typ-2-Diabetiker werden erhöhte FFA (freie Fettsäuren)-Spiegel nachgewiesen. [38]. Das kommt durch verschiedene Mechanismen zustande. Einerseits werden freie Fettsäuren bei insulinresistenten übergewichtigen Patienten vermehrt durch aktivierte Lipolyse im Fettgewebe freigesetzt (fehlende antikatabole Insulinwirkung durch Hemmung der Lipolyse). Andererseits besteht bei Typ-2-Diabetiker eine Überaktivität des sympathischen Nervensystems mit erhöhter Freisetzung von Katecholaminen, die wiederum die Lipolyse induzieren. Letztendlich kann auch erhöhter Fettkonsum zu einer FFA-Spiegel-Erhöhung führen. [27, 39]

Randle-Hypothese.

Die Auswirkungen von freien Fettsäuren auf Glukosestoffwechsel wurden bereits 1963 von Philipp Randle erläutert. Er hat in einem Glukose-Fettsäuren-Zyklus (Randle-Zyklus) beschrieben, dass der erhöhte Spiegel freier Fettsäuren die Glukoseoxidation hemmt. Gleichzeitig wird die β -Oxidation von freien Fettsäuren durch erhöhte Glukoseoxidation bei hohem Glukosespiegel gedrosselt. [40]

Durch einen vermehrten Abbau bzw. Oxydation freier Fettsäuren wird vermehrt Acetyl-CoA produziert, welches in den Citratzyklus eingegliedert wird. Der Citrat Spiegel steigt an. Das bewirkt eine Hemmung der Phosphofruktokinase (PFK). Das akkumulierende Acetyl-CoA inhibiert die Pyruvatdehydrogenase (PDH). Die Inhibition dieser beiden Enzyme führt zu einer Akkumulation des Glukose-6-Phosphats und anschließend einer kompetitiven Hemmung der Hexokinase (HK). Das führt zum verminderten Abbau, bzw. zur verminderten Aufnahme von Glukose in die Zelle (s. Abbildung 1).



PDH-Pyruvatdehydrogenase
 PFK-Phosphofruktokinase
 HK-Hexokinase
 - Inhibition

Abbildung 1 Randle-Zyklus

In Tierversuchen und Experimenten mit humanen Inselzellen konnte die Randle-Hypothese bei langfristiger Exposition von β -Zellen gegenüber erhöhten freien Fettsäuren bestätigt werden. [41-43] Dabei ist eine verminderte Glukoseoxydation der β -Zelle als Ursache der herabgesetzten Glukose-induzierten Insulinsekretion anzunehmen.[44, 45]

Lipotoxizität.

Die gesättigten Fettsäuren, in erster Linie Palmitin- und Stearinsäure zeigen verschiedene schädliche Auswirkungen auf periphere Gewebe, die sich nicht vollständig durch die Randle-Hypothese erklären lassen und unter dem Begriff „Lipotoxizität“ zusammengefasst werden können.

Krebs und Roden beschreiben die verminderte Aufnahme und den Metabolismus von Glukose im Muskel bei hoher Fettsäurenkonzentration [46]. Es kommt hierbei zu einer Abnahme der Glykogen-Synthese. [38] Der Wirkungsmechanismus ist hier eine Hemmung des Insulinsignals über eine vermehrte intrazelluläre Diacylglycerinbildung und Stimulation der Proteinkinase

C (PKC). Diacylglycerinsensitive Isoformen der Proteinkinase C und Proteinkinase A (PKA) sind in Zellstudien als Kandidatenkinasen für direkte Blockade der Insulinrezeptor-Aktivität identifiziert (Inhibierung der Rezeptor-Tyrosinkinase-Aktivität). [23]

In der Leber bewirken die freien Fettsäuren eine Inhibition der Insulinvermittelten Suppression der Glykogenolyse und eine Steigerung der hepatischen Gluconeogenese und VLDL-Produktion. [38]

Eine Veränderung bzw. Reduktion der hepatischen Insulin-Clearance wurde bei adipösen Patienten mit erhöhten freien Fettsäuren ebenfalls beobachtet. [47]

Zellapoptose.

Eine andere Rolle der freien Fettsäuren in der Entwicklung des Typ-2-Diabetes liegt darin, dass über die Nahrung zugeführte oder durch die Lipolyse entstandene freie Fettsäuren, durch verschiedene Mechanismen zum programmierten Zelltod (Apoptose) führen können. Diese Effekte beziehen sich auf gesättigte Fettsäuren.

Durch eine Akkumulation von Lipiden außerhalb vom Fettgewebe und vermehrte Ceramid-Produktion kommt es zu einer Apoptose der lipid-geladenen Zellen, unter anderem β -Zellen und Kardiomyozyten. [48] In Studien zum Betazelltod wurde auch eine Aktivierung der Proteinkinase C durch gesättigte Fettsäuren gezeigt. Die aktivierte Proteinkinase C triggert im Zellkern spezifische Signalwege, die Apoptose der β -Zellen hervorrufen. [49, 50] Im Gegensatz dazu scheinen ungesättigte Fettsäuren β -Zellen vom programmierten Zelltod eher zu schützen.[51, 52]

Weitere Effekte der freien Fettsäuren.

Aktuell hat man Erkenntnisse, dass freie Fettsäuren über Rezeptoren wie zum Beispiel GPR40 (G-protein-coupled receptor 40) wirken. [53] GPR40 sind auch bekannt als FFAIR (free fatty acid I receptor). Sie sind auch in β -Zellen des Pankreas exprimiert und u.a. an der durch langkettige freie Fettsäuren induzierten Glukose-stimulierten Insulinsekretion beteiligt. Weitere GPR40-Rezeptoren sind im Ileum und Gehirn nachweisbar. [54]

Es liegen zudem Studien vor, die zeigen, dass zirkulierende freie Fettsäuren, deren Spiegel bei Adipositas in der Regel erhöht ist, TLR4-Rezeptoren (Toll-like Rezeptoren) in Adipozyten und Makrophagen aktivieren [55, 56]. Toll-like-Rezeptoren sind Transmembranproteine, die bei der angeborenen und erworbenen Immunantwort eine wichtige Rolle spielen und zu deren Liganden Heat-Shock-Proteine und freie Fettsäuren gehören. [57, 58]

Alternativ könnten die freien Fettsäuren nach einer CD36/FATP/FABPpm-vermittelten Aufnahme in die Zelle [59] intrazelluläre Signalwege aktivieren und die Expression von verschiedenen Genen wie zum Beispiel Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptoren (PPAR) direkt regulierten. [60]

Es wird auch angenommen, dass durch viszerale Adipositas, vor allem durch eine Verfettung der Leber, eine niedriggradige „Entzündung“ entsteht, die durch Zytokinfreisetzung und NF- κ B (nuclear factor kappa-B) Aktivierung zur peripheren Insulinresistenz führt [61-63]. Mögliche Mediatoren sind hierbei hepatische Triglyceride, freie Fettsäuren, Zytokine und Toll-like-Rezeptor 2 und 4.

Zusammenfassend zeigt die aktuelle Studienlage, dass die meisten schädlichen Effekte der freien Fettsäuren durch die gesättigten Fettsäuren ausgelöst werden. Die mono- und polyungesättigten Fettsäuren hingegen, haben eher metabolisch protektive Effekte.

Einige epidemiologische Studien haben auch einen positiven Zusammenhang zwischen der Aufnahme gesättigter Fettsäuren und dem Auftreten von Typ-2-Diabetes gezeigt. [27, 64, 65]

Da gesättigte Fettsäuren wie zum Beispiel Palmitin- und Stearinsäure vorwiegend in tierischen Nahrungsfetten und mono- sowie polyungesättigte Fettsäuren wie Ölsäure, Palmitolein- und Linolsäure im Gegensatz dazu in Pflanzenprodukten vorkommen, sollte für die Prävention des Typ-2-Diabetes eine Diät mit reduziertem Anteil tierischer Fette in erster Linie protektiv sein.[27]

1.5.7 Ziele und Fragestellungen der Studie.

In der Studie sollte untersucht werden, wie sich Nahrungsfette pflanzlicher und tierischer Herkunft bzw. unterschiedlicher Fettsäurezusammensetzung auf die Insulinwirkung am Gehirn und in der Peripherie auswirken.

In der hier vorgelegten Promotionsarbeit soll speziell die Insulinwirkung in der Peripherie erforscht werden.

Erhöhte freie Fettsäuren, zum Beispiel bedingt durch erhöhten Fettkonsum, wurden häufig bei Menschen mit metabolischem Syndrom und Übergewicht beobachtet. Insbesondere die gesättigten Fettsäuren wie Palmitinsäure und Stearinsäure bewirken verschiedene schädliche Effekte auf periphere Gewebe, wie zum Beispiel verminderte Aufnahme und Metabolismus von Glukose im Muskel, eine chronische Beta-Zell-Apoptose, eine Reduktion der hepatischen Insulinclarence und eine Steigerung der hepatischen Gluconeogenese und VLDL Produktion. Diese Effekte, die auch unter dem Begriff „Lipotoxizität“ zusammengefasst werden, können schließlich zu peripherer Insulinresistenz, Hyperglykämie und Typ 2 Diabetes mellitus führen.

2 Material und Methoden.

2.1 Studie.

Diese Arbeit basiert sich auf den Daten von insgesamt 74 Probanden aus Tübingen und Umgebung, die im Rahmen der klinisch experimentellen prospektiven Studie mit dem Titel „Auswirkung verschiedener Fettsäurezusammensetzungen der Nahrung auf die Sättigungsregulation und Insulinwirkung am Gehirn und in der Peripherie“ (Projektnummer: 256/2009BO1) in der medizinischen Klinik IV, Universität Tübingen erhoben und analysiert wurden.

Studiendesign: Klinisch experimentelle prospektive Studie.

Placebokontrollierte, randomisierte, einfachverblindete Studie.

2.2 Probanden

Es wurden insgesamt 74 normalgewichtige gesunde Probanden untersucht. Ein Geschlechterverhältnis von 1:1 wurde angestrebt. Am Ende hatten 41 Frauen und 33 Männer in der Studie teilgenommen. Die Rekrutierung der Studienteilnehmer erfolgte über mündliche Informationsveranstaltungen und schriftliches Informationsmaterial.

2.2.1 Einschlusskriterien für Probanden

In der Studie eingeschlossen wurden gesunde Erwachsene im Alter zwischen 18 und 50 Jahren mit einem Body Mass Index zwischen 18 und 25 kg/m² und einem normalen Nüchternblutzucker und HbA1c-Wert. Zusammengefasste

Eischlusskriterien:

1. Alter 18-50 Jahre
2. BMI 18-25 kg/m²
3. Männer und Frauen (1:1)
4. Normaler Nüchternblutzucker, normaler HbA1c-Wert

2.2.2 Ausschlusskriterien für Probanden.

Es wurden die Personen ausgeschlossen, bei denen eine MRT-Untersuchung aus verschiedenen Gründen (nicht entfernbare Metallteile im oder am Körper, erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Erwärmung des Körpers oder für laute Geräusche, Platzangst) nicht durchführbar war; schwangere und stillende Frauen, Personen, bei denen eine chronische oder akute Erkrankung bestand oder innerhalb der letzten 4 Wochen zurück lag. Zusätzlich wurden Probanden ausgeschlossen, die gleichzeitig an anderen Studien teilnahmen.

Zusammenfassung der Ausschlusskriterien:

1. Personen mit nicht entfernbaren Metallteilen im oder am Körper
2. Schwangere oder stillende Frauen
3. Personen mit eingeschränkter Temperaturempfindung und/oder erhöhter Empfindlichkeit gegenüber Erwärmungen des Körpers
4. Personen mit einer bekannten Herzerkrankung oder Zustand nach Schlaganfall
5. Personen mit einer Gehörerkrankung oder einer erhöhten Empfindlichkeit für laute Geräusche
6. Personen mit Platzangst
7. Minderjährige oder einwilligungsunfähige Personen
8. Personen, bei denen kürzer als 3 Monate eine Operation zurücklag
9. Gleichzeitige Teilnahme an anderen Studien
10. Akute Erkrankung oder Infektion innerhalb der letzten 4 Wochen
11. Einnahme von zentral wirkenden Pharmaka
12. Personen mit Hämoglobinwerten $Hb < 12g/dl$ (bei Frauen), $Hb < 14g/dl$ (bei Männern)
13. Neurologische und psychiatrische Erkrankungen
14. Allergische Erkrankungen
15. Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes

Tabelle 3 Probanden Baseline.

Gruppe	Kontrolle	Milchfett	Olivenöl	Rapsöl	Schweine- schmalz	p
N (w/m)	20 (9/11)	15 (9/6)	13 (8/5)	14 (6/8)	12 (9/3)	
BMI (kg/m ²)	22,8±0,49	21,9±0,56	22,3±0,52	22,6±0,63	22,7±0,62	0,6
Alter (Jahre)	31±9	36±10	29±10	34±11	38±9	0,09
Nü-BZ (mmol/l)	4,9±0,4	4,9±0,4	4,8±0,3	4,9±0,3	5,0±0,3	0,5
2h-BZ (mmol/l)	5,7±1,2	4,9±1,1	5,5±1,6	5,1±1,4	5,0±1,0	0,2

N-Anzahl der Probanden, BMI- Body-Mass-Index, Nü-BZ-Nüchtern-Blutzucker, 2h-BZ-2-Stunden-Blutzuckerwert (OGTT)

2.3 Studienablauf.

Mindestens ein Tag vor dem Beginn der Studie erfolgte eine ärztliche Aufklärung aller Teilnehmer über den Studienablauf. Die Probanden erschienen nüchtern und wurden klinisch untersucht, wonach eine Blutentnahme zur Bestimmung des Nüchternblutzuckers und HbA1c-Wertes erfolgte. Zusätzlich fand eine Randomisierung in die einzelnen Interventionsgruppen (siehe Tabelle 3) statt. Jede Gruppe nahm an einer Diätintervention teil. Die Intervention dauerte insgesamt 3 Monate. Die Teilnehmer der Studie nahmen pro Tag 40 g eines bestimmten Fettes (Rapsöl, Milchfett, Olivenöl, Schweineschmalz) oder als Kontrollgruppe die gleiche Menge fettarmer Trägersubstanz zu sich.

