

**Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen  
Abteilung Innere Medizin IV  
Ärztlicher Direktor : Professor Dr. H.-U. Häring**

**Einfluss einer kurzfristigen fettreichen  
beziehungsweise einer kohlenhydratreichen Diät auf  
die Insulinsensitivität und die intramyozellulären  
Lipiddepots bei gesunden Personen mit  
Insulinresistenz**

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

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

**vorgelegt von  
Tim Felix zur Nieden  
aus Stuttgart**

**2005**

<b>Dekan:</b>	<b>Professor Dr. C. D. Claussen</b>
<b>1. Berichterstatter:</b>	<b>Privatdozent Dr. S. Jacob</b>
<b>2. Berichterstatter:</b>	<b>Professor Dr. W. März</b>

## Meiner Familie

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>1</b>
<b>1.1</b>	<b>BEDEUTUNG DER ERKRANKUNG</b>	<b>1</b>
1.1.1	EPIDEMIOLOGIE DES DIABETES MELLITUS	1
1.1.2	SPÄTFOLGEN	1
1.1.3	GESUNDHEITSÖKONOMISCHE AUSSICHTEN	2
<b>1.2</b>	<b>KRANKHEITSBILD</b>	<b>2</b>
<b>1.3</b>	<b>ROLLE DER INSULINRESISTENZ IN DER PATHOGENESE DES DIABETES MELLITUS</b>	<b>3</b>
1.3.1	INSULINRESISTENZ ALS ERSTE MESSBARE VERÄNDERUNG	3
1.3.2	RISIKOFAKTOREN ZUR ENTWICKLUNG EINER INSULINRESISTENZ	5
1.3.3	BEDEUTUNG DER FREIEN FETTSÄUREN	6
1.3.4	MOLEKULARE MECHANISMEN DER FETTSÄURE-INDUZIERTEN INSULINRESISTENZ	7
1.3.5	BEDEUTUNG DER NAHRUNGSFETTE FÜR DIE PATHOGENESE DER INSULINRESISTENZ	9
1.3.6	BEDEUTUNG DER KOHLENHYDRATE IN DER PATHOGENESE DER INSULINRESISTENZ	10
<b>1.4</b>	<b>INTRAMUSKULÄRE LIPIDDEPOTS (IMCLs)</b>	<b>11</b>
1.4.1	ROLLE DER IMCLs IN DER ENTWICKLUNG DER INSULINRESISTENZ	11
1.4.2	REGULATION DER INTRAMYOZELLULÄREN LIPIDDEPOTS	14
1.4.3	BEDEUTUNG DER NAHRUNGSFETTE FÜR DIE REGULATION DER IMCLs	14
1.4.4	EINFLUSS KOHLENHYDRATREICHER KOST AUF DIE IMCLs	15
<b>1.5</b>	<b>ZIELE DER ARBEIT</b>	<b>17</b>
<b>2</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>18</b>
<b>2.1</b>	<b>STUDIENDESIGN</b>	<b>18</b>
2.1.1	PROBANDENCHARAKTERISIERUNG	18
2.1.2	ETHIKKOMMISSION	19
2.1.3	ZEITPLAN UND MESSPROTOKOLL	19
2.1.4	ERNÄHRUNGSPLAN	20
2.1.5	ABLAUF UNTERSUCHUNGSTAG	23
<b>2.2</b>	<b>UNTERSUCHUNGEN</b>	<b>23</b>
2.2.1	IMCL-BESTIMMUNG	23
2.2.1.1	<sup>1</sup> H-MR-Spektroskopie	23
2.2.1.2	Untersuchungsablauf	24
2.2.1.3	Auswertung der Spektren	25
2.2.2	LEAN- BODY- MASS (LBM)	27
2.2.3	EUGLYKÄMISCH-HYPERINSULINÄMISCHER GLUKOSE-CLAMP	27
2.2.4	LABORUNTERSUCHUNGEN	30
<b>2.3</b>	<b>STATISTISCHE VERFAHREN</b>	<b>30</b>

<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>31</b>
<b>3.1</b>	<b>CHARAKTERISIERUNG DER PROBANDEN</b>	<b>31</b>
3.1.1	ANTHROPOMETRISCHE DATEN	31
3.1.2	METABOLISCHE CHARAKTERISTIKA DER STUDIENPOPULATION	32
<b>3.2</b>	<b>ASSOZIATION VON IMCL UND INSULINSENSITIVITÄT</b>	<b>36</b>
<b>3.3</b>	<b>VERÄNDERUNGEN DER SERUMPARAMETER NACH INTERVENTION DURCH DIÄT</b>	<b>37</b>
3.3.1	INSULINRESISTENTE PROBANDEN	37
3.3.1.1	Veränderungen der Serumparameter nach Intervention durch Diät	37
3.3.1.2	Vergleich der Veränderung der Serumparameter zwischen fettreicher und kohlenhydratreicher Kost	41
3.3.2	INSULINSENSIBLE PROBANDEN	45
3.3.2.1	Veränderungen der Serumparameter nach Intervention durch Diät	45
3.3.2.2	Vergleich der Veränderung der Serumparameter zwischen fettreicher und kohlenhydratreicher Kost	49
3.3.3	VERGLEICH DER VERÄNDERUNGEN NACH INTERVENTION DURCH DIÄT ZWISCHEN INSULINSENSIBLEN UND INSULINRESISTENTEN PROBANDEN	53
3.3.4	IMCL	61
3.3.4.1	Veränderungen des IMCL-Gehaltes nach Intervention durch Diät	61
3.3.4.2	Vergleich der IMCL-Veränderungen zwischen fettreicher und kohlenhydratreicher Kost	62
3.3.4.3	Vergleich der IMCL-Veränderungen zwischen insulinensiblen und insulinresistenten Probanden	64
<b>4</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>66</b>
<b>4.1</b>	<b>ASSOZIATION DES IMCL-GEHALTES MIT DER INSULINSENSITIVITÄT</b>	<b>68</b>
<b>4.2</b>	<b>EINFLUß KURZFRISTIGER INTERVENTION DURCH DIÄT AUF DIE INSULINSENSITIVITÄT UND DIE IMCLS INSULINRESISTENTER PROBANDEN</b>	<b>68</b>
4.2.1	EINFLUß FETTREICHER KOST AUF DIE INSULINSENSITIVITÄT INSULINRESISTENTER PROBANDEN	68
4.2.2	EINFLUß KOHLENHYDRATREICHER KOST AUF DIE INSULINSENSITIVITÄT INSULINRESISTENTER PROBANDEN	70
4.2.3	ERNÄHRUNGSUMSTELLUNG UND INSULINSENSITIVITÄT - WEITERE EINFLUßFAKTOREN	70
4.2.4	EINFLUß FETTREICHER KOST AUF DIE IMCLS INSULINRESISTENTER PROBANDEN	72
4.2.5	EINFLUß KOHLENHYDRATREICHER KOST AUF DIE IMCLS INSULINRESISTENTER PROBANDEN	73
4.2.6	ERNÄHRUNGSUMSTELLUNG UND IMCLS – WEITERE EINFLUßFAKTOREN	73
<b>4.3</b>	<b>VERGLEICH DER VERÄNDERUNGEN ZWISCHEN FETTREICHER UND KOHLENHYDRATREICHER KOST BEI INSULINRESISTENTEN PROBANDEN</b>	<b>74</b>