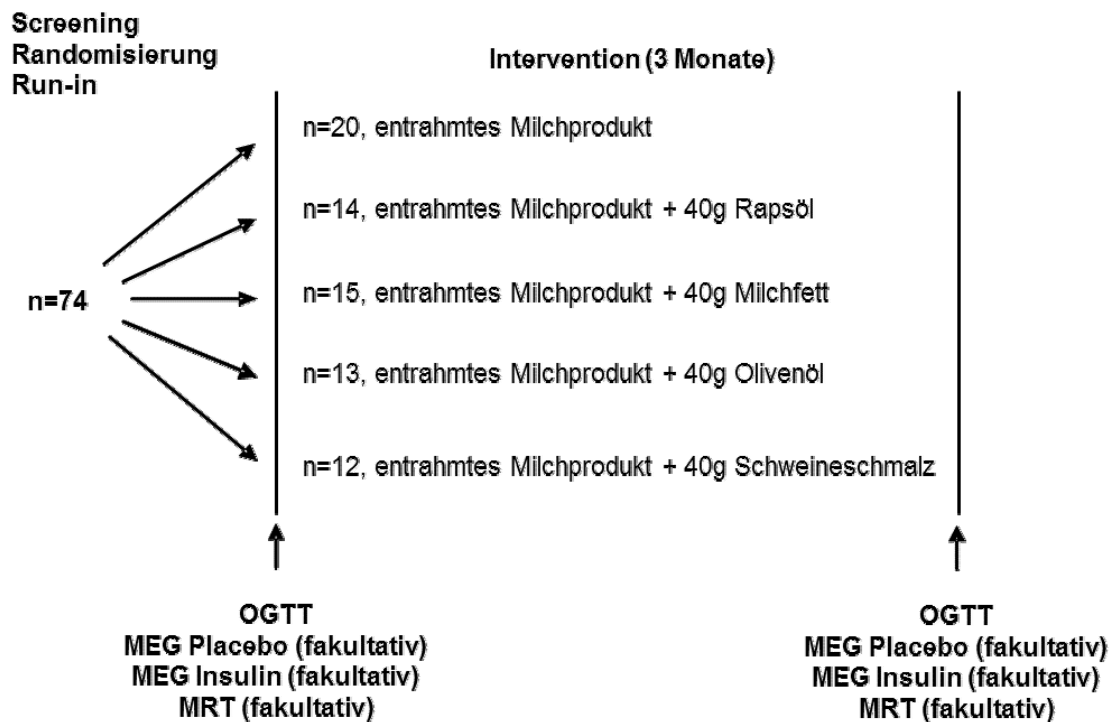


Abbildung 2 Studienablauf.

2.4 Nahrungsfette für Diätintervention.

Täglich hat jeder Proband 40 g Fett (Rapsöl, Milchfett, Olivenöl, Schweineschmalz), die in den entsprechenden Joghurt eingebracht wurden, aufgenommen. Das beträgt im Fall von männlichen Probanden etwa 43% und im Fall von weiblichen Probanden etwa 54% der empfohlenen Zufuhrmenge. In der Kontrollgruppe bekamen die Probanden die gleiche Menge fettarmer Trägersubstanz (entrahmter Joghurt mit 0,1% Fett ohne Zusatz). Ansonsten durften sich die Probanden wie gewohnt ernähren, sodass die empfohlene Zufuhrmenge an Fett nicht signifikant unter- oder überschritten sein sollte. Von einer durch die Intervention erhöhten Fettaufnahme und dadurch möglicherweise bedingten gesundheitlichen Risiken war somit nicht auszugehen.

Tabelle 4 Fettsäurezusammensetzung verschiedener Fette.

Gruppe	Milchfett	Olivenöl	Rapsöl	Schweineschmalz
Gesättigte FA³	60,7%	15,2%	8,1%	41,3%
Einfach ungesättigte FA³	30,1%	75,1%	58,2%	47,4%
Mehrfach ungesättigte FA³	3,7%	9,7%	33,7%	11,3%

Für einzelne Fettsäuren lagen keine Zufuhrempfehlungen vor. Allerdings dienten für die omega-6 Fettsäure Linolsäure (LA) und die omega-3 Fettsäure α -Linolensäure (ALA) die aus amerikanischen Verzehrerhebungen berechneten höchsten durchschnittlichen Tagesmengen als Grundlage alters- und geschlechtsabhängiger AI (Adäquate Intakes). Ihnen entsprechend wurde ein AMDR (Acceptable Macronutrient Distribution Range) von 5–10 Energie-% für Linolsäure und 0,6 -1,2 Energie% für α -Linolensäure festgesetzt.

Die Gehalte an alpha-Linolensäure und Linolsäure in den verabreichten Fetten ergaben sich nach Angaben des Bundeslebensmittelschlüssels folgendermaßen:

40 g Schweineschmalz: 0,38 g ALA und 3,35 g LA

40 g Olivenöl: 0,30 g ALA und 3,43 g LA

40 g Rapsöl: 3,78 g ALA und 8,82 g LA

40 g Milchfett: 0,16 g ALA und 0,84 g LA

Bezogen auf einen Energiebedarf von 2600 kcal/d entsprach ein AMDR von 10 Energie% 27,5 g LA. Eine Überschreitung des AMDR-Wertes trat somit in keiner der Interventionsgruppen auf. Bezogen auf einen Energiebedarf von 2600 kcal/d entsprach ein AMDR von 1,2 Energie% 3,5 g ALA. Somit überstieg nur in der Rapsölgruppe die zugeführte Menge an ALA den AMDR-Wert, dies jedoch lediglich um etwa 0,2 g / Tag.

³ FA= Fettsäuren (fatty acids)

2.5 Messung der Insulinresistenz.

Für eine Messung der Insulinresistenz können verschiedene Methoden benutzt werden.

1. Glucose-Clamp-Methode: Insulinbolus wird unter standardisierten Bedingungen intravenös verabreicht, danach wird Glukose zur Aufrechterhaltung der Euglykämie infundiert. Aus der Glukoseinfusionsrate wird die Insulinsensitivität errechnet.
2. Minimal-Model: Durchführung eines intravenösen Glukosetoleranztests. Der Grad der Insulinsensitivität wird aus den gemessenen Insulin- und Glukosespiegeln errechnet. Der orale Glukosetoleranztest wurde für die Messung der Insulinresistenz in der vorliegenden Studie benutzt.
3. HOMA-Model (homeostatic model assessment): Berechnung eines Insulinresistenzindex aus einer einmaligen Nüchternglukose und Insulinabnahme. [27]

2.5.1 Oraler Glukosetoleranztest

Vor und nach der Diätintervention erfolgte bei allen Probanden im nüchternen Zustand nach einer nächtlichen Fastenperiode ein oraler Glukosetoleranztest (OGTT). Es wurde ein venöser Zugang (Abbocath 20G) in einer Ellenbogenvene gelegt. Nach einer basalen Blutentnahme trank der Proband 75 g einer standardisierten Glukoselösung (OGTT Boehringer Mannheim). Ab dieser Zeit wurde alle 30 Minuten (0, 30, 60, 90, 120 Minuten) bei jedem Proband venöses Blut abgenommen. Bestimmt wurden Glukose, Insulin, Proinsulin, C-Peptid sowie freie Fettsäuren. Insgesamt wurden den Probanden für Laborparameter ca. 250 ml Blut pro OGTT entnommen.

Tabelle 5 OGTT: Diagnostische Richtwerte

Ergebnis	2-Stunden-Wert	
Normbereich	< 140 mg/dl	<7,8 mmol/l
Gestörte Glukosetoleranz	140-199 mg/dl	7,8–11,0 mmol/l
Diabetes mellitus	≥ 200 mg/dl	≥11,1 mmol/l

2.6 Weitere Untersuchungen im Rahmen der Interventionsstudie.

2.6.1 Laborparameter.

In Rahmen der basalen Blutentnahme fand zusätzlich eine weitere Kontrolle spezifischer Laborparameter statt: differenziales Blutbild, klinische Chemie: Blutfette (Gesamtcholesterin, LDL-, HDL-Cholesterin, Triglyceride), Entzündungszeichen (CRP), Leber- (Bilirubin, GOT, GPT, AP; GammaGT, LDH) und Retentionsparameter (Kreatinin, Harnstoff, GFR), Elektrolyte (Kalium, Natrium, Calcium, Chlorid), Eiweißfraktionen (Albumin, Globuline), Schilddrüsenhormone (TSH, fT3, fT4).

2.6.2 Körpergewicht, -größe, Bestimmung von BMI.

Vor und nach der Diätintervention (vor oder zu Beginn des OGTT) erfolgte eine Messung von Körpergröße (m), -gewicht (kg) und BMI (Body Mass Index, kg/m^2). Die Berechnung des BMI setzt das Körpergewicht in Relation zur Körperlänge:

$$\text{BMI} = \text{Körpergewicht (kg)} / \text{Körpergröße (m)}^2$$

Normwerte des BMI für Frauen liegen bei 19-24 kg/m^2

Normwerte des BMI für Männer liegen bei 20-25 kg/m^2 (nach WHO 2000)

Tabelle 6 Klassifikation der Adipositas bei Erwachsenen gemäß BMI (nach WHO 2000)

	BMI (kg/m^2)	Risiko für Begleiterkrankungen des Übergewichts
Untergewicht	< 18,5	niedrig
Normalgewicht	18,5 – 24,99	durchschnittlich
Übergewicht	25 – 29,99	gering erhöht
Adipositas Grad I	30 – 34,99	erhöht
Adipositas Grad II	35 – 39,99	hoch
Adipositas Grad III	>40	sehr hoch

2.6.3 Bestimmung der WHR.

Waist-to-Hip-Ratio (WHR) lässt sich durch Messung des maximalen Hüftumfanges (ungefähr in Höhe der Trochanter majores) und des minimalen Taillenumfanges (ungefähr in Höhe des Bauchnabels) bestimmen.

Man unterscheidet den sogenannten gynoiden (hüftbetonten) oder androiden (bauchbetonten) Fettverteilungstyp. Nach WHO-Kriterien (2000) liegt ab einer WHR > 1 bei Männern und > 0,85 bei Frauen eine Adipositas vor.

2.6.4 Bestimmung des Körperfettgehalts.

Bei jedem Probanden erfolgte eine Bestimmung des Körperfettgehalts mit Hilfe der bioelektrischen Impedanz. Mittels 2 Elektroden an Arm und Bein wurden die Resistance und Reactance für einen durch den Körper geleiteten minimalen Strom gemessen. Unter Berücksichtigung von Körpergewicht und -größe, Alter und Geschlecht der Probanden konnte man den prozentualen Körperfettgehalt, den Körperwassergehalt sowie die fettfreie Körpermasse (=Lean-Body-Mass) ermitteln.

Referenzbereich für Körperfettgehalt: bei Frauen im Alter von 20 bis 39 Jahren: 21-33%; bei Männern in diesem Alter 8-20%. Bei Frauen von 40 bis 59 Jahren 23-34%, bei Männern in diesem Alter 11-22% [66]

2.6.5 Dokumentation des Essverhaltens der Probanden.

Schließlich wurde das Essverhalten (Three-factor-eating-questionnaire) bei jedem Probanden anhand eines von Probanden ausgefüllten Bogens im Laufe der ganzen Diätintervention erfasst. Es waren keine Probanden mit manifesten Essstörungen an der Studie beteiligt.

2.7 Fakultative Untersuchungen (Magnetoenzephalographie MEG, Magnetresonanztomographie MRT)

Fakultativ wurden weitere Untersuchungen zur Erfassung der Hirnfunktion (Magnetoenzephalographie MEG), der genauen Mengenbestimmung der Körperfettkompartimente und der Bestimmung ektoper Fettdepots, wie Leberfett und Muskelfett mit Hilfe des Ganzkörper-MRT durchgeführt. Die Probanden aus den Gruppen „Milchfett“, „Kontrollgruppe“ und „Rapsöl“ haben die fakultativen Untersuchungen bekommen (insgesamt 44 von 74 Probanden). Die

Ganzkörper-MRT-Untersuchung fand am Anfang und Ende der Studie am OGTT Tag statt.

Die MEG-Untersuchungen mit Insulin- und Placeboexperiment wurden an anderen Tagen durchgeführt und lieferten die Daten für die Untersuchung der Insulinwirkung am Gehirn. Dabei erfolgten bei den Probanden nüchtern und nach Applikation eines Insulin- bzw. Placebosprays eine MEG-Untersuchung und eine Messung der venösen Plasmaglukose und des Plasmainsulins. Die Messung und Auswertung dieser Daten erfolgte analog zu bisherigen publizierten MEG-Studien [67, 68] und wird in weiteren Publikationen erläutert.

2.8 Statistische Analysen

Für die statistische Auswertung von Studienergebnissen wurde das Software-Paket JMP (SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA) sowie das Programm Excel (Microsoft Corporation, Redmond, USA) verwendet.

Alle Daten werden – sofern nicht gesondert angegeben – als Mittelwert \pm SEM (standard error of the mean) dargestellt. Die Überprüfung auf Normalverteilung wurde mittels des Shapiro-Wilk W Tests durchgeführt. Nicht normalverteilte Parameter wurden logarithmisch transformiert, um vor der statistischen Auswertung eine Normalverteilung zu erzielen.

Ein P-Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant gewertet.

3 Ergebnisse

3.1 Veränderungen von Gewicht und BMI der Probanden unter Intervention.

Die Gewichts- und BMI-Dynamik der Probanden wurde untersucht. Es haben sich folgende Ergebnisse herausgestellt: in der **Kontrollgruppe** lag das Gewicht der Probanden vor der Intervention bei $71,91 \pm 2,22$ kg (mittlerer Wert \pm SEM) und hat sich nach der Intervention auf $72,80 \pm 2,50$ kg verändert ($p=0,088$). Der BMI lag vor der Intervention bei $22,78 \pm 0,49$ kg/m² und nach der Intervention bei $23,03 \pm 0,55$ kg/m² ($p=0,12$).

Bei den Probanden, die bei der Intervention einen Jogurt mit **Rapsöl** bekommen haben, lag das Gewicht initial bei $69,91 \pm 2,80$ kg und später nach der Intervention bei $70,51 \pm 2,76$ kg ($p=0,21$). Der BMI hat sich von $22,57 \pm 0,63$ auf $22,76 \pm 0,63$ kg/m² entwickelt ($p=0,23$).

Die Probanden in der **Schweineschmalz-Gruppe** haben folgende Unterschiede gezeigt: das Gewicht vor der Intervention lag bei $65,34 \pm 3,29$ kg, danach $65,5 \pm 3,47$ kg ($p=0,54$). Der BMI lag initial bei $22,73 \pm 0,62$ und später bei $22,77 \pm 0,68$ kg/m² ($p=0,63$).

Unter der Intervention mit **Olivenöl** hat sich das Gewicht von Probanden von $67,55 \pm 3,76$ kg auf $67,61 \pm 3,81$ kg ($p=0,83$) und der BMI von $22,33 \pm 0,52$ auf $22,33 \pm 0,54$ ($p=0,99$) kaum verändert.

In der **Milchfett-Gruppe** lag das Gewicht vor der Intervention bei $67,77 \pm 2,97$ kg und danach bei $68,06 \pm 2,93$ kg ($p=0,59$). Der BMI entsprechend war davor bei $21,88 \pm 0,56$ und danach bei $21,99 \pm 0,56$ kg/m² ($p=0,51$).