4.3.1	VERÄNDERUNGEN DER INSULINSENSITIVITÄT IM VERGLEICH ZWISCHEN FETTREICHER UND KOHLENHYDRATREICHER KOST .....	74
4.3.2	VERÄNDERUNGEN DER IMCLS IM VERGLEICH ZWISCHEN FETTREICHER UND KOHLENHYDRATREICHER KOST .....	75
4.3.3	BEDEUTUNG EINER ERNÄHRUNGSUMSTELLUNG VON FETTREICHER AUF KOHLENHYDRATREICHE KOST .....	75
<b>4.4</b>	<b>VERGLEICH DER VERÄNDERUNGEN ZWISCHEN INSULINRESISTENTEN UND INSULINSENSIBLEN PROBANDEN .....</b>	<b>77</b>
4.4.1	VERGLEICH DER ANTHROPOMETRISCHEN UND BASALEN METABOLISCHEN GRÖßEN IN DEN BEIDEN GRUPPEN .....	77
4.4.2	VERÄNDERUNGEN DER INSULINSENSITIVITÄT UND DER IMCLS IM VERGLEICH ZWISCHEN INSULINSENSIBLEN UND INSULINRESISTENTEN .....	77
<b>4.5</b>	<b>EINFLUß EINER KURZFRISTIGEN INTERVENTION DURCH DIÄT AUF DIE INSULINSPIEGEL NÜCHTERN UND WÄHREND DES GLUKOSE-CLAMPS.....</b>	<b>79</b>
<b>4.6</b>	<b>EINFLUß EINER KURZFRISTIGEN INTERVENTION DURCH DIÄT AUF DIE PARAMETER DES LIPIDSTOFFWECHSELS .....</b>	<b>80</b>
<b>4.7</b>	<b>SCHLUßFOLGERUNGEN .....</b>	<b>81</b>
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>84</b>
<b>6</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>86</b>
<b>7</b>	<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>99</b>
<b>8</b>	<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>100</b>
<b>9</b>	<b>LEBENS LAUF .....</b>	<b>101</b>

# **1 Einleitung**

## **1.1 Bedeutung der Erkrankung**

### **1.1.1 Epidemiologie des Diabetes mellitus**

Diabetes mellitus als chronische Stoffwechselerkrankung stellt westliche Industrienationen wie Deutschland seit einigen Jahren vor eine medizinische und gesundheitsökonomische Herausforderung. Seit 1950 hat sich die Zahl der Erkrankten in Deutschland auf das zwanzigfache erhöht, so daß 1998 mit 4,6 % der Bevölkerung etwa 3,7 Mio. Menschen an Diabetes mellitus erkrankt waren. Zusätzlich muß von einer ebenso großen Zahl noch nicht diagnostizierter Fälle ausgegangen werden.

Die Prävalenz steigt mit dem Alter deutlich an, so daß beispielsweise in der Gruppe der 60 bis 69 – jährigen Frauen fast schon jede 5. erkrankt ist (ca. 18 %) (1).

### **1.1.2 Spätfolgen**

Morbidität und Mortalität des Diabetes mellitus werden vor allem durch dessen Spätfolgen nach langjähriger schlechter Stoffwechseleinstellung bestimmt. Neben den krankheitstypischen mikrovaskulären Folgeerkrankungen wie Nephropathie, Polyneuropathie oder Retinopathie spielen vor allem makrovaskuläre Veränderungen wie Arteriosklerose und in deren Folge Herzinfarkte und Schlaganfälle eine entscheidende Rolle. Diese verantworten bei Diabetikern auch heute noch eine deutliche Verringerung der Lebenserwartung, die je nach Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung zum Beispiel bei 20 – 30 jährigen auf bis zu 15 Jahren geschätzt wird (1). Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eines Typ 2-Diabetes mellitus, die im Durchschnitt erst 7 Jahre nach Krankheitsbeginn gestellt wird, leiden bereits

etwa 50% der Patienten an koronarer Herzerkrankung, 80% an Hypertonus, 80% an Dyslipoproteinämie und ebenfalls 80% an Übergewicht (2-7).

### **1.1.3 Gesundheitsökonomische Aussichten**

Allein die Typ 2-Diabetiker haben 1998 mit Kosten von über 16 Milliarden Euro (31,4 Mrd. DM) ca. 8 % der gesamten Gesundheitsausgaben (208 Milliarden Euro) Deutschlands verursacht (8,9). Auf die eigentliche Therapie der Erkrankung durch Diabetes-Medikationen (Insulin, orale Antidiabetika) fielen nur 7 % dieser Kosten, wohingegen stationäre Krankenhausaufenthalte vorwiegend zur Behandlung der Spätfolgen 50 % der Ausgaben verursachten (8).

Angesichts der demographischen Entwicklung in Deutschland muß für die nächsten Jahre mit einem weiteren deutlichen Anstieg der Prävalenz des Diabetes mellitus gerechnet werden. In Anbetracht der immensen Kosten für das Gesundheitsversorgungssystem Deutschlands wird der Forschung im Gebiet der Behandlung und vor allem der Prävention des Diabetes in Zukunft mehr denn je eine wichtige Rolle zukommen.

### **1.2 Krankheitsbild**

Diabetes mellitus tritt vor allem in den zwei Hauptformen Typ 1 und Typ 2 auf. Unterformen wie der schwangerschaftsinduzierte Diabetes und durch Mutation eines einzelnen Gens (MODY 1, MODY 2) oder Infektionen hervorgerufene Formen machen nur einen kleinen Anteil der Diabetiker in Deutschland aus. Dem Typ 1-Diabetes mellitus (juveniler Diabetes mellitus), an dem 5 – 7 % der Diabetiker erkrankt sind, liegt eine autoimmunologische Zerstörung der  $\beta$ -Zellen des Pankreas mit resultierendem absoluten Insulinmangel zugrunde. Mit 93 – 95 % leiden die meisten Diabetiker an einem Typ 2-Diabetes mellitus ("Altersdiabetes") (1).

Gemeinsames Hauptsymptom aller Formen des Diabetes mellitus ist die Hyperglykämie, die sich aus verschiedenen Ursachen einstellt. Beim Diabetes

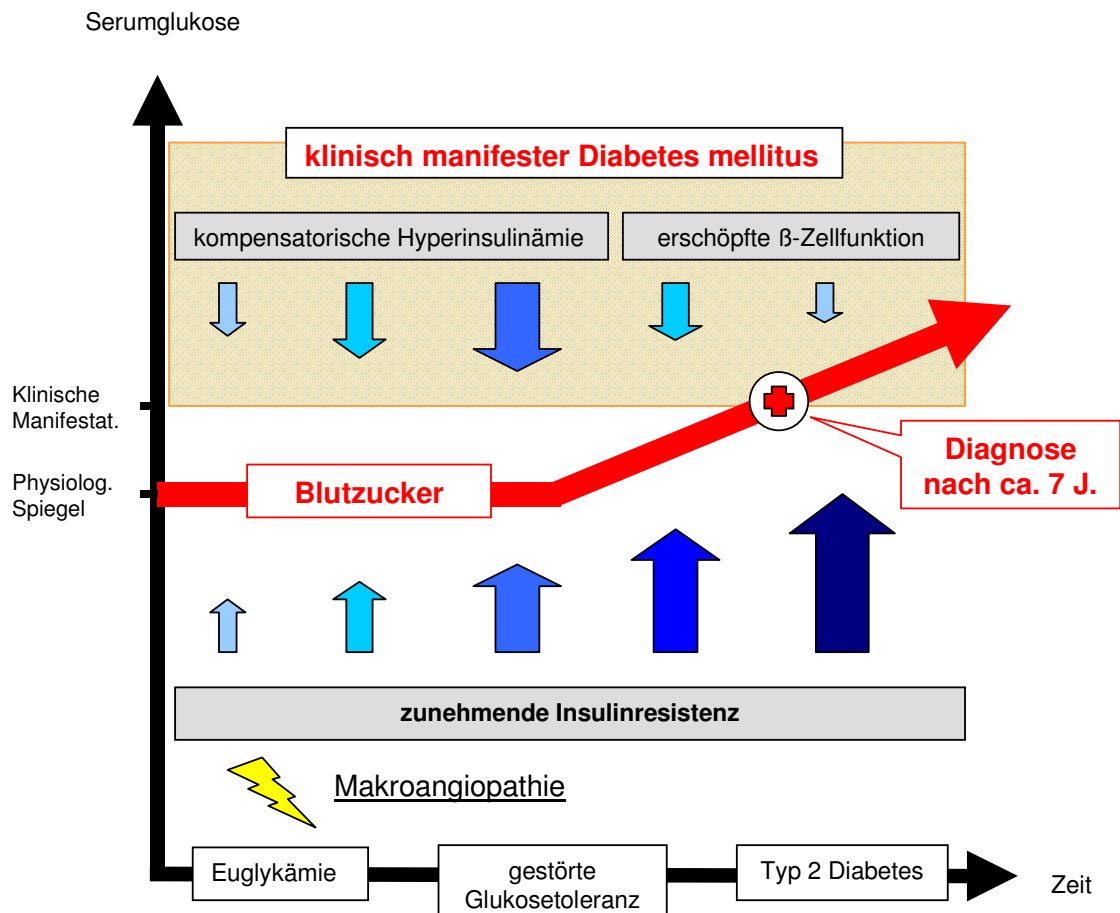


mellitus Typ 2 resultiert diese metabolische Störung zum einem aus der eingeschränkten Insulinsekretion der pankreatischen  $\beta$ -Zellen und zum anderen aus der herabgesetzten Insulinwirkung an den Erfolgsorganen wie Muskel- und Fettzellen (Insulinresistenz). Insulin verliert dabei seine Fähigkeit, am Zielgewebe Muskel die Glukoseaufnahme und Speicherung als Glykogen zu fördern sowie die Lipolyse zu hemmen (10).