Zusammenfassend wurde in allen Probanden-Gruppen inklusive Kontroll-Gruppe statistisch gesehen keine signifikante Veränderung des Gewichts und BMI nachgewiesen. Die Daten sind in der Tabelle 7 und 8 sowie Abbildung 3 und 4 dargestellt.

Tabelle 7 Gewicht unter Diätintervention.

Gruppe	Kontrolle (N=20)	Milchfett (N=15)	Olivenöl (N=13)	Rapsöl (N=14)	Schweineschmalz (N=12)
Vor Intervention*	71,91±2,22	67,77±2,97	67,55±3,76	69,91±2,80	65,34±3,29
Nach Intervention*	72,80±2,50	68,06±2,93	67,61±3,81	70,51±2,76	65,5±3,47
p	p=0,088	p=0,59	p=0,83	p=0,21	p=0,54

*Gewichtsangaben in kg ± SEM

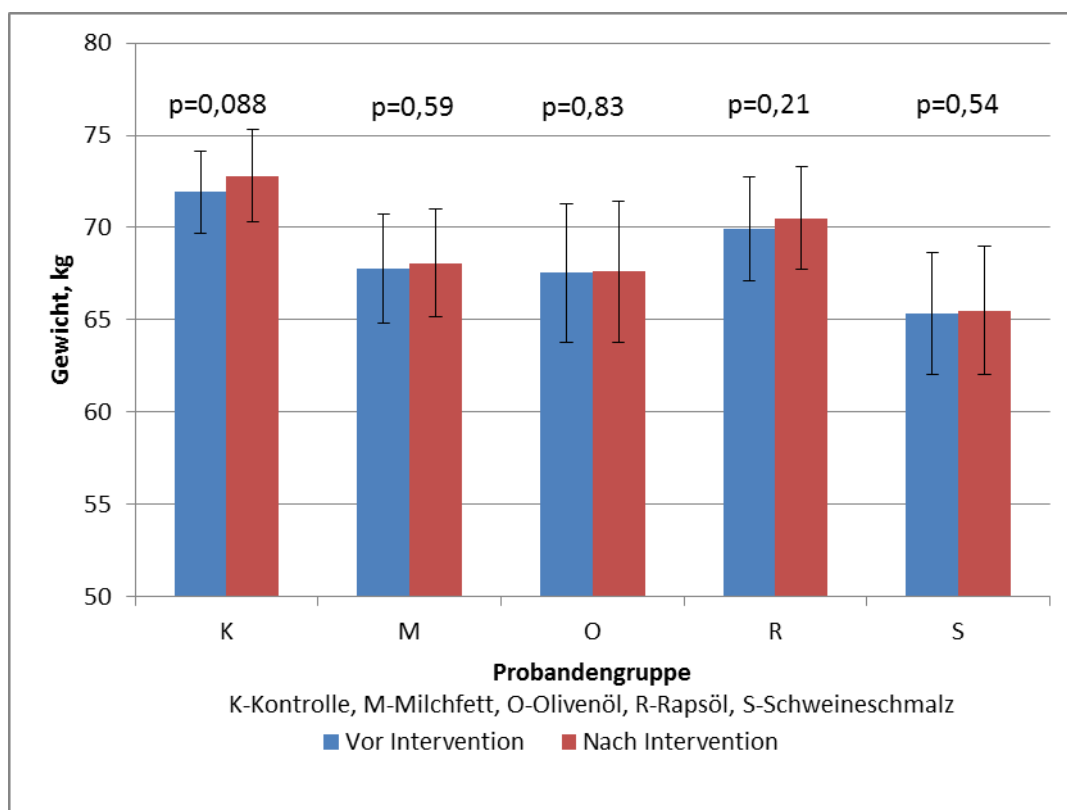


Abbildung 3 Gewicht unter Diätintervention.

Tabelle 8 BMI unter Diätintervention.

Gruppe	Kontrolle (N=20)	Milchfett (N=15)	Olivenöl (N=13)	Rapsöl (N=14)	Schweine-schmalz (N=12)
Vor Intervention*	22,78±0,49	21,88±0,56	22,33±0,52	22,57±0,63	22,73±0,62
Nach Intervention*	23,03±0,55	21,99±0,56	22,33±0,54	22,76±0,63	22,77±0,68
p	p=0,12	p=0,51	p=0,99	p=0,23	p=0,63

*BMI-Angaben in kg/m² ± SEM

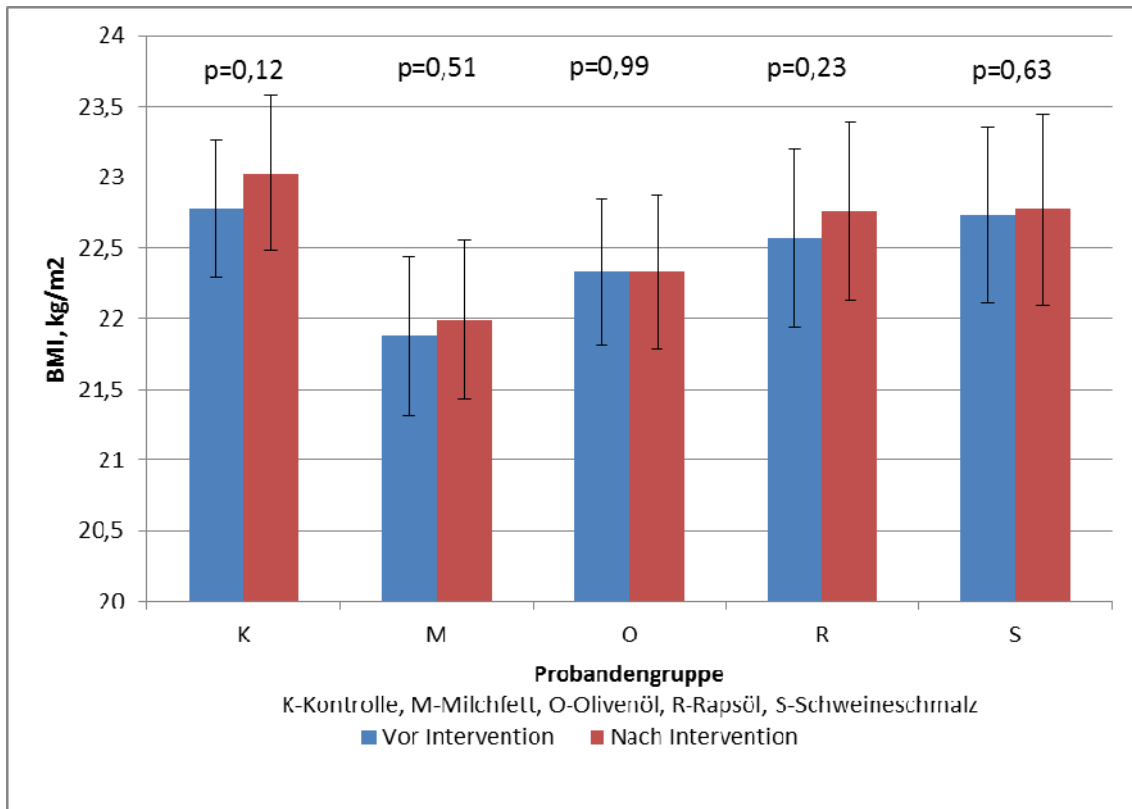


Abbildung 4 BMI unter Diätintervention.

3.2 Insulinsensitivitätsindex (ISI Matsuda-Index)

Die Insulinsensitivität (ISI) lässt sich mit Hilfe des Insulinsensitivitätsindex nach Matsuda abschätzen. Zur Berechnung von diesem Index werden OGTT-Daten benötigt. [69]:

$$ISI\ Matsuda = \frac{10000}{\sqrt{(fasting\ G \times fasting\ I) \cdot (mean\ G \times mean\ I)}}$$

Fasting G = Nüchtern glukosewert

Fasting I = Nüchtern insulinwert

Mean G = mittlere OGTT-Glukose-Konzentration = Mittelwert (BZ0, BZ30, BZ60, BZ90, BZ120)

Mean I = mittlere OGTT-Insulin-Konzentration. = Mittelwert (Ins0, Ins30, Ins60, Ins90, Ins120)

Beim OGTT wurde bei vorliegenden BZ-Werten eine Berechnung des Insulin-Sensitivity-Index (ISI) nach Matsuda aus allen Abnahmen vorgenommen.

Dieser ISI-Index korreliert gut mit der Ganzkörper-Insulinresistenz.

Referenzbereich für den ISI (Matsuda) [70]:

Normal 6 – 12 (AU = Arbitrary Units)

Grenzbereich 4 – 6 (AU)

Pathologisch < 4 (AU)

Der ISI Matsuda lag vor der Intervention bei allen Probanden im Normbereich. Nach der Intervention hat er sich in allen Gruppen tendenziell gebessert. In den Gruppen „Milchfett“ und „Olivenöl“ konnte eine signifikante Verbesserung der Insulinsensitivität unter der Lebensmittelintervention nachgewiesen werden (p=0,032 in der Gruppe Milchfett und p=0,0196 in der Gruppe Olivenöl, s. Tabelle 9 und Abbildung 5).

Tabelle 9 Zusammenfassung ISI Matsuda vor und nach der Intervention.

Gruppe	Kontrolle (N=20)	Milchfett (N=15)	Olivenöl (N=13)	Rapsöl (N=14)	Schweineschmalz (N=12)
Vor Intervention*	17,55±1,59	20,53±1,71	20,52±2,25	18,86±2,0	21,43±2,18
Nach Intervention*	17,88±1,44	25,34±2,32	23,94±2,23	20,70±2,48	25,85±3,59
p	p=0,8	p=0,032	p=0,0196	p=0,4	p=0,2

*ISI-Matsuda-Index-Angaben in AU ± SEM

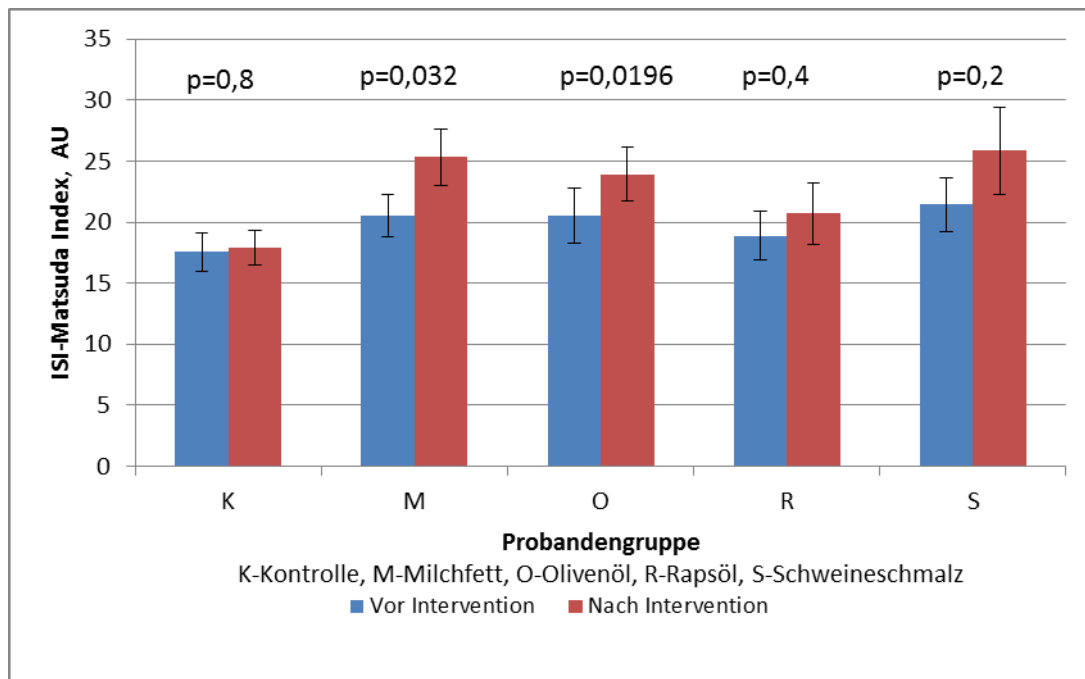


Abbildung 5 Änderung der Insulinsensitivität (ISI Matsuda).

Für die Berechnung von "p" wurden logarithmierte Werte (ISI Matsuda) benutzt.

3.3 IGI (Insulinogenic Index)

Der Insulinogenic Index (IGI) ist ein Insulinsekretionsparameter und lässt sich aus den im OGTT gewonnenen Daten nach folgender Formel errechnen:

$$IGI = \frac{Ins30 - Ins0}{Glc30 - Glc0} \text{ in pmol/mmol}$$

Ins0 = Insulinspiegel im Nüchternzustand

Ins30 = Insulinspiegel nach den ersten 30 Minuten des OGTT

Glc0 = Glukosespiegel im Nüchternzustand

Glc30 = Glukosespiegel nach den ersten 30 Minuten des OGTT

Es wurden keine signifikanten Unterschiede vor und nach der Intervention in den Gruppen "Kontrolle", "Milchfett", Olivenöl" und "Rapsöl" festgestellt.

Lediglich bei den Probanden, die zur Intervention den Joghurt mit Schweineschmalz bekommen haben, hat sich die Insulinsekretion nach 3 Monaten verschlechtert (p=0,04). Schweineschmalz enthält viele gesättigte Fettsäuren, die sich auf die Betazelle des Pankreas und die Entwicklung der Insulinresistenz negativ auswirken könnten. Die Zusammenfassung der Insulinsekretionsparameter vor und nach der Intervention ist in der Tabelle 10 und Abbildung 6 dargestellt.

Tabelle 10 Zusammenfassung IGI vor und nach der Intervention.