### **1.3 Rolle der Insulinresistenz in der Pathogenese des Diabetes mellitus**

#### **1.3.1 Insulinresistenz als erste meßbare Veränderung**

Insulinresistenz kann als erste Veränderung schon bei jungen normoglykämischen Nachkommen von Typ 2-Diabetikern mit erhöhtem Erkrankungsrisiko mit der Glukose-Clamp-Technik nachgewiesen werden, obwohl die Glukosetoleranz noch im Normbereich liegen kann (10,11). Diese Beobachtung erklärt man sich durch die im Anfangsstadium der Stoffwechselstörung reaktiv erhöhte Insulinsekretion der pankreatischen  $\beta$ -Zellen, um die schlechte Insulinwirkung zu kompensieren (4,12-14).



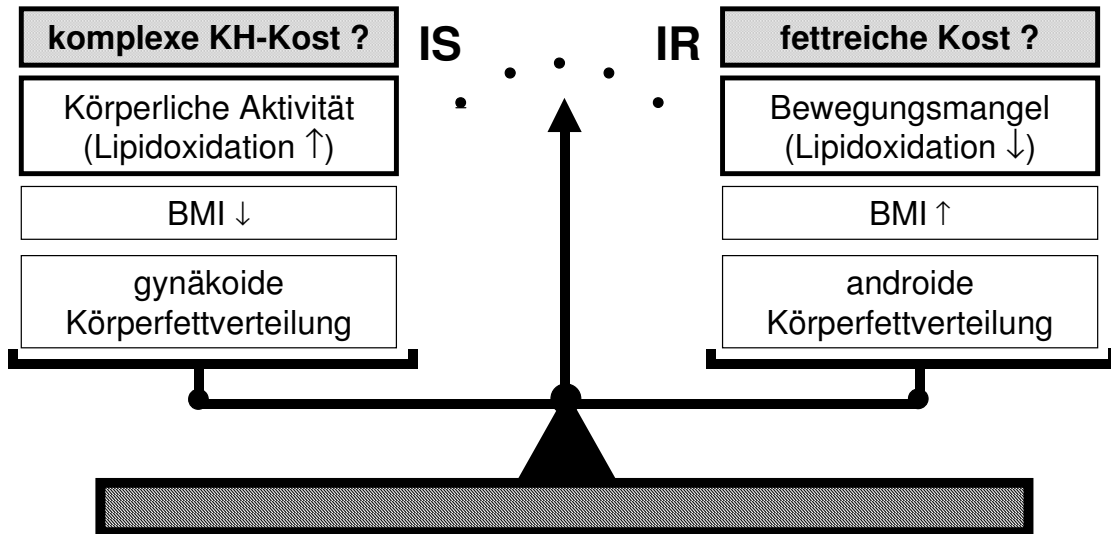
**Abbildung 1:** typischer Blutzuckerverlauf in der Entwicklung des Typ 2-Diabetes mellitus. Initial kann die zunehmende Insulinresistenz durch gesteigerte Insulinsekretion kompensiert werden. Die nachlassende  $\beta$ -Zellfunktion führt nach wenigen Jahren zur klinisch manifesten Blutzuckerentgleisung, die Diagnosestellung folgt durchschnittlich 7 Jahre nach Krankheitsbeginn. Makroangiopathische Schäden sind zu diesem Zeitpunkt meist bereits vorhanden.

Auffällig häufig findet man Insulinresistenz auch bei normoglykämischen Patienten mit Erkrankungen aus dem Bereich der Fettstoffwechselstörungen wie Adipositas, Dyslipoproteinämie oder bei Patienten mit arterieller Hypertonie (3,15). In Folge dieser beobachteten Assoziation von Glukose- und

Fettstoffwechselstörungen wurde zum Verständnis der Pathogenese des Typ 2-Diabetes mellitus das Interesse zunehmend auch auf den Fettmetabolismus ausgedehnt (16).

### **1.3.2 Risikofaktoren zur Entwicklung einer Insulinresistenz**

Die Hauptrolle in der Entwicklung einer Insulinresistenz spielt eine genetische Prädisposition (4,11,17), darüber hinaus konnten in den letzten Jahren verschiedene epidemiologische Studien zusätzliche Risikofaktoren zur Entwicklung einer Insulinresistenz identifizieren, darunter Gewichtszunahme (18), mangelnde körperliche Aktivität (19,20), fettreiche gegenüber faserreiche Ernährungsgewohnheiten (21-23), Nikotin (24) und Körperfettverteilung (13,25-27). Letztere, ausgedrückt als Waist-to-Hip-Ratio (WHR) oder Hüfte-Taillen-Umfang, wird vor allem bei der androgenen viszeralen Verteilung (Taillenumfang > Hüftumfang) in einer deutlich höheren Assoziation mit Insulinresistenz beobachtet als bei der gynäkoiden subkutanen Verteilung (Taillenumfang < Hüftumfang) (15,28).



**Abbildung 2:** Wichtige Einflußgrößen auf die Insulinsensitivität. In dieser Modellvorstellung spielen die Faktoren eine entscheidende Rolle bei der Gleichgewichtseinstellung in Richtung insulinsensibel (IS) oder insulinresistent (IR).

### 1.3.3 Bedeutung der freien Fettsäuren

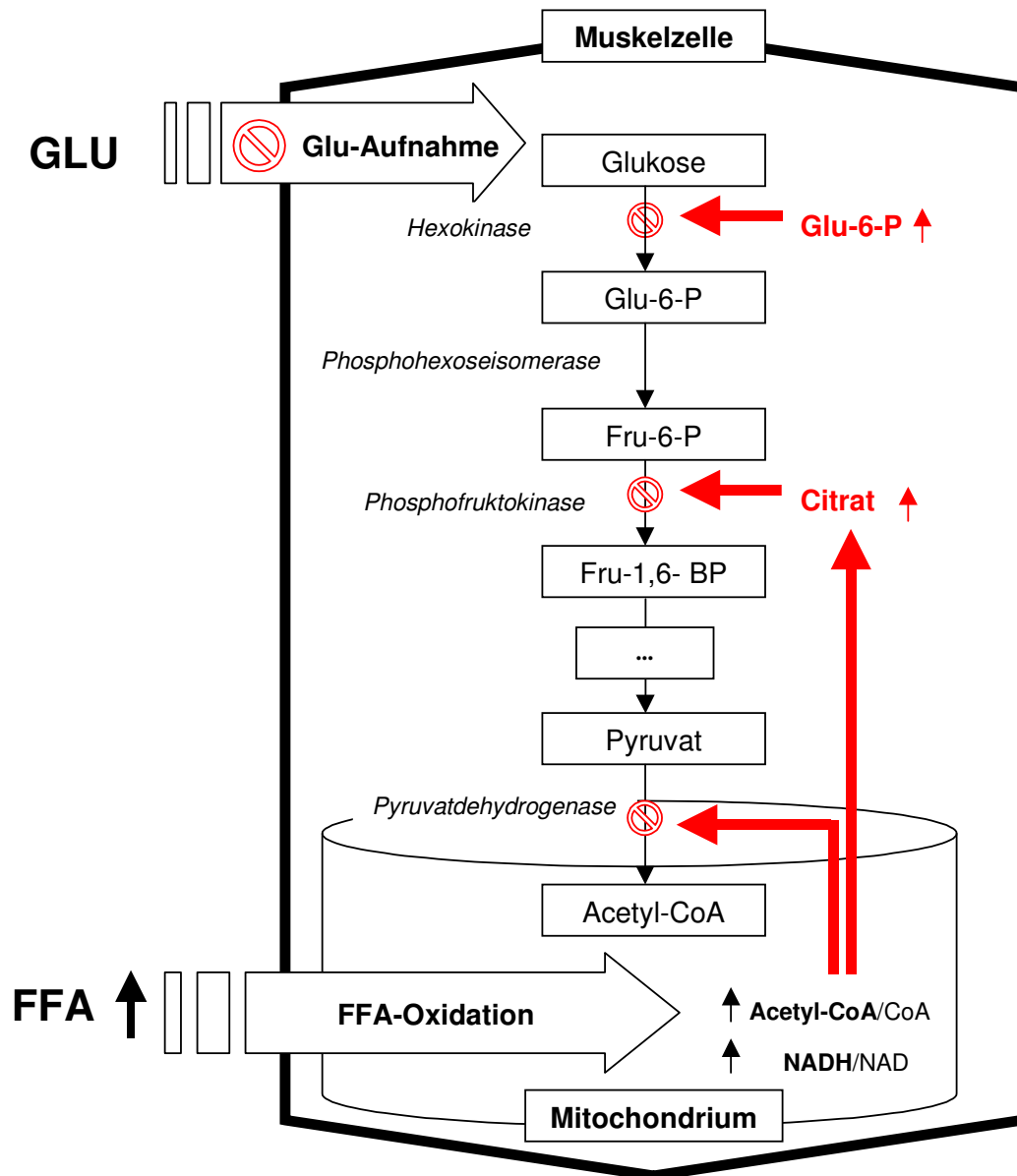
Neben der Insulinresistenz des Muskelgewebes scheint ein vermindertes Ansprechen auf Insulin auch an Fettgewebszellen eine entscheidende Rolle zu spielen. Das Fettgewebe spricht weniger empfindlich auf die insulinvermittelte Suppression der Lipolyse an, in dessen Folge die systemischen Spiegel der freien Fettsäuren ansteigen (29,30).

Diese Theorie bekräftigen erhöhte Spiegel freier Fettsäuren (FFA), die im Nüchternblut von Typ 2-Diabetikern und auch deren Nachkommen gefunden werden (17,31). In diesen Fällen besteht eine negative Korrelation zwischen der Konzentration von freien Fettsäuren und der Insulinsensitivität der Probanden (32). Auch epidemiologische Studien konnten diesen Zusammenhang aufzeigen und identifizierten einen erhöhten Spiegel freier Fettsäuren als Risikofaktor für die Entwicklung eines Typ 2-Diabetes (33,34). Ein Überangebot

freier Fettsäuren hat vor allem für den muskulären Glukosestoffwechsel Konsequenzen. Wie in experimentellen Studien durch mehrstündige Infusion von Intralipid und Heparin gezeigt wurde, reduzieren suprphysiologisch erhöhte freie Fettsäuren signifikant die muskuläre Insulinsensitivität gesunder Probanden (35-41).

### **1.3.4 Molekulare Mechanismen der Fettsäure-induzierten Insulinresistenz**

Die molekularen Mechanismen, durch die erhöhte Spiegel freier Fettsäuren im Muskel letztendlich die Insulinsensitivität vermindern, sind bis heute nicht restlos aufgeklärt. Die Theorie des "Glucose-Fatty Acid-Cycle" geht davon aus, daß erhöht vorliegende FFAs mit Glukose als Substrat zur Energiegewinnung konkurrieren (Substrat-Kompetition). Dieser Mechanismus ist heute auch als "Randle-Mechanismus" bekannt, denn die Gruppe um Randle et al. konnte schon 1963 die vermehrte Lipidoxidation zu Lasten der Glukoseoxidation durch Veränderungen auf verschiedenen Ebenen der Substratoxidation zeigen. In der Muskelzelle führt die gesteigerte Oxidation von FFAs über ein erhöhtes Verhältnis von Acetyl-CoA zu CoA und NADH zu NAD durch Phosphorylierung zur Hemmung verschiedener Enzyme der Glykolyse (Pyruvatdehydrogenase, Phosphofruktokinase und Hexokinase). Dies resultiert in einer Kumulation von Glukose in der Muskelzelle und konsekutiv zu einer verminderten Glukoseaufnahme über die Zellmembran (siehe Abbildung 3) (42,43).



**Abbildung 3:** Randle-Mechanismus: Freie Fettsäuren (FFA) werden ins Zytosol der Muskelzelle aufgenommen und gelangen durch Kopplung an L-Carnitin ins Mitochondrium, wo sie oxidiert werden. Hohe Konzentrationen FFAs erhöhen das Verhältnis von Acetyl-CoA zu CoA sowie von NADH zu NAD in dessen Folge die Pyruvatdehydrogenase gehemmt wird und der Citratspiegel steigt. Dies wiederum führt zu einer Hemmung der Phosphofruktokinase, wodurch der Spiegel des Glukose-6-Phosphat (Glu-6-P) ansteigt. Dadurch wird letztendlich durch kompetitive Hemmung der Hexokinase der Abbau und konsequent auch die Aufnahme von Glukose (Glu) in die Zelle gebremst.

Weiterführende Studien haben in den letzten Jahren Zweifel hervorgerufen, daß der Randle-Mechanismus im Sinne einer Substratkompetition alleine für die Abnahme der Glukoseaufnahme durch hohe Spiegel freier Fettsäuren verantwortlich sein kann (38-40). Als weiterer wichtiger Faktor wird ein Defekt in der Insulinrezeptor-Signalkaskade auf Post-Rezeptorebene angenommen, in dessen Folge der Transport von Glukose über die Muskelzellmembran gestört ist (44-48). In diesem Zusammenhang wurde gezeigt, daß hohe Spiegel freier Fettsäuren im Zytosol der Muskelzellen die Proteinkinase C aktivieren. Diese wiederum hemmt die Tyrosinkinaseaktivität des Insulinrezeptors, wodurch über Zwischenstufen die Aktivität der Phosphatidylinositol 3-Kinase (PI-3-Kinase) herabgesetzt wird. Als Schlüsselenzym für die Translokation des Glut-4-Transporters in die Zellmembran wirkt sich eine Inhibition dieser PI-3-Kinase schließlich als Inhibition der über den Glut-4-Transporter katalysierten Glukoseaufnahme in die Zelle aus (44,45,49).

### **1.3.5 Bedeutung der Nahrungsfette für die Pathogenese der Insulinresistenz**

Aus Studien an Ratten mit radioaktiv markierten Fettsäuren ist bekannt, daß der größte Teil der Nahrungsfette innerhalb der ersten Stunden vor allem im Muskel und in der Leber als Triglyceride gespeichert wird und erst im Laufe von Tagen ins Fettgewebe umverteilt wird (50). Bei fettreicher Kost wird vor allem der Einfluß intrazellulärer freier Fettsäuren auf den Stoffwechsel der Muskulatur für die Abnahme der Insulinsensitivität verantwortlich gemacht. Wie an chronisch fettreich ernährten Ratten gezeigt wurde, ließen sich die hohen Spiegel der FFAs durch Insulin zwar im Systemkreislauf supprimieren, deren Verfügbarkeit im Skelettmuskel war davon jedoch nicht vermindert (51). In experimentellen Studien konnten verschiedene Arbeitsgruppen im Tierversuch die Insulinsensitivität durch fettreiche Diät signifikant verschlechtern (51-54). Experimentelle Diätinterventionen an Menschen zur Untersuchung des Einflusses fettreicher Ernährung auf die Insulinsensitivität finden sich in der Literatur nur wenige. Retrospektive Ernährungsanamnese in Verbindung mit

einem oralen Glukose-Toleranztest verdeutlichte eine Korrelation von erhöhter Fettaufnahme mit abnehmender Insulinsensitivität (55). Eine dreimonatige Diät mit vorwiegend gesättigten Fettsäuren verschlechterte die Insulinsensitivität gesunder Probanden signifikant (56). In einer vorangegangenen Studie unserer Arbeitsgruppe konnten Bachmann et al. auch kurzfristig durch dreitägige fettreiche Ernährung an gesunden Probanden eine signifikante Abnahme der Insulinsensitivität induzieren (35).