Gruppe	Kontrolle (N=20)	Milchfett (N=15)	Olivenöl (N=13)	Rapsöl (N=14)	Schweineschmalz (N=12)
Vor Intervention*	186,3±28,4	186±48,5	177,6±38,1	166,9±43,9	160,2±35,1
Nach Intervention*	170,5±18,5	210,5±58,6	153±36,7	142±26,5	108,1±24,9
p	p=1,0	p=0,44	p=0,0569	p=0,4	p=0,0407

*IGI-Angaben in pmol/mmol ± SEM

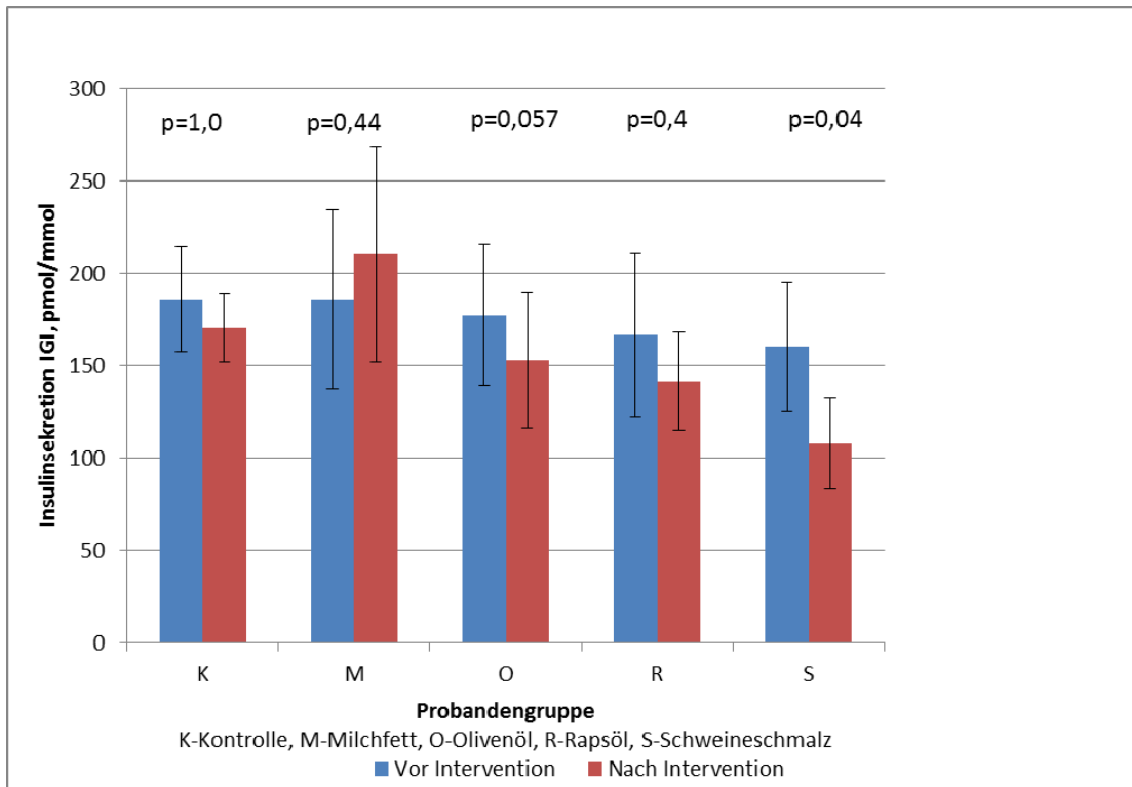


Abbildung 6 Änderung der Insulinsekretionsparameter (IGI).

3.4 OGTT.

Bei allen Probanden am Anfang der Studie wurde ein oraler Glukosetoleranztest durchgeführt. Ein pathologisches Ergebnis im OGTT war ein Ausschlusskriterium für die Teilnahme in der Studie. Bei 74 Probanden lagen OGTT-Werte im Normbereich. Nach der Diätintervention wurde der Test wiederholt. Bei allen Probanden lagen die 2-Stunden-Werte weiterhin im Normbereich.

In der Tabelle 11 sind die Resultate zusammengefasst. Statistisch gesehen, wurde somit keine signifikante Veränderung von Blutzuckerwerten im OGTT durch die Diätintervention nachgewiesen.

Tabelle 11 OGTT 2-Stunden-Werte.

Gruppe	Kontrolle (N=20)	Milchfett (N=15)	Olivenöl (N=13)	Rapsöl (N=14)	Schweineschmalz (N=12)
Vor Intervention*	5,7±0,28	4,9±0,27	5,5±0,44	5,06±0,37	5,02±0,29
Nach Intervention*	5,5±0,18	4,95±0,27	5,25±0,31	5,37±0,36	5,13±0,35
p	p=0,47	p=0,94	p=0,47	p=0,2	p=0,76

*2-Stunden-Glukosewerte in mmol/l (Mittelwert ± SEM)

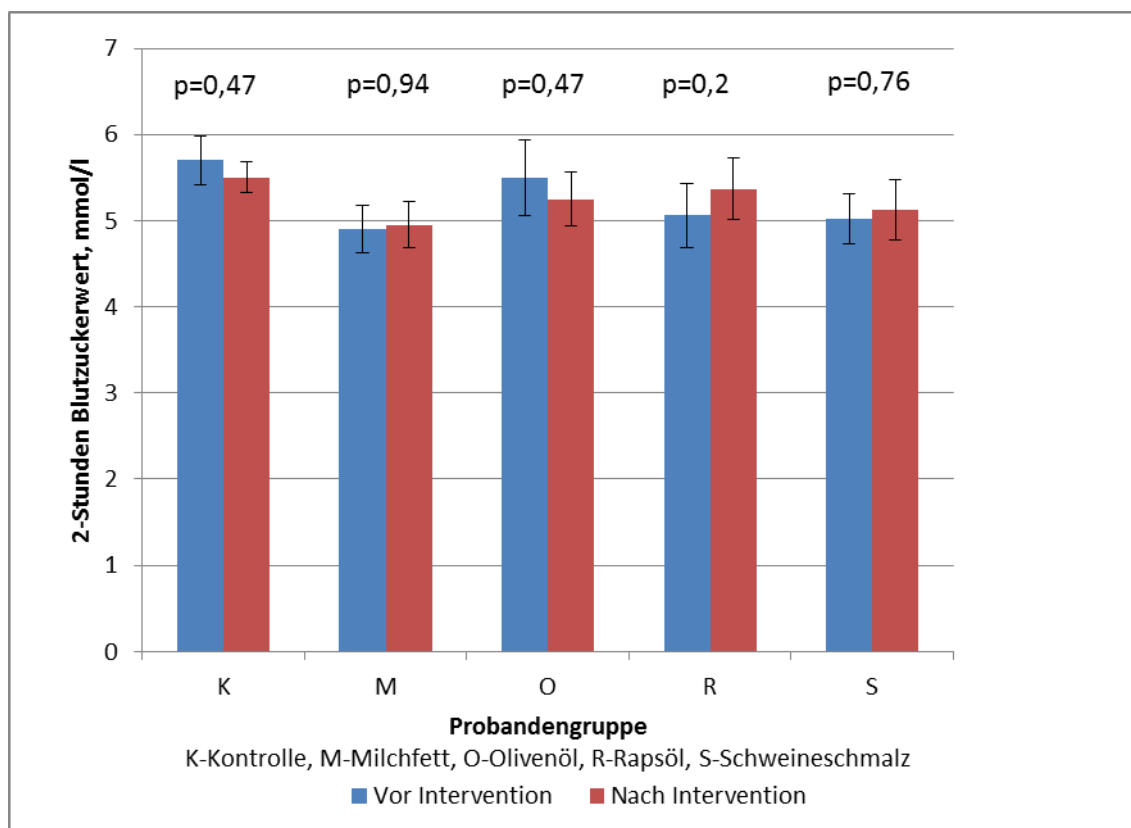


Abbildung 7 OGTT 2-Stunden-Werte.

3.5 Veränderungen der Blutfette unter Intervention.

Es wurden mögliche Veränderungen von folgenden Blutfetten bei allen Probanden vor und nach Intervention untersucht: Gesamtcholesterin, Triglyceride, HDL- und LDL-Cholesterin.

3.5.1 Cholesterin.

Das Gesamtcholesterin lag bei allen Probanden vor der Intervention im Normbereich (<200 mg/dl). Nach 3 Monaten zeigte sich eine signifikante Senkung des Cholesterinspiegels bei den Probanden in der Gruppe „Rapsöl“ ($p = 0,038$) und „Schweineschmalz“ ($p = 0,011$). Eine leichte Erhöhung des Cholesterinspiegels in der Gruppe „Milchfett“ war statistisch gesehen nicht relevant. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 12 und Abbildung 8 zusammengefasst.

Tabelle 12 Gesamtcholesterin vor und nach der Intervention.

Gruppe	Kontrolle (N=20)	Milchfett (N=15)	Olivenöl (N=13)	Rapsöl (N=14)	Schweineschmalz (N=12)
Vor Intervention*	182,88±8,28	175,47±7,46	166,31±8,26	179,71±7,9	195,5±12,24
Nach Intervention*	182,44±7,28	180,2±8,23	164±7,99	169,93±5,8	180,17±9,01
p	p=0,92	p=0,38	p=0,69	p=0,038	p=0,011

*Angaben in mg/dl (Mittelwert ± SEM)

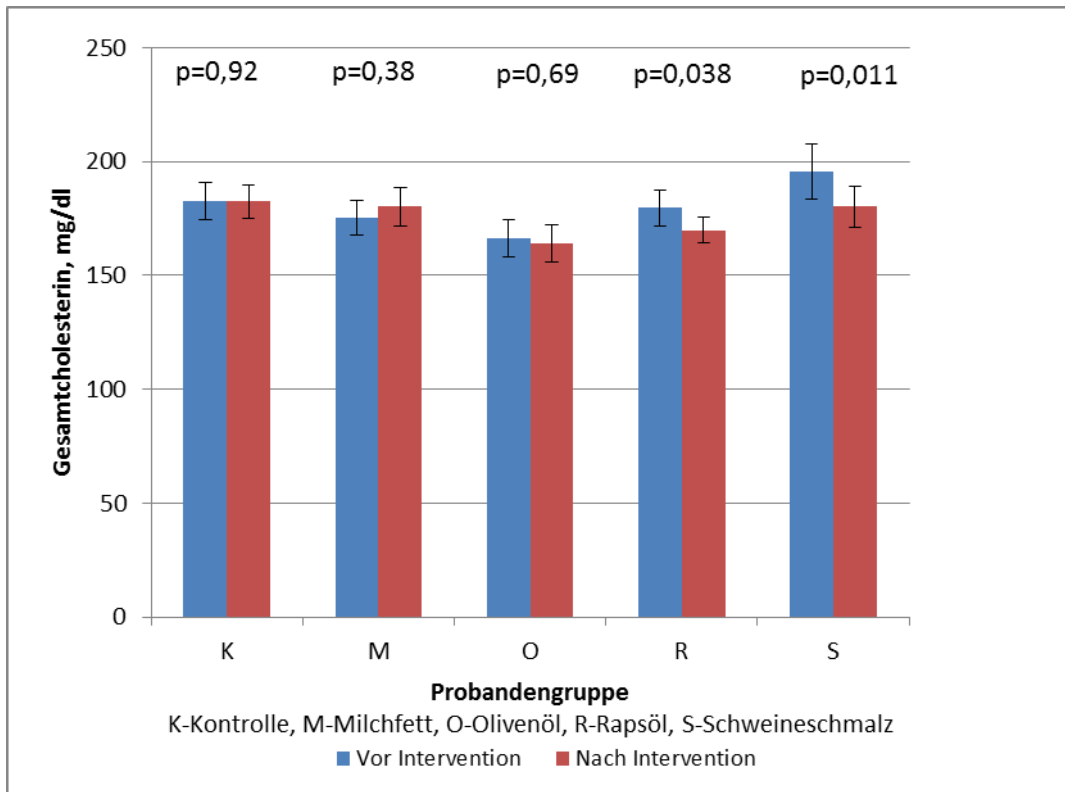


Abbildung 8 Veränderung des Cholesterinspiegels vor und nach Intervention.

3.5.2 HDL-Cholesterin.

Das HDL-Cholesterin lag bei allen Probanden am Anfang der Studie im Normbereich (>40 mg/dl bei Männern und > 50 mg/dl bei Frauen).

Im Laufe der Diätintervention ist das HDL-Cholesterin in den Gruppen „Kontrolle“, „Milchfett“, „Olivenöl“ und „Rapsöl“ etwas angestiegen. Statistisch gesehen war dieser Anstieg jedoch nicht relevant.

In der Gruppe „Schweineschmalz“ wurde eine leichte Verschlechterung des Mittelwertes für HDL-Cholesterin beobachtet, ebenso nicht signifikant (p=0,19).

Fazit: es wurde keine signifikante Veränderung von HDL-Cholesterin unter der Diätintervention in allen Gruppen nachgewiesen (s. Tabelle 13 und Abbildung 9).

Tabelle 13 HDL-Cholesterin unter Intervention.

Gruppe	Kontrolle (N=20)	Milchfett (N=15)	Olivenöl (N=13)	Rapsöl (N=14)	Schweineschmalz (N=12)
Vor Intervention*	57,81±3,2	57,0±3,78	60,77±3,46	57,21±2,7	65,83±4,85
Nach Intervention*	58,06±3,45	59,27±4,37	61,69±4,06	59,0±3,16	62,83±3,97
p	p=0,8	p=0,08	p=0,7	p=0,1	p=0,19

*Angaben in mg/dl (Mittelwert ± SEM)

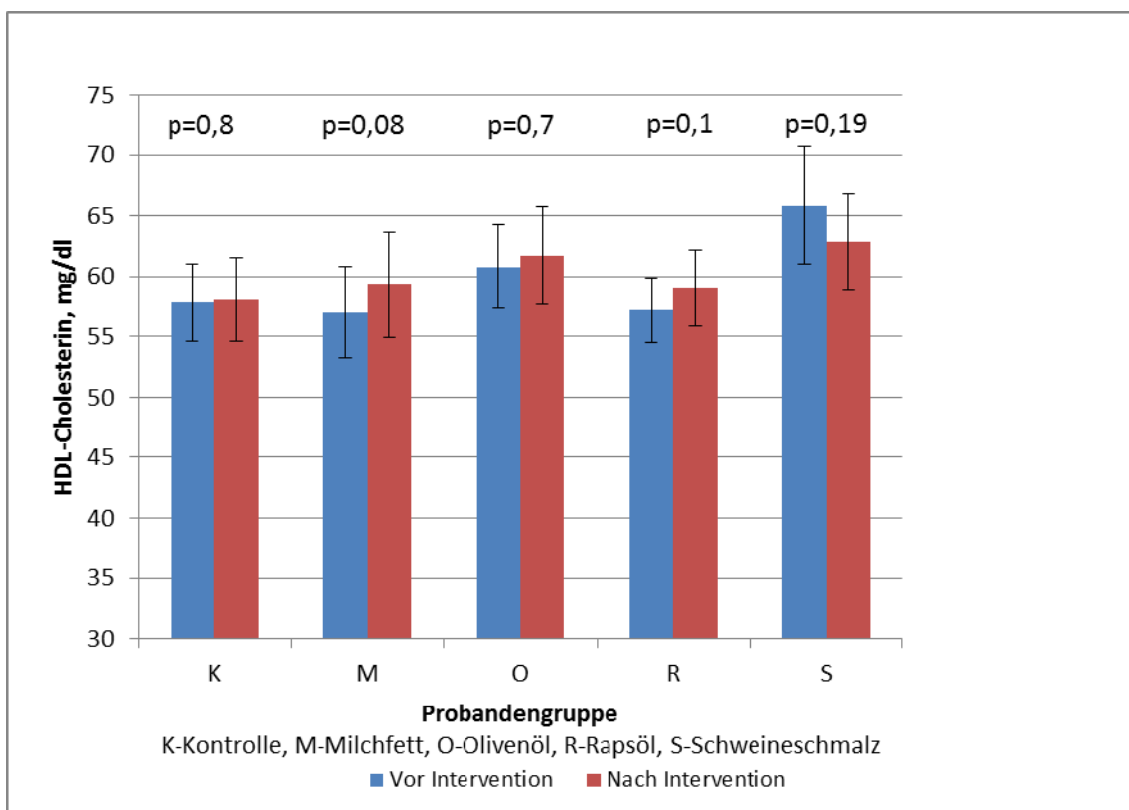


Abbildung 9 Dynamik von HDL-Cholesterin unter Diätintervention.

3.5.3 LDL-Cholesterin.

Da in unserer Studie Probanden ohne manifeste KHK und Diabetes mellitus teilgenommen haben (s. Einschluss-Kriterien) kann man für LDL-Cholesterin den Bereich < 160 mg/dl als Normbereich annehmen. Dem entsprechend lagen die LDL-Werte bei allen Probanden am Anfang und am Ende der Studie im Normbereich.

Die Veränderung des LDL-Cholesterins unter der Diätintervention war wie folgt: in den Gruppen „Kontrolle“, „Milchfett“ und „Olivenöl“ kam es zum leichten Anstieg des Mittelwertes für LDL-Cholesterin (nicht signifikant). Bei den Probanden in den Gruppen „Rapsöl“ und „Schweineschmalz“ war eine Senkung des LDL-Cholesterins nachweisbar, jedoch auch nicht ausreichend, um statistisch gesehen relevant zu sein. Zusammenfassend wurde keine signifikante Veränderung von LDL-Cholesterin unter der Intervention bei allen Probanden beobachtet.

Die Daten sind in der Tabelle 14 und Abbildung 10 dargestellt.

Tabelle 14 LDL-Cholesterin vor und nach Intervention.

Gruppe	Kontrolle (N=20)	Milchfett (N=15)	Olivenöl (N=13)	Rapsöl (N=14)	Schweine- schmalz (N=12)
Vor Intervention*	100,31±6,36	99,27±6,37	82,69±7,25	101,21±6,03	106,83±9,09
Nach Intervention*	101,56±6,31	107,07±7,59	83±7,64	94,71±3,73	98,5±6,98
p	p=0,7	p=0,1	p=0,9	p=0,1	p=0,1

*Angaben in mg/dl (Mittelwert ± SEM)

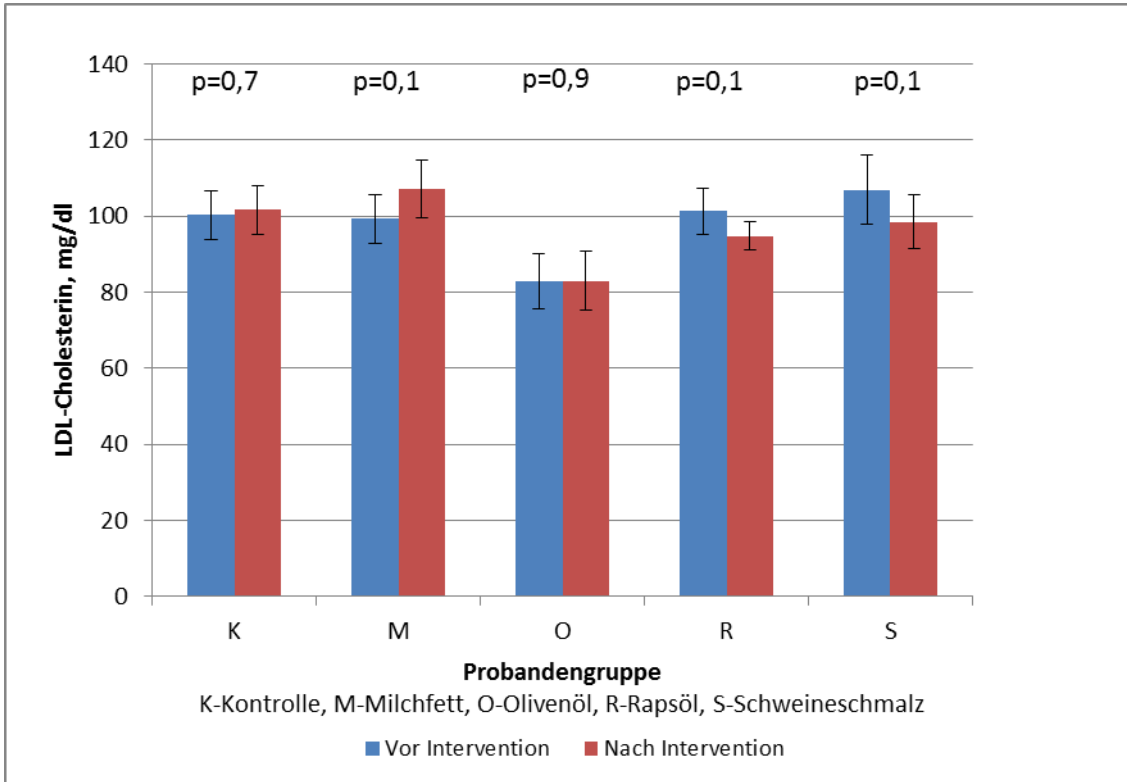


Abbildung 10 Dynamik von LDL-Cholesterin unter Diätintervention.

3.5.4 Triglyceride.

Der Triglycerid-Spiegel lag bei allen Probanden vor dem Beginn der Diätintervention im Normbereich (<150 mg/dl). Für die Bestimmung der Triglyceride erfolgte die Blutentnahme regelrecht nach 12stündiger Nahrungskarenz. In der Kontrollgruppe hat sich eine leichte Erhöhung des Triglycerid-Spiegels angedeutet. Bei allen anderen Probanden kam es zur leichten Senkung dieses Parameters unter der Diätintervention. Keine der oben genannten Veränderungen war statistisch signifikant. Fazit: es wurde keine signifikante Veränderung der Triglyceride unter der Intervention beobachtet (s. Tabelle 15 und Abbildung 11).

Tabelle 15 Triglyceride unter Intervention.

Gruppe	Kontrolle (N=20)	Milchfett (N=15)	Olivenöl (N=13)	Rapsöl (N=14)	Schweineschmalz (N=12)
Vor Intervention*	86±11,65	71,2±7,33	78,85±10,23	67,86±6,66	85,17±11,97
Nach Intervention*	97,43±12,38	70,86±9,6	75,38±7,66	66,21±7,01	78,08±12,16
p	p=0,3	p=0,9	p=0,5	p=0,7	p=0,6

*Angaben in mg/dl (Mittelwert ± SEM)

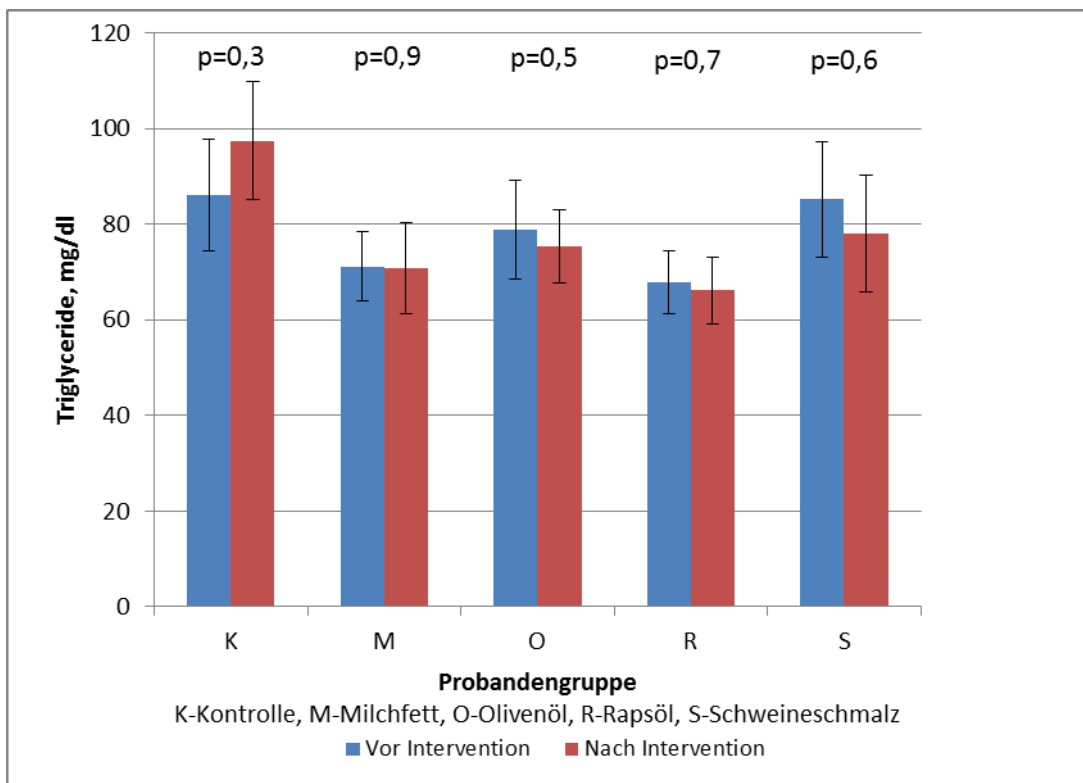


Abbildung 11 Dynamik von Triglyceriden unter Diätintervention.

3.6 Ergebnisse: Zusammenfassung.

Verschiedene Parameter wurden untersucht: Gewicht, BMI, OGTT, Insulinogenic Index, Insulinsensitivität, Blutfette (Gesamtcholesterin, HDL- und LDL-Cholesterin, Triglyceride).

Unter der Intervention wurde eine leichte Gewichtszunahme bei allen Probanden beobachtet. Die Veränderung des Gewichts bzw. BMI war nach 3 Monaten Intervention in allen Gruppen nicht signifikant.

Der Insulinsensitivitätsindex (ISI Matsuda) hat sich in der Gruppe „Milchfett“ ($p=0,032$) und „Olivenöl“ ($p=0,0196$) signifikant verbessert.

Der Insulingenic Index (IGI) hat sich der Gruppe „Schweineschmalz“ verschlechtert ($p=0,04$). Bei allen anderen Probanden war keine signifikante Veränderung nachweisbar.

Im OGTT vor und nach der Diätintervention lagen die Glukosewerte bei allen Probanden im Normbereich. Es wurde keine signifikante Veränderung der Glukosewerte nachgewiesen.

Bei der Untersuchung verschiedener Blutfette unter der Diätintervention kamen wir zu folgendem Ergebnis: es zeigte sich eine relevante Senkung vom Gesamtcholesterin bei Probanden in der Gruppe „Rapsöl“ ($p=0,038$) und „Schweineschmalz“ ($p=0,011$). HDL- und LDL-Cholesterin-Spiegel haben sich unter der Intervention nicht signifikant verändert. Es wurde auch keine Veränderung von Triglyceriden unter der Diätintervention beobachtet.

4 Diskussion

4.1 Allgemein.

Der Diabetes mellitus Typ 2 ist eine komplexe metabolische Erkrankung multifaktorieller Genese mit vielen Organstörungen. Insulinresistenz und Betazelldestruktion, die im Mittelpunkt der Pathogenese der Erkrankung stehen, sind die Folge einer Zusammenwirkung von primären (genetischen) und sekundären (Umwelt) Faktoren [15].

Angesichts der rasant steigenden Prävalenz der Erkrankung ist es von besonderer Bedeutung, die sekundären beeinflussbaren Faktoren genau zu identifizieren.

Da eine Mehrzahl der Typ-2-Diabetiker übergewichtig oder adipös ist, lässt sich vermuten, dass durch bestimmte Nahrungsstoffe eine „diabetogene“ Stoffwechsellage begünstigt werden kann. Dabei kann der metabolische Einfluss der Nahrungsstoffe sowohl gewichtsabhängig als auch gewichtsunabhängig vonstattengehen.

Die Fettsäuren gehören zur den wichtigsten Mediatoren der Adipositas-assoziierten Insulinresistenz. [27, 38, 39] Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes werden zudem erhöhte Fettsäure-Spiegel nachgewiesen. Insbesondere gesättigte Fettsäuren werden angeschuldigt, die Betazelle des Pankreas und die Insulinsekretion zu schädigen. [38] Aus diesem Grund war es interessant zu untersuchen, wie sich eine fettreiche Ernährung mit unterschiedlicher Fettsäurezusammensetzung auf verschiedene metabolische Parameter auswirkt.

Im Rahmen dieser Arbeit sollte geklärt werden, ob eine fettreiche Ernährung mit unterschiedlichen Fetten relevante Einflüsse auf den Glukose- und Fettstoffwechsel bei gesunden Freiwilligen hat, und welche Fette sich möglicherweise negativ oder protektiv auswirken. Es wurden metabolische

Charakteristika wie Gewicht, BMI, OGTT, Insulinsekretion und –sensitivität sowie verschiedene Blutfette unter Diätintervention untersucht.

Darüber hinaus stellt sich die Frage, ob alleine durch eine zeitlich befristete Diätintervention bei gesunden normalgewichtigen Probanden eine diabetische Stoffwechsellage begünstigt bzw. die Insulinwirkung beeinflusst werden kann.

4.2 Nahrungsfettaufnahme und Risiko für Typ-2-Diabetes.

Meyer et al. untersuchte die Relation zwischen der Aufnahme verschiedener Nahrungsfette und der Inzidenz von Typ-2-Diabetes bei älteren Frauen aus dem Staat Iowa, USA. Bei der Studie haben 35988 Probandinnen teilgenommen. Das Auftreten von Typ-2-Diabetes wurde über 11 Jahre beobachtet. Das Ergebnis der Studie unterstützte die Hypothese, dass pflanzliche Fette und Substitution von gesättigten Fettsäuren durch mehrfach ungesättigte Fettsäuren für gesättigte Fettsäuren das Diabetes-Risiko bzw. die Inzidenz von Typ-2-Diabetes reduzieren. [64]

Eine weitere große amerikanische Studie (J. Salmeron et al.), die über 14 Jahre 84204 Frauen ohne Diabetes im Alter von 34-59 Jahren untersuchte, ergab keine Assoziation zwischen dem Risiko für Typ-2-Diabetes und Nahrungsfettaufnahme insgesamt sowie Aufnahme von gesättigten und monounsättigten Fettsäuren. Sie zeigte aber, dass Trans-Fettsäuren das Risiko für Diabetes erhöhen. Mehrfach ungesättigte Fettsäuren hingegen reduzieren das Risiko. Dabei wurden während der ersten 6 Jahre Diät-Informationen bei den Probandinnen gesammelt und danach über insgesamt 14 Jahre Typ-2-Diabetes Fälle registriert. [65] .