### **1.3.6 Bedeutung der Kohlenhydrate in der Pathogenese der Insulinresistenz**

Der Einfluß von Kohlenhydraten auf die Insulinsensitivität beim Menschen wird in der Literatur uneinheitlich beschrieben (57-59), da er maßgeblich von der Komplexität der aufgenommenen Kohlenhydrate abzuhängen scheint. Dabei unterscheidet man einfache Kohlenhydrate (hoher glykämischer Index) von komplexen Kohlenhydraten (niedriger glykämischer Index). Die Höhe des glykämischen Index beschreibt die Fähigkeit der Kohlenhydrate, den Blutzucker und im Folgenden auch den Insulinspiegel nach oraler Aufnahme zu steigern. In Tierversuchen konnte bei Ratten durch Infusion einfacher Zucker eine Abnahme der Insulinsensitivität induziert werden (60-62). Die Arbeit von Houdali et al. gab Hinweise darauf, daß eine mehrtägige intravenöse Überladung mit Glukose bei Ratten zu einer Induktion des Fettstoffwechsel-enzym  $\Delta 9$ -Desaturase führte (63). Dies führte zu einer relativen Zunahme vor allem der einfach ungesättigten Fettsäuren Palmitoleinsäure und Ölsäure im Gegensatz zu einer relativen Abnahme mehrfach ungesättigter Fettsäuren im Muskel. Diese Beobachtungen sind möglicherweise verantwortlich für die in verschiedenen Tierstudien beobachtete Abnahme der Insulinsensitivität (63,64). In einer retrospektiven Kohortenstudie mit 40000 Menschen wurden durch einen Fragebogen zur Ernährung einfache Zucker mit hohem glykämischen Index als Risikofaktor zur Entwicklung eines Diabetes mellitus identifiziert (65). Diätintervention an Menschen mit komplexen Kohlenhydraten führten dagegen



in 4 Wochen zu einer signifikanten Verbesserung des Insulinsensitivitäts-Index bei gesunden insulinsensiblen Probanden (66,67).

### **1.4 Intramuskuläre Lipiddepots (IMCLs)**

#### **1.4.1 Rolle der IMCLs in der Entwicklung der Insulinresistenz**

Schon vor 15 Jahren fiel bei Untersuchungen an diabetischen Patienten im Vergleich zu gesunden Normalpersonen signifikant höhere Triglyceridwerte in Biopsien aus quergestreifter Muskulatur auf. In diesen Muskelbiopsien wurde außerdem eine signifikante Erhöhung von Enzymen der Lipidsynthese gegenüber einer Erniedrigung von Enzymen der Glykolyse festgestellt (68). Informationen über diese muskulären Lipiddepots waren in vergangenen Jahren nicht nur sehr aufwendig und ausschließlich invasiv durch Muskelbiopsien gewinnbar, vielmehr waren die Ergebnisse schlecht reproduzierbar (69). Neue Methoden der fettgerichteten Bildgebung der Computertomographie sowie der Magnet-Resonanz-Tomographie erlauben inzwischen eine hochauflösende, nichtinvasive Lokalisation und Quantifizierung der Lipiddepots. Die Technik der Magnet-Resonanz-Spektroskopie ermöglicht darüber hinaus eine exakte Differenzierung von intramyozellulären Lipiden (IMCL) direkt in der Muskelzelle selbst gegenüber extramyozellulären Lipiden (EMCL) in den Septen zwischen den Muskelfasern (70-72). Während die EMCLs im Zusammenhang mit Insulinresistenz nicht verändert waren, so konnten Studien mit diesem Verfahren jedoch eine enge Assoziation zwischen dem Gehalt der IMCLs und der Insulinresistenz bei Diabetikern wie auch bei deren Nachkommen und bei gesunden Probanden ohne Familienanamnese nachweisen (35,73-78). Diese Beobachtungen legten nahe, daß zusätzlich zu den bisher bekannten subkutan und viszeral gelegenen Fettspeichern, vor allem auch ein neues, intramuskuläres Fettkompartiment Einfluß auf die muskulären Spiegel freier Fettsäuren und damit auf die Entwicklung einer Insulinresistenz hat. Die Lipolyse in der Skelettmuskulatur unterliegt einer strengen hormonellen Kontrolle und kann schon durch geringe Insulin-Konzentrationen, welche die

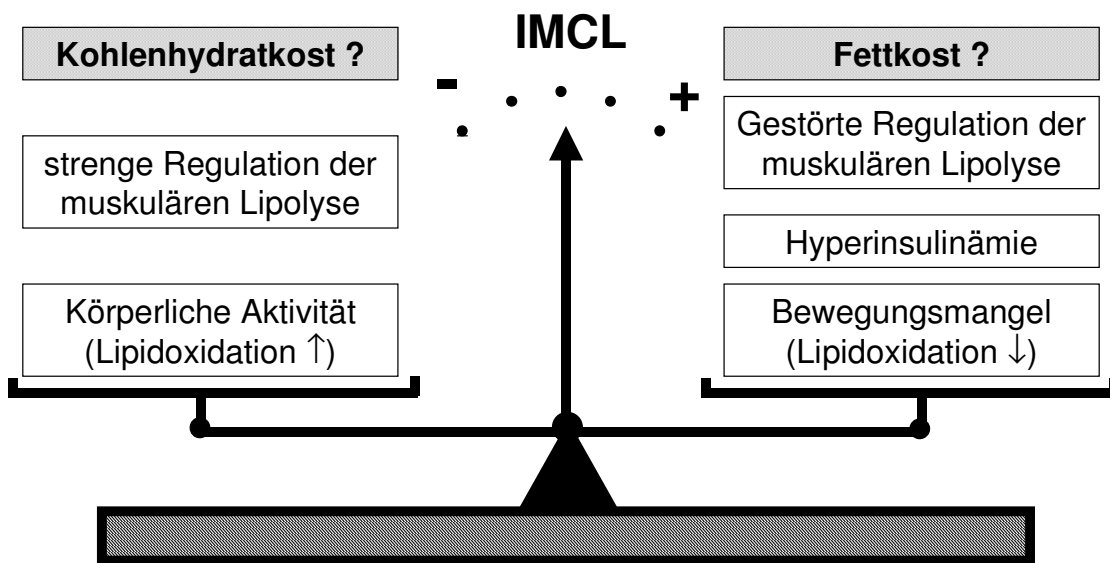
Glukoseaufnahme noch nicht wesentlich stimulieren, gedrosselt werden (79,80). Diese insulinvermittelte Antilipolyse im Skelettmuskel scheint jedoch bei direkten Nachkommen von Typ 2 Diabetikern und Probanden mit einer Insulinresistenz der Glukoseaufnahme gegenüber gesunden Normalpersonen gestört zu sein (79,81,82). Somit könnte vor allem bei erhöhten IMCL-Speichern die Insulinresistenz der Antilipolyse im Skelettmuskel eine zentrale Rolle in der Entstehung der Insulinresistenz der Glukoseaufnahme spielen. Im Falle einer Fehlregulation der insulinvermittelten Antilipolyse führt ein erhöhter Gehalt intramyozellulärer Lipide zu einem vermehrten Anfall von freien Fettsäuren in der Muskelzelle. Diese wiederum führen über bereits beschriebene Mechanismen (siehe Kapitel 1.3.4) zur Insulinresistenz der Glukoseaufnahme. Virkamäki et al. beobachteten eine signifikante Assoziation hoher IMCL-Speicher mit Defekten in der muskulären Insulin-Signal-Kaskade. Bei Probanden mit erhöhten IMCLs führte eine signifikante Hemmung der Tyrosinkinaseaktivität des Insulinrezeptors zu einer signifikant erniedrigten Aktivität der PI-3-Kinase (78).

Bis heute ist nicht klar, ob die Ursache erhöhter IMCL-Werte primär im vermehrten Aufbau oder im verminderten Verbrauch muskulärer Triglyceride zu suchen ist. Eine Ursache für muskuläre Lipidakkumulation wird in chronischer Hyperinsulinämie gesehen, die zu einer Steigerung der Aktivität lipogenetischer Enzyme im Muskel führt (68,83). Koopmans et al. beobachteten bei einer 12-stündigen Hyperinsulinämie im Glukoseclamp neben einer progressiven Abnahme der insulinvermittelten Glukoseaufnahme auch eine Zunahme der Lipogenese im Skelettmuskel (84).