Trans-Fettsäuren kommen vorwiegend bei der Raffination von pflanzlichen Speisefetten vor und sind ein Bestandteil der sogenannten „Western diet“ (Pommes frites, Kartoffelchips etc.). Sie werden mittlerweile aufgrund epidemiologischer Studien als Risikofaktor für Dyslipoproteinämie bzw. kardiovaskuläre Erkrankungen angesehen. [37] Ein weiterer Teil von Trans-Fettsäuren kommt durch bakterielle Zersetzung in Milchprodukten und Fleisch zustande. Ein Beispiel für eine Trans-Fettsäure ist die konjugierte Linolsäure

(CLA= conjugated linoleic acid), die manchmal auch als Mittel zur Gewichtsreduktion angepriesen wird, wobei die aktuellen Daten eher für viele unerwünschte metabolische Effekte von CLA sprechen. [71]

Eine Metaanalyse von Odegaard et al. (University of Minnesota, USA) 2006 bestätigt die Aussage, dass die Insulinresistenz durch einen erhöhten Konsum von bestimmten Fettsäuren modifiziert werden kann. Gesättigte Fettsäuren und Trans-Fettsäuren können dabei die Insulinresistenz verschlechtern [72]

U. Riserus (Uppsala University, Sweden) 2006 vergleicht in seinem Review verschiedene Studien und kommt dabei zu dem Ergebnis, dass Trans-Fettsäuren bei gesunden normalgewichtigen Probanden keine signifikante Veränderung von der Insulinsensitivität verursachen. [71] Bei Menschen mit Typ-2-Diabetes beobachtete man eine postprandiale Hyperinsulinämie nach vermehrter Aufnahme von Trans-Fettsäuren verglichen mit der vermehrten Aufnahme von ungesättigten Fettsäuren. Dies deutet ebenfalls auf eine Verschlechterung der Insulinsensitivität durch Transfette hin. [71] Als mögliche Mechanismen werden lokale Entzündung im Fettgewebe mit Freisetzung von Zytokinen [73], erhöhte Peroxidation von Lipiden oder oxydativer Stress und die down-Regulation von PPAR-Gamma im Fettgewebe diskutiert. [74] [75]

Im Gegensatz zu den o.g. Studien fand Thompson et al. in seinem Review 2011 nach erneuter Analyse von aktuellen Studien wenig Evidenz dafür, dass ein *durchschnittlicher Konsum* von Trans-Fettsäuren im Rahmen einer sog. „Western diet“ einen signifikanten Beitrag für das Diabetes-Risiko oder die Insulinresistenz leisten kann. [76]

Zusammenfassend sind die Ergebnisse aus Daten verschiedener epidemiologischer Studien hinsichtlich einer Korrelation zwischen fettreicher Ernährung und dem Diabetes-Risiko derzeit nicht einheitlich.

Diese Heterogenität erklärt sich wahrscheinlich dadurch, dass verschiedene

Probanden (Menschen, Tiere) und Diät-Modelle untersucht werden. Auch die Dauer der Intervention und die Kriterien für Insulinresistenz oder Diabetes-Risiko waren nicht einheitlich. In einer Reihe von Studien wurden Diätinterventionen mit verschiedenen Fettarten untersucht und die gewöhnliche Ernährung der Probanden damit aktiv verändert. Andere Studien basieren auf Analyse der Essensgewohnheiten von Probanden ohne dabei aktiv zu intervenieren. Es handelte sich hierbei also um reine Beobachtungsstudien.

Des Weiteren findet man in der Literatur auch keine klare einheitliche Definition für die fettreiche Diät (HFD= high fat diet). Buettner et al. charakterisieren die HFD als eine Diät mit einem Fettanteil, der über 40 kcal% der täglichen Energieaufnahme liegt und reich an tierischen Fetten und ω -6/ ω -9 Fettsäuren ist. [77]

Andere Wissenschaftler bezeichnen eine Diät, bei der 32 bis 60 % der täglichen Energieaufnahme durch Fette geliefert wird, als fettreich. Dabei sind die Diäten mit 60 kcal% sehr extrem und wurden fast ausschließlich in Experimenten an Nagetieren verwendet. [78, 79] [80] Zum Vergleich: nach Empfehlungen von Fachgesellschaften soll Fett bei Menschen nicht wesentlich mehr als 30% der täglichen Energieaufnahme liefern. [37]

Obwohl es zusammengefasst doch eine Reihe von Hinweisen auf protektive Effekte mehrfach ungesättigter Fettsäuren auf das Diabetes-Risiko und die Insulinresistenz gibt, liegen derzeit kaum Daten aus randomisierten Interventionsstudien vor, welche den Einfluss eines zeitlich befristeten moderaten Konsums von gesättigten Fettsäuren und Trans-Fettsäuren auf das Diabetes-Risiko bei gesunden normalgewichtigen Probanden untersucht haben.

In unserer Studie wurden deshalb 74 gesunde normalgewichtige Probanden untersucht. Eine Diätintervention wurde durch die Gabe von 40 g verschiedener Nahrungsfette (Milchfett, Olivenöl, Rapsöl, Schweineschmalz, Kontrolle mit entrahmtem Joghurt) pro Tag durchgeführt. Ansonsten durften die Probanden sich wie gewöhnlich ernähren. Die Diätintervention war für 3 Monate befristet.

Bezogen auf einen Energiebedarf von 2600 kcal/d entspricht 40 g Fett ca. 378,4 kcal (9,46 kcal/g [37]) oder 14,5% vom Tagesenergiebedarf. Das bedeutet, dass für die Diätintervention bei allen Probanden streng genommen keine fettreiche Diät (HFD) benutzt wurde, sondern lediglich das Verhältnis zwischen verschiedenen Fettarten verändert wurde.

Unter der Intervention war keine signifikante Gewichtszunahme bei den Probanden zu beobachten. Das lässt sich in erster Linie dadurch erklären, dass sich weder die tägliche Energiezufuhr, noch der tägliche Energiebedarf der Probanden im gesamten verändert haben. Es waren ja auch nur ein Teil der Nahrungsfette zugunsten von bestimmten Fettarten ersetzt (40 g/Tag, was weniger als 50% der durchschnittlichen Fettaufnahme eines Menschen entspricht). Die durchschnittliche Fettaufnahme beträgt heutzutage etwa 100-130 g. Hiermit werden ca. 40-45 g gesättigte, 30-40 g einfach ungesättigte und 20-25 g mehrfach ungesättigte Fettsäuren aufgenommen. [37] Neben der oben beschriebenen definierten Fettaufnahme von 40 g war die weitere Ernährung den Probanden frei überlassen. Die Diät entspricht somit nicht zwangsweise einer HFD (high fat diet), sondern vielmehr einer fettmodifizierten Diät.

Unabhängig vom Gewicht haben wir eine Verbesserung der Insulinsensitivität (ISI Matsuda-Index) bei den Probanden in der Gruppe „Olivenöl“ nachgewiesen ($p=0,0196$). Das Ergebnis unterstützt somit die aktuelle Hypothese, dass pflanzliche Fette einen protektiven Einfluss auf das Diabetes-Risiko haben können.[64, 65]

Unsere Beobachtung, dass die Insulinsensitivität sich auch bei den Probanden in der Gruppe „Milchfett“ signifikant verbessert hat ($p=0,032$), konnte bisher nicht in der Literatur bestätigt werden. Möglicherweise lässt sich dieser Effekt durch eine Umverteilung der restlichen täglichen Fettaufnahme, zum Beispiel zugunsten von pflanzlichen Fetten bei den Probanden in dieser Gruppe erklären.

Bei der Untersuchung zur Insulinsekretion (IGI) konnte eine signifikante Verschlechterung bei den Probanden in der Gruppe „Schweineschmalz“ beobachtet werden ($p=0,04$). Schweineschmalz enthält viele gesättigte Fettsäuren, von denen angenommen wird, dass sie die Betazelle schädigen und die Insulinsekretion vermindern. Auch dieses Ergebnis stützt somit die Hypothese, dass eine Ernährung reich an tierischen Fetten das Diabetes-Risiko erhöhen kann. [64, 72]

Bei allen anderen in dieser Studie angewendeten Fettformen waren keine signifikanten Veränderungen vom ISI Matsuda und IGI nachweisbar.

Im OGTT lagen die Glukosewerte bei allen Probanden vor und nach der Diätintervention im Normbereich. Trotz der Verschlechterung der Insulinsekretion in der Gruppe „Schweineschmalz“ hat niemand von den Probanden aus dieser Gruppe eine gestörte Glukosetoleranz oder einen manifesten Diabetes mellitus entwickelt. Dies könnte aber in erster Linie an der nur sehr kurzen Interventionsdauer von 3 Monaten liegen.

Bei der Untersuchung verschiedener Blutfette unter der Diätintervention zeigte sich folgendes Ergebnis: eine Senkung vom Gesamtcholesterin bei Probanden in der Gruppe „Rapsöl“ ($p=0,038$) und überraschend in der Gruppe „Schweineschmalz“ ($p=0,011$) wurde nachgewiesen. Der Cholesterinspiegel vor und nach der Intervention änderte sich aber insgesamt nur innerhalb des Referenzbereichs. Die HDL- und LDL-Cholesterin-Spiegel haben sich unter der Intervention nicht signifikant verändert. Es wurde auch keine Veränderung der Triglyceridspiegel unter der Diätintervention beobachtet.

Eine Verbesserung des Lipidprofils bzw. eine antiatherosklerotische Wirkung in der Gruppe „Rapsöl“ war zu erwarten, da Rapsöl viele mehrfach ungesättigte Fettsäuren enthält, die sich auf den Lipidstoffwechsel laut aktueller Studienlage positiv auswirken. [81, 82] Für dieselbe Veränderung bei den Probanden aus der Gruppe „Schweineschmalz“ findet sich derzeit kein guter Erklärungsansatz. Da es sich in der vorliegenden Studie streng gesehen nicht um eine Intervention mit HFD (high fat diet) handelt, und wir nur partiell die

Fettaufnahme der Probanden beeinflusst haben, lässt sich aber auch nicht ausschließen, dass die Probanden sonst weniger tierischer Fette zu sich genommen haben oder durch den Joghurt mit 40 g Schweineschmalz mehr Sättigungsgefühl bekommen haben. Interessanterweise lässt sich aufgrund der hier durchgeführten Studie nicht erkennen, dass ein kurzfristiger vermehrter Konsum von tierischen Fetten, reich an gesättigten Fettsäuren, sich negativ auf die Lipidspiegel unserer Probanden auswirkte.

4.3 Fettreiche Ernährung als Ursache der Leptinresistenz.

Einer der möglichen Mechanismen, die Adipositas und Insulinresistenz verbinden, ist die Leptinresistenz. C. Koch et al. berichten über die Entwicklung der Leptinresistenz unter fettreicher Ernährung, die durch Hyperleptinämie und inflammatorische Prozesse mit der Beteiligung von c-Jun n-terminal kinase (JNK) zustande kommt. [6]

In Experimenten mit Leptin-defizienten Insulin-insensitiven Mäusen führte eine Leptin-Infusion initial zur Gewichtsreduktion und Verbesserung der Glukosetoleranz. Durch eine fettreiche Diät (HFD= high fat diet) kam es zur Nivellierung von initialen Leptin-Effekten. Eine fettreiche Diät verursachte bei den Mäusen eine Gewichtszunahme und Glukoseintoleranz verglichen mit einer fettarmen Diät (LFD= low-fat diet). Eine weitere Leptin-Gabe führte erneut zur Verbesserung der Glukosetoleranz und Gewichtsreduktion bei Mäusen unter LFD, war aber nicht effektiv bei Tieren unter HFD. Dies spricht für die Entwicklung einer Leptinresistenz unter HFD. Darüber hinaus kam es zur signifikanten Verschlechterung der Glukosetoleranz unter zentraler Leptin-Gabe bei Mäusen unter high fat diet. Dabei sollen entzündliche Prozesse mit der Beteiligung von JNK (c-Jun n-terminal kinase) die entscheidende Rolle bei der Entwicklung der Glukoseintoleranz unter fettreicher Diät spielen. [6] Die Studie lieferte somit interessante Ergebnisse, die auf eine fettreiche Diät als Ursache der Leptinresistenz hinweisen.

Ein direkter Vergleich dieser Studie mit den Ergebnissen unserer Studie ist aufgrund von unterschiedlichen Studiendesigns nur eingeschränkt möglich.

Unsere Probanden waren normalgewichtig. (BMI vor Intervention in der Kontrollgruppe $22,8 \pm 0,4$, in der Gruppe „Milchfett“ $21,9 \pm 0,56$, „Olivenöl“ $22,3 \pm 0,52$, „Rapsöl“ $22,6 \pm 0,63$, „Schweineschmalz“ $22,7 \pm 0,6 \text{ kg/m}^2$). Es wurde keine signifikante Gewichtszunahme nach der Intervention in allen Gruppen festgestellt. Aufgrund der Ergebnisse unserer Studie ist somit von einer Entwicklung der Leptinresistenz bei normalgewichtigen gesunden Probanden nicht auszugehen.

Das Essverhalten (Three-factor-eating-questionnaire) wurde bei jedem Probanden anhand eines ausgefüllten Bogens ohne Hinweise auf eine ungewöhnlich gesteigerte Nahrungsaufnahme analysiert.

4.4 Kohlenhydratarme vs. fettarme Diät: aktuelle Studienlage.

Nachdem die fettreichen Diäten laut aktueller Studienlage mit vielen negativen Effekten bezüglich Gewichtszunahme, Diabetes- und kardiovaskuläres Risiko assoziiert sind, stellt sich die Frage, ob die Fettreduktion in Interventionsstudien wirklich zu einer Reduktion der oben genannten Risiken führt.

In einigen Studien wurden die Effekte von kohlenhydratarmen (LC= low-carbohydrate) und fettarmen/kalorienarmen (LF= low-fat) Diäten hinsichtlich Adipositas und ihrer Komorbiditäten verglichen. Dabei sind kohlenhydratarmer Diäten als protein- und fettreich zu verstehen.

Nordmann et al. vergleicht 2006 in einem Review kohlenhydratarmer (LC) und fettarmer (LF) Diäten hinsichtlich der Gewichtsabnahme und kardiovaskulären Risiken bei 447 Probanden mit einem $\text{BMI} > 25 \text{ kg/m}^2$ und Diätinterventionsdauer von mindestens 6 Monaten. Als Ergebnis zeigte sich eine größere Gewichtsabnahme in den ersten 6 Monaten bei den Probanden unter LC-Diät im Vergleich zur LF-Diät. Diese Differenz hat sich nach 12 Monaten ausgeglichen. Es waren keine Unterschiede vom Blutdruck in beiden Gruppen nachgewiesen. Bei der Untersuchung von Blutfetten haben sich Triglyceride und HDL-Cholesterin unter der Kohlenhydratreduktion stärker verbessert. In der Gruppe LF-Diät war jedoch eine signifikante Senkung vom Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin nachweisbar. Die Forscher betonen an

dieser Stelle, dass eine fettarme Diät nicht effektiver, als kohlenhydratarmer Diät erscheint. [83]

In der Übersichtsarbeit von M. Hession et al. (2009) werden 13 kontrollierte randomisierte Diätinterventionsstudien mit insgesamt 1222 Probanden verglichen, die vom Januar 2000 bis März 2007 durchgeführt wurden. [84] Die Dauer der Interventionen betrug mindestens 6 Monate. Es wurden Gewichtsreduktion, Dynamik von Blutfetten (Cholesterin, HDL, Triglyceride), systolischer und diastolischer Blutdruck sowie Blutzucker bei erwachsenen Probanden mit einem BMI ≥ 28 kg/m² untersucht.

Die Übersichtsarbeit belegt, dass kohlenhydratarmer/ proteinreiche Diäten in einem Zeitraum von 6 Monaten in Hinblick auf Gewichtsreduktion und kardiovaskuläres Risiko (Cholesterin, HDL, Triglyceride, Blutdruck) effektiver sind, als fettarme Diäten. [84] Bei einer Interventionsdauer über 12 Monate sind kohlenhydratarmer Diäten mindestens genau so effektiv wie fettarme Diäten. Nicht zu unterschätzen ist die Tatsache, dass bei den Probanden unter fettarmen Diäten eine deutlich höhere Abbruch-Quote, als bei kohlenhydratarmer Diäten dokumentiert wurde. [84] Bei der Untersuchung der Nüchtern glukose war eine leichte positive Tendenz für die LF-Diät erkennbar. Auf der anderen Seite berichtet Layman et al. über eine klare Evidenz für die Verbesserung von Nüchtern glukose, postprandialer Glukose und Insulin sowie HbA 1 C bei den Probanden unter LC/HP-Diät (low-carbohydrate/high protein) [85] Auch andere Wissenschaftler favorisieren LC-Diät bei der Untersuchung von Nüchtern glukose bei einer Interventionsdauer von 6 Monaten. [83]

Bradley et al. publiziert 2009 eine Studie mit 24 übergewichtigen Probanden ohne Diabetes im Alter von 39 ± 10 Jahren, die für 8 Wochen eine fettarme (20 kcal% Fett, 60 kcal% Kohlenhydrate) oder eine kohlenhydratarmer Diät (60 kcal% Fett, 20 kcal% Kohlenhydrate) mit 500 kcal/Tag Energie-Defizit gehalten haben. Es wurden folgende Parameter untersucht: Insulinwirkung/-resistenz (Glucose-Clamp-Methode), Insulinsekretion (OGTT), Gewicht und Fettverteilung, Adipokine-Spiegel, und vaskuläre Compliance (Augmentation

Index). Die Studie zeigte vergleichbare Effekte bezüglich der Insulinresistenz unter beiden Diäten (unter einer signifikanten Gewichtsreduktion in beiden Gruppen). Aufgrund von der Dynamik vom Augmentation Index vermuteten die Wissenschaftler einen negativen Effekt von kohlenhydratarmer Diät hinsichtlich des kardiovaskulären Risikos. [86]

Zusammengefasst, unterstützen die oben erwähnten Studien somit nicht die Hypothese, dass eine fettarme Diät in Bezug auf die Gewichtsabnahme und kardiovaskuläre Risiken unbedingt einer anderen Diät überlegen ist. [83, 84, 86]

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie untersuchten wir 74 gesunde normalgewichtige Probanden im Alter vom 18 bis 50 Jahren, die 3 Monate lang zusätzlich zu ihrer gewöhnlichen Nahrung 40 g verschiedener Fette (Milchfett, Olivenöl, Rapsöl, Schweineschmalz) zu sich nahmen. Die Kontrollgruppe bekam die gleiche Menge fettarmer Trägersubstanz (entrahmter Joghurt mit 0,1% Fett ohne Zusatz)

Folgende Parameter wurden vor und am Ende der Diätintervention untersucht: Gewicht, BMI, OGTT, Insulinogenic Index, Insulinsensitivität, Blutfette (Gesamtcholesterin, HDL- und LDL-Cholesterin, Triglyceride).

Trotz der vermehrten Aufnahme von gesättigten Fettsäuren (Gruppe „Milchfett“ und „Schweineschmalz“), einfach ungesättigten Fettsäuren (Gruppe „Olivenöl“ und „Rapsöl“) sowie mehrfach ungesättigten Fettsäuren (Gruppe „Rapsöl“) wurde keine relevante Veränderung des Gewichts bei den Probanden beobachtet.

Unabhängig von der Gewichtsentwicklung wurde eine Verbesserung der Insulinsensitivität (ISI Matsuda-Index) bei den Probanden in den Gruppen „Olivenöl“ ($p=0,0196$) und „Milchfett“ ($p=0,032$) nachgewiesen. Zudem ließ sich eine signifikante Verschlechterung der Insulinsekretion (IGI) bei den Probanden in der Gruppe „Schweineschmalz“ beobachten ($p=0,04$).

Im OGTT vor und nach der Diätintervention lagen die Werte bei allen Probanden im Normbereich.

Bei der Untersuchung verschiedener Blutfette unter der Diätintervention kamen wir zu folgendem Ergebnis: es zeigte sich eine signifikante Senkung vom Gesamtcholesterin bei Probanden in der Gruppe „Rapsöl“ ($p=0,038$) und „Schweineschmalz“ ($p=0,011$). HDL- und LDL-Cholesterin-Spiegel veränderten sich unter der Intervention nicht signifikant. Es wurde keine Veränderung der

Triglyceridwerte beobachtet. Eine Verschlechterung des Lipidprofils war bei den Probanden unter Diätintervention mit tierischen Fetten, reich an gesättigten Fettsäuren nicht nachweisbar.

Als Hauptschlussfolgerung am Ende unserer Studie lässt sich ziehen, dass eine kurzfristige Diätintervention mit unterschiedlichen Fetten keine wesentlichen Einflüsse auf das Gewicht, den Blutzucker- und den Lipidstoffwechsel bei *jungen gesunden* Freiwilligen hat.

Für die Entwicklung von Typ-2-Diabetes ist eine langfristige Zusammenwirkung von verschiedenen Faktoren notwendig, wobei die Ernährung mit Sicherheit eine wichtige Rolle spielt. Eine Manifestation von Typ-2-Diabetes ist jedoch nach einem sporadischen oder kurzfristigen Genuss von fettreicher Ernährung bei jungen gesunden Menschen nicht zu erwarten.

6 Literaturverzeichnis

1. Saper, C.B., T.C. Chou, and J.K. Elmquist, *The need to feed: homeostatic and hedonic control of eating*. Neuron, 2002. 36(2): p. 199-211.
2. Zhang, Y., et al., *Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue*. Nature, 1994. 372(6505): p. 425-32.
3. Bado, A., et al., *The stomach is a source of leptin*. Nature, 1998. 394(6695): p. 790-3.
4. Masuzaki, H., et al., *Nonadipose tissue production of leptin: leptin as a novel placenta-derived hormone in humans*. Nat Med, 1997. 3(9): p. 1029-33.
5. Jequier, E., *Leptin signaling, adiposity, and energy balance*. Ann N Y Acad Sci, 2002. 967: p. 379-88.
6. Koch, C.E., et al., *High-fat diet induces leptin resistance in leptin-deficient mice*. J Neuroendocrinol, 2014. 26(2): p. 58-67.
7. Bruning, J.C., et al., *Role of brain insulin receptor in control of body weight and reproduction*. Science, 2000. 289(5487): p. 2122-5.
8. Lin, X., et al., *Dysregulation of insulin receptor substrate 2 in beta cells and brain causes obesity and diabetes*. J Clin Invest, 2004. 114(7): p. 908-16.
9. Burks, D.J., et al., *IRS-2 pathways integrate female reproduction and energy homeostasis*. Nature, 2000. 407(6802): p. 377-82.
10. Hallschmid, M., et al., *Intranasal insulin reduces body fat in men but not in women*. Diabetes, 2004. 53(11): p. 3024-9.
11. Koster, I., et al., *Direct costs of diabetes mellitus in Germany - CoDiM 2000-2007*. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2011. 119(6): p. 377-85.
12. Koster, I., I. Schubert, and E. Huppertz, *[Follow up of the CoDiM-Study: Cost of diabetes mellitus 2000-2009]*. Dtsch Med Wochenschr, 2012. 137(19): p. 1013-6.
13. Whiting, D.R., et al., *IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030*. Diabetes Res Clin Pract, 2011. 94(3): p. 311-21.
14. IDF, *IDF Diabetes Atlas Sixth Edition Update*, 2014, International Diabetes Federation.
15. Mehnert H, S.E., Usadel KH, Häring HU, *Diabetologie in Klinik und Praxis, 5. Auflage, s. 68-69*, 2003, Stuttgart: Georg Thieme Verlag Stuttgart New York.
16. Groop, L., C. Forsblom, and M. Lehtovirta, *Characterization of the prediabetic state*. Am J Hypertens, 1997. 10(9 Pt 2): p. 172S-180S.
17. Brunetti, A., E. Chiefari, and D. Foti, *Recent advances in the molecular genetics of type 2 diabetes mellitus*. World J Diabetes, 2014. 5(2): p. 128-40.
18. Malecki, M.T., *Genetics of type 2 diabetes mellitus*. Diabetes Res Clin Pract, 2005. 68 Suppl1: p. S10-21.
19. Busch, C.P. and R.A. Hegele, *Genetic determinants of type 2 diabetes mellitus*. Clin Genet, 2001. 60(4): p. 243-54.

20. Stumvoll, M., et al., *Association of the T-G polymorphism in adiponectin (exon 2) with obesity and insulin sensitivity: interaction with family history of type 2 diabetes*. *Diabetes*, 2002. 51(1): p. 37-41.
21. Alberti, K.G., P. Zimmet, and J. Shaw, *Metabolic syndrome--a new worldwide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation*. *Diabet Med*, 2006. 23(5): p. 469-80.
22. Banting, F.G., et al., *Pancreatic Extracts in the Treatment of Diabetes Mellitus*. *Can Med Assoc J*, 1922. 12(3): p. 141-6.
23. Heinrich P.C., M.M., Graeve L. (Hrsg.), *Löffler/Pertrides Biochemie und Pathobiochemie, 9. Auflage*, s. 442-454. 9. Auflage ed2014: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
24. Mehnert H, S.E., Usadel KH, Häring HU, *Diabetologie in Klinik und Praxis, 5. Auflage*, s. 14-192003: Georg Thieme Verlag Stuttgart New York.
25. Schubert, M., et al., *Role for neuronal insulin resistance in neurodegenerative diseases*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004. 101(9): p. 3100-5.
26. Schubert, M., et al., *Insulin receptor substrate-2 deficiency impairs brain growth and promotes tau phosphorylation*. *J Neurosci*, 2003. 23(18): p. 7084-92.
27. Mehnert H, S.E., Usadel KH, Häring HU, *Diabetologie in Klinik und Praxis, 5. Auflage*, s. 70-772003: Georg Thieme Verlag Stuttgart New York.
28. Baier, L.J., et al., *A calpain-10 gene polymorphism is associated with reduced muscle mRNA levels and insulin resistance*. *J Clin Invest*, 2000. 106(7): p. R69-73.
29. Strack, V., et al., *A 973 valine to methionine mutation of the human insulin receptor: interaction with insulin-receptor substrate-1 and Shc in HEK 293 cells*. *Diabetologia*, 1997. 40(10): p. 1135-40.
30. Marchetti, P., et al., *Insulin secretory function is impaired in isolated human islets carrying the Gly(972)-->Arg IRS-1 polymorphism*. *Diabetes*, 2002. 51(5): p. 1419-24.
31. Porzio, O., et al., *The Gly972-->Arg amino acid polymorphism in IRS-1 impairs insulin secretion in pancreatic beta cells*. *J Clin Invest*, 1999. 104(3): p. 357-64.
32. Tonjes, A. and M. Stumvoll, *The role of the Pro12Ala polymorphism in peroxisome proliferator-activated receptor gamma in diabetes risk*. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2007. 10(4): p. 410-4.
33. Stumvoll, M., et al., *Interaction effect between common polymorphisms in PPARgamma2 (Pro12Ala) and insulin receptor substrate 1 (Gly972Arg) on insulin sensitivity*. *J Mol Med (Berl)*, 2002. 80(1): p. 33-8.
34. Flehmig, G., et al., *Identification of adipokine clusters related to parameters of fat mass, insulin sensitivity and inflammation*. *PLoS One*, 2014. 9(6): p. e99785.
35. Heinrich P.C., M.M., Graeve L. (Hrsg.), *Löffler/Pertrides Biochemie und Pathobiochemie, 9. Auflage*, s. 468-469. 9., vollständig überarbeitete Auflage ed2014: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.

36. Heinrich P.C., M.M., Graeve L. (Hrsg.), *Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie*, s. 33-35,. 9. Auflage ed2014: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
37. Heinrich P.C., M.M., Graeve L. (Hrsg.), *Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie*, s. 698-705. 9., vollständig überarbeitete Auflage ed2014: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
38. Boden, G., *Effects of free fatty acids (FFA) on glucose metabolism: significance for insulin resistance and type 2 diabetes*. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2003. 111(3): p. 121-4.
39. Boden, G., *Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM*. Diabetes, 1997. 46(1): p. 3-10.
40. Randle, P.J., et al., *The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus*. Lancet, 1963. 1(7285): p. 785-9.
41. Randle, P.J., et al., *Mechanisms modifying glucose oxidation in diabetes mellitus*. Diabetologia, 1994. 37 Suppl 2: p. S155-61.
42. Zhou, Y.P. and V.E. Grill, *Palmitate-induced beta-cell insensitivity to glucose is coupled to decreased pyruvate dehydrogenase activity and enhanced kinase activity in rat pancreatic islets*. Diabetes, 1995. 44(4): p. 394-9.
43. Zhou, Y.P. and V. Grill, *Long term exposure to fatty acids and ketones inhibits B-cell functions in human pancreatic islets of Langerhans*. J Clin Endocrinol Metab, 1995. 80(5): p. 1584-90.
44. Purrello, F. and A.M. Rabuazzo, *Metabolic factors that affect beta-cell function and survival*. Diabetes Nutr Metab, 2000. 13(2): p. 84-91.
45. Sako, Y. and V.E. Grill, *A 48-hour lipid infusion in the rat time-dependently inhibits glucose-induced insulin secretion and B cell oxidation through a process likely coupled to fatty acid oxidation*. Endocrinology, 1990. 127(4): p. 1580-9.
46. Krebs, M. and M. Roden, *Nutrient-induced insulin resistance in human skeletal muscle*. Curr Med Chem, 2004. 11(7): p. 901-8.
47. Valera Mora, M.E., et al., *Insulin clearance in obesity*. J Am Coll Nutr, 2003. 22(6): p. 487-93.
48. Unger, R.H., *Lipotoxic diseases*. Annu Rev Med, 2002. 53: p. 319-36.
49. Eitel, K., et al., *Protein kinase C delta activation and translocation to the nucleus are required for fatty acid-induced apoptosis of insulin-secreting cells*. Diabetes, 2003. 52(4): p. 991-7.
50. Eitel, K., et al., *[Apoptosis induced by free fatty acids]*. Med Klin (Munich), 2003. 98(5): p. 248-52.
51. Maedler, K., et al., *Monounsaturated fatty acids prevent the deleterious effects of palmitate and high glucose on human pancreatic beta-cell turnover and function*. Diabetes, 2003. 52(3): p. 726-33.
52. Eitel, K., et al., *Different role of saturated and unsaturated fatty acids in beta-cell apoptosis*. Biochem Biophys Res Commun, 2002. 299(5): p. 853-6.
53. Rutter, G.A., *Insulin secretion: fatty acid signalling via serpentine receptors*. Curr Biol, 2003. 13(10): p. R403-5.