Möglicherweise beruht die Anhäufung von intramuskulären Lipiden auch auf einer Störung des Lipidumsatzes, der lokal und dem Bedarf genau angepaßt in der Muskelzelle reguliert wird. So wird die Oxidation freier Fettsäuren nicht von deren Serumspiegel gesteuert, sondern wird je nach Energiebedarf von der Zelle selbst reguliert (85). Eine wichtige Rolle spielt in diesem Zusammenhang das Malonyl-CoA als endogener Inhibitor der Lipidoxidation. Körperliche Belastung führt zu einer Abnahme des Malonyl-CoA, wodurch dessen Hemmung des lipolytischen Enzyms Carnitin-Palmityl-Transferase I (CPT I)

aufgehoben wird und somit die Fettoxidation stimuliert wird (86-88). Über diesen Regelkreis führt Bewegungsmangel folglich durch erhöhte Spiegel des Malonyl-CoAs zu einer Hemmung der Fettverbrennung und somit zu einer Akkumulation muskulärer Lipide.

Die Gruppe um Dobbins et al. konnte im Tierversuch eine Lipidakkumulation sowohl durch eine fettreiche Diät als auch durch chronische Blockade der Oxidation von freien Fettsäuren im Skelettmuskel mit Etoxomir induzieren. Etoxomir hemmt, wie auch das oben beschriebene Malonyl-CoA, die CPT I. Dieser Versuch verdeutlichte, daß sowohl eine Hemmung des enzymatischen Abbaus von freien Fettsäuren wie auch die erhöhte Zufuhr durch fettreiche Diät die Insulinsensitivität in enger Assoziation mit einer muskulären Lipidakkumulation signifikant reduziert (89).



**Abbildung 4:** Verschiedene Einflußgrößen auf die Quantität und die Regulation der IMCL-Speicher.

Beobachtungen an Ausdauer-Sportlern, die trotz guter Insulinsensitivität hohe IMCL-Werte aufwiesen, scheinen in Widerspruch zu der Theorie zu stehen, daß erhöhte muskuläre Lipidspeicher Insulinresistenz verursachen. Offenbar spielt

die Fähigkeit des Muskelstoffwechsels zur Kontrolle des Auf- und Abbaus dieser Fette eine entscheidende Rolle. Eine höhere oxidative Kapazität zur Verbrennung freier Fettsäuren, wie sie bei Sportlern beobachtet wird (90), führt also trotz hoher IMCL-Speicher nicht zu einer verschlechterten Insulinsensitivität (91,92). Die Fähigkeit, die muskuläre Lipolyse streng zu kontrollieren und den Umsatz der IMCLs dem Bedarf bei körperlicher Aktivität anzupassen, hat offensichtlich große Bedeutung.

### **1.4.2 Regulation der Intramyozellulären Lipiddepots**

Offenbar lassen sich Speicherung und Umsatz muskulärer Lipide (IMCLs) nicht durch ein statisches Modell beschreiben, sie unterliegen vielmehr einer kurzfristigen Regulation. Durch Intralipid/Heparin-Infusion konnte die Arbeitsgruppe um Bachmann et al. innerhalb von Stunden von einem signifikanten Anstieg der IMCLs berichten (35,93). Körperliche Belastung im submaximalen Bereich (60 – 65 % des  $VO_2\text{max}$ ) führte im Gegensatz zu maximaler Belastung (> 80 % des  $VO_2\text{max}$ ) über eine gesteigerte Kapazität der Fettoxidation zu einer akuten Reduktion der IMCLs (94). Pharmakologische Intervention mit Insulinsensitizern konnte ebenfalls die muskulären Lipidspeicher signifikant reduzieren (95-98).

### **1.4.3 Bedeutung der Nahrungsfette für die Regulation der IMCLs**

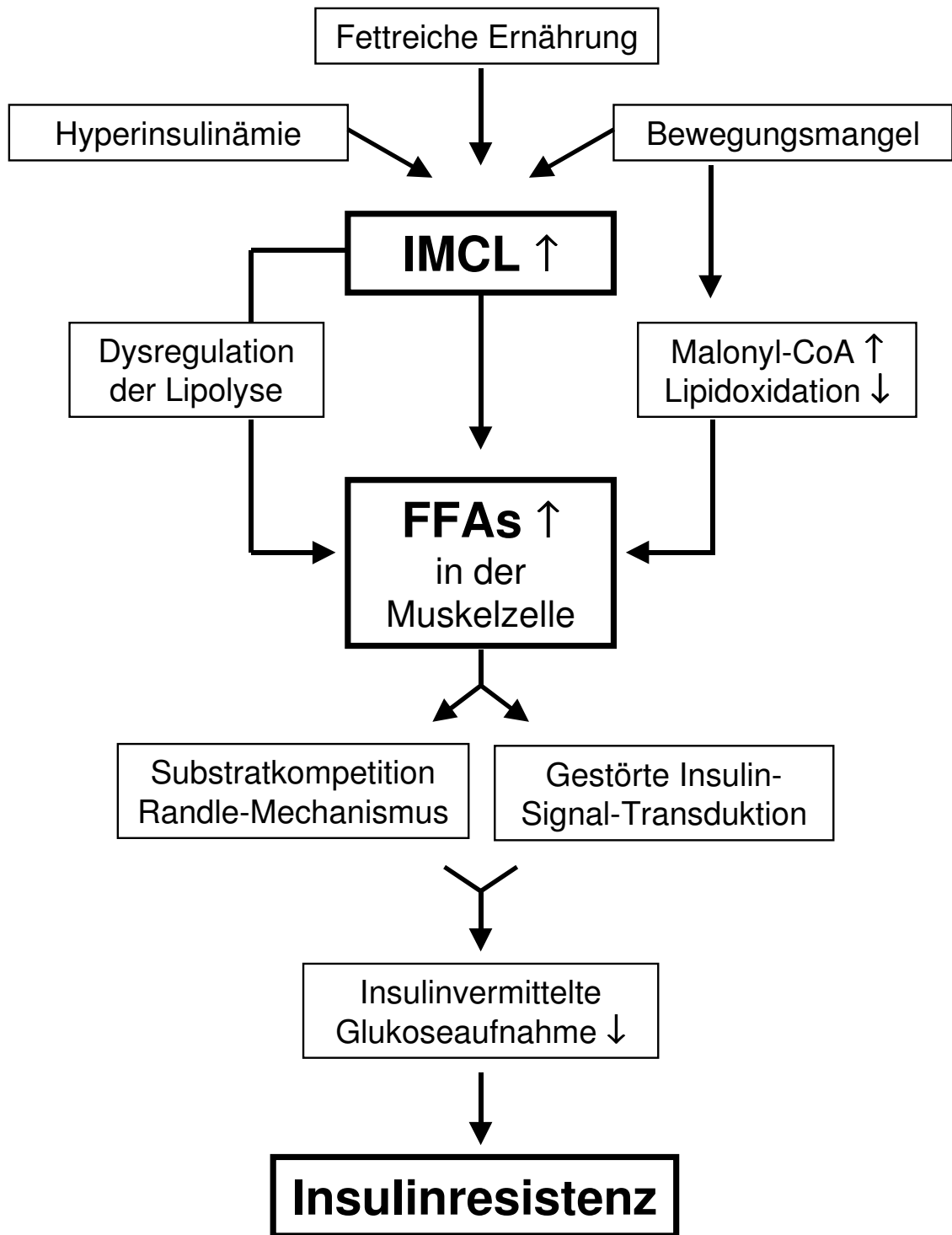
Die Skelettmuskulatur spielt eine wichtige Rolle bei der Verstoffwechslung mit der Nahrung aufgenommenen Fette. Dies verdeutlichen Untersuchungen, die radioaktiv markierte Fettsäuren in den ersten 48 Stunden nach Aufnahme zum größten Teil im Skelettmuskel lokalisieren konnten (50). Bei Ratten wurde durch fettreiche Diät eine muskuläre Lipidakkumulation in Verbindung mit Insulinresistenz innerhalb von Wochen induziert (51,52,89,99-101). Entsprechend konnte auch beim Menschen durch eine eintägige (102) beziehungsweise durch eine vierwöchige (103) fettreiche Diät im Vergleich zu

einer kohlenhydratreichen Diät ein signifikanter Anstieg der muskulären Triglyceride provoziert werden. Kiens et al. beobachteten eine erhöhte muskuläre Lipoproteinlipase-Aktivität, die durch Anpassungsvorgänge an die mehrwöchige Lipidbelastung entstanden war. Dieser Mechanismus ermöglicht eine erhöhte Kapazität zur Aufnahme und Speicherung von freien Fettsäuren und wird für die Bildung der intramuskulären Fettdepots mitverantwortlich gemacht (103). Leider wurden in diesen Studien keine MR-spektroskopischen Untersuchungen über die genaue Lokalisation, intra- oder extramyozellulär, der muskulären Triglyceride gemacht. Über den Einfluß fettreicher Ernährung auf intramyozellulär gelegene Lipide finden sich in der Literatur kaum Aussagen. Bachmann et al. beschrieben an gesunden Probanden innerhalb von drei Tagen fettreicher Diät eine signifikante Verschlechterung der Insulinsensitivität einerseits und einen signifikanten Anstieg der IMCL-Pools andererseits (35).

#### **1.4.4 Einfluß kohlenhydratreicher Kost auf die IMCLs**

Verschiedene Gruppen konnten eine Akkumulation von freien Fettsäuren in der Skelettmuskulatur von Ratten durch Infusion von Glukose induzieren (63,64,104). Bisher wurde jedoch noch nicht nachgewiesen, ob dies mit einer Vermehrung der IMCLs einhergeht.

Es finden sich nur bei Frost et al. klinische Untersuchungen zum Einfluß kohlenhydratreicher Kost auf den IMCL-Gehalt beim Menschen. Die Gruppe hatte bei gesunden Probanden eine signifikante Verbesserung der Insulinsensitivität nach vierwöchige Reduktion des glykämischen Index beobachtet, während sich keine relevante Änderung bei den IMCLs zeigte (66).



**Abbildung 5:** Bedeutung erhöhter IMCL-Pools für die Pathogenese der Insulinresistenz der Glukoseaufnahme.

## 1.5 Ziele der Arbeit

Bachmann et al. zeigten nach dreitägiger fettreicher Diät eine signifikante Zunahme der IMCLs und damit eng assoziiert eine signifikante Abnahme der Insulinsensitivität, wohingegen unter kohlenhydratreicher Kost keine relevanten Veränderungen eingetreten waren. Diese Beobachtungen wurden an gesunden Probanden gemacht (35) und werfen die Frage auf, ob dieses Phänomen auch bei bereits insulinresistenten Probanden nachzuweisen sind.

In der Annahme, daß der nahrungsbedingte Anstieg der IMCLs eine entscheidende Rolle in der Pathogenese der Insulinresistenz spielt, sollte untersucht werden, ob eine kurzfristige fettreiche Diät auch bei Probanden mit bereits bestehender Insulinresistenz sowie erhöhten IMCLs diese beiden Parameter noch weiter negativ beeinflussen kann.

Außerdem sollte untersucht werden, ob bei Insulinresistenten auch kohlenhydratreiche Diät Einfluß auf die Insulinsensitivität und die IMCL-Speicher hat und ob sich diese Veränderungen von jenen unter fettreicher Kost unterscheiden.

Folgende Fragen wurden untersucht:

1. Hat eine kurzfristige fettreiche beziehungsweise eine kohlenhydratreiche Diätphase Einfluß auf die Insulinsensitivität und die IMCLs bei bereits insulinresistenten Probanden?
2. Gibt es Unterschiede zwischen den Veränderungen der Insulinsensitivität und der IMCLs unter fettreicher Kost gegenüber jenen unter kohlenhydratreicher Kost bei insulinresistenten und insulinresistenten Probanden?
3. Unterscheiden sich die ernährungsbedingten Veränderungen in der Insulinsensitivität und den IMCLs zwischen insulinresistenten und insulinresistenten Probanden?
4. Besteht eine Assoziation zwischen dem IMCL-Gehalt und der Insulinsensitivität?

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Studiendesign

#### 2.1.1 Probandencharakterisierung

Zur Rekrutierung geeigneter freiwilliger Probanden konnte auf Teilnehmer der Tübinger-Familien-Früherkennungs-Studie (TÜFF) zurückgegriffen werden. Im Rahmen dieser Studie der endokrinologischen Abteilung der Universitätsklinik Tübingen (11,73,105,106) wurden bisher über 1000 gesunde direkte Nachkommen von Typ II-Diabetikern sowie eine große Zahl gesunder Probanden ohne Diabetes in der Familiengeschichte als Kontrollgruppe metabolisch, laborchemisch sowie anthropometrisch ausführlich charakterisiert. Dies beinhaltete neben einem 120 minütigen oralen Glukose-Toleranz-Test (oGTT) und einem euglykämisch-hyperinsulinämischen Glukose-Clamp auch die Erfassung der körperlichen Leistungsfähigkeit ( $VO_2\text{max}$ ) per Spiroergometrie, indirekte Kalorimetrie zur Erfassung des respiratorischen Quotienten, Bestimmung des Körperfettgehaltes (Body Impedanz Analyse BIA), sonographische Erfassung der Endothelfunktion (FAD) und nach spezieller Einwilligung der Probanden die DNA-Gewinnung zur Analyse genetischer Polymorphismen. Nach diesen Basisuntersuchungen, die alle Teilnehmer an mehreren Tagen durchliefen, wurden bei verschiedenen Subgruppen unter speziellen Fragestellungen weiterführende Untersuchungen wie zum Beispiel Muskelbiopsien, MR-spektroskopische intramuskuläre Fettmessungen, Bestimmung der Insulinsekretion u.a. durchgeführt. Probanden, bei denen die oben genannten Untersuchungen keinen pathologischen Befund oder Hinweis auf Vorerkrankungen gaben, konnten unter folgenden Einschlußbedingungen in die aktuelle Studie aufgenommen werden :

- Nur männliche Probanden, um Einflüsse des weiblichen Hormonzyklus auszuschließen
- Keine Einnahme von Medikamenten



- Body-Mass-Index (BMI) zwischen 19 kg/m<sup>2</sup> und 30 kg/m<sup>2</sup>, um Effekte durch Untergewicht und Adipositas zu vermeiden
- Konstante Lebensgewohnheiten (keine Umstellung der Ernährungsgewohnheiten oder der körperlichen Aktivität in den letzten drei Monaten)

In der vorliegenden Studie wurden 30 Probanden rekrutiert. Basierend auf den Ergebnissen des hyperinsulinämisch-euglykämischen Glukose-Clamps der TÜFF-Studie wurden sie in die Gruppen "Insulinsensibel" (MCR > 7 mg/kg/min) und "Insulinresistent" (MCR < 7 mg/kg/min) eingeteilt.

### **2.1.2 Ethikkommission**

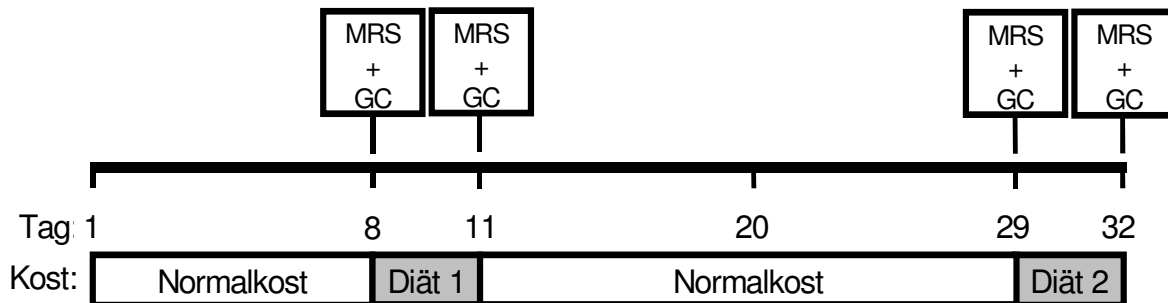
Alle Probanden wurden mündlich und schriftlich über mögliche Risiken und Komplikationen der Untersuchungen aufgeklärt und gaben schriftlich ihr Einverständnis.

Die gesamte Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Tübingen überprüft und genehmigt.