54. Basu, A., Y.C. Kudva, and R. Basu, *GPR40 modulators: new kid on the block*. *Diabetes Care*, 2013. 36(2): p. 185-7.
55. Shi, H., et al., *TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance*. *J Clin Invest*, 2006. 116(11): p. 3015-25.
56. Suganami, T., et al., *Role of the Toll-like receptor 4/NF-kappaB pathway in saturated fatty acid-induced inflammatory changes in the interaction between adipocytes and macrophages*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007. 27(1): p. 84-91.
57. Weatherill, A.R., et al., *Saturated and polyunsaturated fatty acids reciprocally modulate dendritic cell functions mediated through TLR4*. *J Immunol*, 2005. 174(9): p. 5390-7.
58. Takenaka, R., et al., *Helicobacter pylori heat-shock protein 60 induces inflammatory responses through the Toll-like receptor-triggered pathway in cultured human gastric epithelial cells*. *Microbiology*, 2004. 150(Pt 12): p. 3913-22.
59. Kalant, D. and K. Cianflone, *Regulation of fatty acid transport*. *Curr Opin Lipidol*, 2004. 15(3): p. 309-14.
60. Michalik, L., et al., *International Union of Pharmacology. LXI. Peroxisome proliferator-activated receptors*. *Pharmacol Rev*, 2006. 58(4): p. 726-41.
61. Francois, S., et al., *Inhibition of neutrophil apoptosis by TLR agonists in whole blood: involvement of the phosphoinositide 3-kinase/Akt and NF-kappaB signaling pathways, leading to increased levels of Mcl-1, A1, and phosphorylated Bad*. *J Immunol*, 2005. 174(6): p. 3633-42.
62. Leclercq, I.A., et al., *Curcumin inhibits NF-kappaB activation and reduces the severity of experimental steatohepatitis in mice*. *J Hepatol*, 2004. 41(6): p. 926-34.
63. Feldstein, A.E., et al., *Free fatty acids promote hepatic lipotoxicity by stimulating TNF-alpha expression via a lysosomal pathway*. *Hepatology*, 2004. 40(1): p. 185-94.
64. Meyer, K.A., et al., *Dietary fat and incidence of type 2 diabetes in older Iowa women*. *Diabetes Care*, 2001. 24(9): p. 1528-35.
65. Salmeron, J., et al., *Dietary fat intake and risk of type 2 diabetes in women*. *Am J Clin Nutr*, 2001. 73(6): p. 1019-26.
66. Gallagher, D., et al., *Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index*. *Am J Clin Nutr*, 2000. 72(3): p. 694-701.
67. Tschritter, O., et al., *The cerebrocortical response to hyperinsulinemia is reduced in overweight humans: a magnetoencephalographic study*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006. 103(32): p. 12103-8.
68. Tschritter, O., et al., *Cerebrocortical beta activity in overweight humans responds to insulin detemir*. *PLoS One*, 2007. 2(11): p. e1196.
69. Matsuda, M. and R.A. DeFronzo, *Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp*. *Diabetes Care*, 1999. 22(9): p. 1462-70.
70. Radikova, Z., et al., *Insulin sensitivity indices: a proposal of cut-off points for simple identification of insulin-resistant subjects*. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2006. 114(5): p. 249-56.

71. Riserus, U., *Trans fatty acids and insulin resistance*. *Atheroscler Suppl*, 2006. 7(2): p. 37-9.
72. Odegaard, A.O. and M.A. Pereira, *Trans fatty acids, insulin resistance, and type 2 diabetes*. *Nutr Rev*, 2006. 64(8): p. 364-72.
73. Poirier, H., et al., *Nutritional supplementation with trans-10, cis-12-conjugated linoleic acid induces inflammation of white adipose tissue*. *Diabetes*, 2006. 55(6): p. 1634-41.
74. Taylor, J.S., et al., *Conjugated linoleic acid impairs endothelial function*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006. 26(2): p. 307-12.
75. Granlund, L., et al., *Trans10, cis12-conjugated linoleic acid prevents triacylglycerol accumulation in adipocytes by acting as a PPARgamma modulator*. *J Lipid Res*, 2003. 44(8): p. 1441-52.
76. Thompson, A.K., A.M. Minihane, and C.M. Williams, *Trans fatty acids, insulin resistance and diabetes*. *Eur J Clin Nutr*, 2011. 65(5): p. 553-64.
77. Buettner, R., J. Scholmerich, and L.C. Bollheimer, *High-fat diets: modeling the metabolic disorders of human obesity in rodents*. *Obesity (Silver Spring)*, 2007. 15(4): p. 798-808.
78. Ghibaudi, L., et al., *Fat intake affects adiposity, comorbidity factors, and energy metabolism of sprague-dawley rats*. *Obes Res*, 2002. 10(9): p. 956-63.
79. Johnston, S.L., et al., *Intake compensates for resting metabolic rate variation in female C57BL/6J mice fed high-fat diets*. *Obesity (Silver Spring)*, 2007. 15(3): p. 600-6.
80. Gajda, A.M. *High Fat Diets for Diet-Induced Obesity Models*. 2008.
81. Ooi, E.M., et al., *Dietary fatty acids and lipoprotein metabolism: new insights and updates*. *Curr Opin Lipidol*, 2013. 24(3): p. 192-7.
82. Robinson, J.G. and N.J. Stone, *Antiatherosclerotic and antithrombotic effects of omega-3 fatty acids*. *Am J Cardiol*, 2006. 98(4A): p. 39i-49i.
83. Nordmann, A.J., et al., *Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials*. *Arch Intern Med*, 2006. 166(3): p. 285-93.
84. Hession, M., et al., *Systematic review of randomized controlled trials of low-carbohydrate vs. low-fat/low-calorie diets in the management of obesity and its comorbidities*. *Obes Rev*, 2009. 10(1): p. 36-50.
85. Layman, D.K., et al., *Protein in optimal health: heart disease and type 2 diabetes*. *Am J Clin Nutr*, 2008. 87(5): p. 1571S-1575S.
86. Bradley, U., et al., *Low-fat versus low-carbohydrate weight reduction diets: effects on weight loss, insulin resistance, and cardiovascular risk: a randomized control trial*. *Diabetes*, 2009. 58(12): p. 2741-8.

7 Erklärung zum Eigenanteil

Die Konzeption der Studie mit dem Titel „Auswirkung verschiedener Fettsäurezusammensetzungen der Nahrung auf die Sättigungsregulation und Insulinwirkung am Gehirn und in der Peripherie“ erfolgte durch Ärzte der Medizinischen Klinik IV des Universitätsklinikums Tübingen (Ärztlicher Direktor Prof. Dr. Dr. h.c. Hans-Ulrich Häring) in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie der Universität Tübingen. Leiterin der Studie: Dr. med. Caroline Ketterer. Die Studie wurde von Prof. Dr. med. Andreas Fritsche (Ernährungsmedizin und Prävention), Prof. Dr. rer. nat. Hubert Preissl (Institut für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie, Universität Tübingen) betreut.

Die hier vorliegende Promotionsarbeit basiert sich auf den Daten von der Studie und erforscht speziell die Insulinwirkung in der Peripherie.

Die klinischen Untersuchungen der Probanden (Versuche) sowie Aufklärungsgespräche und Blutentnahmen wurden nach Einarbeitung durch Herrn Prof. Dr. Andreas Fritsche und Frau Dr. Caroline Ketterer von mir durchgeführt.

Die Probandendaten wurden zusammen mit Frau Dr. C. Ketterer von mir dokumentiert.

Ich führte nach Einarbeitung von ärztlichen Kollegen und wissenschaftlichen Mitarbeitern der Medizinischen Klinik IV und des Zentrallabors (Dr. Ketterer, Ellen Kollmar, Anna Bury, Verena Schumacher) die Probenverarbeitung und Bestimmung der Laborparameter durch.

Die Probandendaten wurden mir am Ende der Studie von Frau Dr. C. Ketterer zur Verfügung gestellt.

Die statistische Auswertung wurde nach Anleitung durch Frau Dr. C. Ketterer von mir durchgeführt.

Herr Prof. Dr. Andreas Fritsche hat die Arbeit betreut und die vorläufige Endfassung des Manuskripts korrigiert. Frau Prof. Dr. Monika Kellerer (Ärztliche

Direktorin des Zentrums für Innere Medizin I des Marienhospitals Stuttgart) hat die vorläufige Endfassung des Manuskripts korrigiert.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Stuttgart, den 21.04.2015

Alla Shakirova

8 Anhang

8.1 Danksagung.

An erster Stelle möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Andreas Fritsche für das Zustandekommen dieser Arbeit, für Engagement und viel Geduld bei der Betreuung dieser Arbeit herzlich bedanken.

Frau Prof. Dr. med. Monika Kellerer danke ich sehr für die Möglichkeit, diese Arbeit schreiben zu können, und dafür, dass sie an mich geglaubt hat.

Meiner Betreuerin Frau Dr. med. Caroline Ketterer danke ich für die außerordentliche Hilfsbereitschaft und gute Ratschläge beim Schreiben dieser Arbeit.

Bei meiner Freundin Franziska bedanke ich mich für die Hilfe und Unterstützung.

Meiner Familie und meinen Eltern danke ich ganz besonders für die moralische Unterstützung und dafür, dass sie immer für mich da waren.

8.2 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Alla Shakirova (geb. Afanassieva)
Geburtsdatum: 16. Oktober 1976
Geburtsort: Ufa, Russland
Staatsangehörigkeit: Russische Föderation
Arbeits- und Aufenthaltserlaubnis: Niederlassungserlaubnis (unbefristet)
Familienstand: verheiratet, zwei Kinder

Studium und Schule

1982 - 1993 Mittelschule Nr 60, Ufa, Russland; Abschlussnote „Sehr gut“
1993 - 1999 Baschkirische Staatliche Medizinische Universität, Ufa, Russland, Fachgebiet „Humanmedizin“; Diplom mit Auszeichnung
24.06.1999 Qualifizierungsprüfung im Gebiet „Heilwesen/Humanmedizin“
1999 - 2000 Praktisches Jahr: Krankenhaus Nr 14, Ufa, Abteilung für Innere Medizin; Ärztin im Praktikum
27.06.2000 Qualifizierungsprüfung im Fachgebiet „Innere Medizin“, Ufa
12.09.2007 Kenntnisprüfung zur Ausübung des ärztlichen Berufs in Deutschland, Universitätsklinikum Mannheim
25.02.2014 Prüfung zum Erwerb der Qualifikation „Notfallmedizin“
25.06.2014 Facharztprüfung im Gebiet „Innere Medizin“

Praktische Tätigkeiten

07 - 09.2003 Poliklinik Nr 1 des Krankenhauses Nr 13, Ufa, Abteilung für Innere Medizin; Ärztin
01.2007 - 05.2008 Marienhospital Stuttgart, Zentrum für Innere Medizin I, Klinik für Diabetologie, Endokrinologie, Internistische Intensivmedizin und Gefäßmedizin; Gastärztin
05.2008 - 06.2014 Marienhospital Stuttgart, Zentrum für Innere Medizin I, Klinik für Diabetologie, Endokrinologie, Internistische Intensivmedizin und Gefäßmedizin, Assistenzärztin in Weiterbildung für Innere Medizin
Seit 01.2010 Promotion an der Universität Tübingen
Seit 07.2014 Marienhospital Stuttgart, Zentrum für Innere Medizin I,

Klinik für Diabetologie, Endokrinologie, Internistische Intensivmedizin und Gefäßmedizin,
Ärztin in Weiterbildung Schwerpunkt Kardiologie

Fortbildung

02.2000	Seminar „Klinik, Diagnostik und Behandlung arterieller Hypertonie und ihrer zerebralen Komplikationen“, Ufa
01. - 07.2002	Intensivkurs „Deutsch als Fremdsprache“ bis Mittelstufe I an der Benedikt Schule, Köln
01. - 07.2006	Intensivkurs „Deutsch als Fremdsprache“ Mittelstufe II, Oberstufe beim Institut für Auslandsbeziehungen (ifa), Stuttgart
07.2006 - 03.2007	Seminar „Qualifizierung für Klinik und Praxis“ beim mibeg-Institut für die berufliche Weiterbildung, Tübingen
05.2011	Kurs „Einführungskurs Intensivmedizin“, Arbeitsgemeinschaft Intensivmedizin e. V., Arnsberg
02.2013	Kurs „Fachkunde Rettungsdienst“, Arbeitsgemeinschaft Intensivmedizin e. V., Arnsberg

Sprachkenntnisse

Deutsch	Fließend (Zertifikat „Deutsch als Fremdsprache“ mit der Note „Sehr gut“)
Englisch	Gut (Zertifikat „Every-Day and Medical Conversational English“ mit der Note „Sehr gut“)
Russisch	Muttersprache

Auslandsaufenthalt

08.1997	Teilnahme am Studentenaustausch von IFMSA (the International Federation of Medical Students Associations); St. João Hospital, Porto, Portugal
08.1998	Teilnahme am Studentenaustausch von IFMSA (the International Federation of Medical Students Associations); St. Antonio Hospital, Porto, Portugal

Sonstiges

09.2000	Einreise nach Deutschland
08.2000 - 07.2003	Erziehungsurlaub (erstes Kind)
09.2003 - 2005	Erziehungsurlaub (zweites Kind)