### **2.1.3 Zeitplan und Meßprotokoll**

Die Probanden durchliefen gemäß dem Meßprotokoll ein Programm festgelegter Phasen normaler und definierter diätetischer Belastung, nacheinander entweder fettreicher oder kohlenhydratreicher Kost (siehe Abbildung 6). Alle Probanden wurden angewiesen, ihre normalen Lebens- und Ernährungsgewohnheiten während der gesamten Studienzeit beizubehalten und auf exzessive körperliche Anstrengung zu verzichten. Nach einer einwöchigen Normalkost-Phase wurden die Probanden ambulant zur Durchführung des ersten Untersuchungstages in die Universitätsklinik Tübingen aufgenommen. Im Anschluß erhielten sie exakt die Lebensmittel entsprechend dem berechneten ersten Ernährungsplan (siehe Tabelle 1), an den sie sich für

die folgenden drei Tage halten mußten. Nach dieser dreitägigen ersten Diätphase wurden die Probanden wiederum zur Durchführung des zweiten Untersuchungstages aufgenommen. Nach einer anschließenden mehrwöchigen Auswaschphase unter Normalkost wurden die Probanden zur Durchführung des dritten Untersuchungstages aufgenommen. Hier erhielten sie anschließend wiederum die Lebensmittel entsprechend dem zweiten Ernährungsplan für die folgenden drei Tage. Abschließend wurden die Patienten zur Durchführung des vierten Untersuchungstages aufgenommen.



**Abbildung 6:** Zeitplan und Meßprotokoll.

MRS: MR-spektroskopische Untersuchung zur Bestimmung der muskulären Lipidanteile (IMCLs)

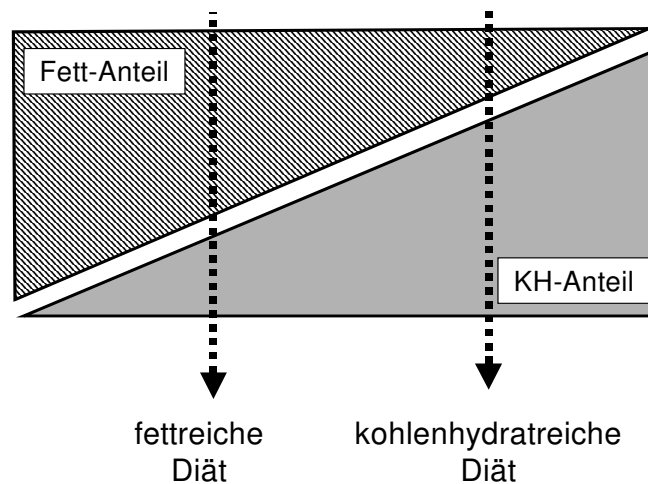
GC: Glukose-Clamp-Untersuchung zur Bestimmung der Insulinsensitivität

Diät 1, Diät 2: jeweils 3-tägige fettreiche bzw. kohlenhydratreiche Diät.

#### 2.1.4 Ernährungsplan

Ernährungsberater der endokrिनologischen Abteilung der Universität Tübingen stellten folgenden Ernährungsplan gemäß den Extremen westlicher Ernährungsgewohnheiten für jeweils drei Tage pro Diätphase zusammen. Beide Diäten bestanden aus allgemein erhältlichen Lebensmitteln wie zum Beispiel Pasta, Pizza und Hot Dogs auf der einen Seite und Gemüse, Vollkornprodukte

und Reisgerichte auf der anderen (siehe Tabelle 1). Die Probanden wurden angewiesen, während der Diätphasen keinen Alkohol zu sich zu nehmen. Für zwei Tage vor den Untersuchungstagen wurde den Probanden eine Anleitung für normale und ausgewogene Ernährung mitgegeben.



**Abbildung 7:** Zusammensetzung der beiden extremen Diätphasen.

- Fettreiche Kost:

Die Nahrungsmittel waren hochkalorisch, fettreich (55 – 60 % der gesamten Energieaufnahme, vorwiegend gesättigte Fettsäuren), kohlenhydratarm (30-35 %) und proteinarm (11-16 %). Die Gesamtenergieaufnahme betrug 2667-2934 kcal./Tag.

- Kohlenhydratreiche Kost :

Die Nahrungsmittel waren normokalorisch, kohlenhydratreich (62-64 % der gesamten Energieaufnahme) und arm an gesättigten Fettsäuren (18-23 %) mit einem Protein- und Faseranteil von 16-18 %. Dies Gesamtenergieaufnahme betrug mit 1900-2167 kcal./Tag durchschnittlich 767 kcal./Tag weniger als die der fettreichen Kost.

**Tabelle 1:** genaue Zusammensetzung der Ernährungspläne für die beiden Diätphasen. Die aufgeführten Speisen sind handelsüblich und allgemein erhältlich und wurden zu äquikalorischen Teilen auf die drei Tage verteilt.

<b>Fettreiche Kost (3 Tage)</b>	<b>Kohlenhydratreiche Kost (3 Tage)</b>
geröstete Erdnüsse (100 g)	PEMA® Vollkornbrot (720 g)
Kartoffelchips (50 g)	PFANNI® Püreesnack
Kinderschokolade® (150 g)	Haferflocken (60 g)
Nuss-Nougat-Crème (20 g)	KÜHNE® Salatfix ohne Öl
Aufbackbrötchen (250 g)	Milch 1,5 % Fett (400 ml)
MEGGLE® Kräuterbutterbaguette (100g)	DU DARFST® Käsescheiben (80 g)
REHM® Maultaschen (300 g)	DU DARFST® Salami (80 g)
NADLER® Eiersalat (150 g)	DU DARFST® Kalbsleberwurst (80 g)
PHILADELPHIA® Käse 70 % (30 g)	Bananen (360 g)
DANY® Sahnepudding (1 Stück)	Äpfel (6 Stück)
ZOTT® Diät Sahne Joghurt (2 Stück)	Orangen (2 Stück)
IGLO® Schlemmerbaguette (125 g)	Grüner Salat (3 Portionen)
IGLO® Fischstäbchen (300 g)	Tomaten (unbegrenzte Menge)
THOMY® Remoulade (50 g)	Gurken (unbegrenzte Menge)
MCCAIN® Pommes Frites (500 g)	Karotten (unbegrenzte Menge)
ALBERTO® Pizza Salami (1 Portion)	Radieschen (unbegrenzte Menge)
ABBELEN® Hot Dogs (200 g)	Joghurt natur 1,5 % Fett (200 g)
	IGLO® Gemüse Plus (300 g)
	IGLO® Buttergemüse (200 g)
	IGLO® Makkaronieauflauf (1 Portion)
	Naturtrüber Apfelsaft (1,5 Liter)

### **2.1.5 Ablauf Untersuchungstag**

An jedem der vier Untersuchungstage wurden die Probanden morgens um 6 Uhr nüchtern einbestellt. Nachdem zunächst MR-spektroskopisch die IMCL-Konzentrationen gemessen wurden, folgte die Erfassung von Waist-to-Hip-Ratio, BMI, Lean-Body-Mass und dem Körpergewicht der Probanden. Um ca. 8 Uhr wurde mit der euglykämisch hyperinsulinämischen Glukose-Clamp-Untersuchung begonnen. Zu Beginn und während der Clampuntersuchung wurden zu bestimmten Zeitpunkten Blutproben zur Laboranalyse gewonnen. Wenn die regelmäßigen Blutzuckerkontrollen für 30 Minuten nach Abschluß der Clampuntersuchung im Normbereich lagen, wurden die Probanden um ca. 12 Uhr entlassen.

## **2.2 Untersuchungen**

### **2.2.1 IMCL-Bestimmung**

#### **2.2.1.1 <sup>1</sup>H-MR-Spektroskopie**

Zur nichtinvasiven Bestimmung der muskulären Lipide mit der Möglichkeit der Differenzierung der Anteile von intramyozellulärem Fett (IMCL) und dem Fett in den Lipozyten (EMCL) wurde die Technik der volumenselektiven Protonen-Magnetresonanz-Spektroskopie (<sup>1</sup>H MRS) eingesetzt. Mit diesem Verfahren ist es möglich, die Signale von Protonen in verschiedenen Substanzen aufgrund ihres charakteristischen Bindungszustands zu unterscheiden (70,71). Jede Substanz ist durch eine Resonanzfrequenz charakterisiert und erscheint daher im Spektrum an einer bestimmten Stelle (so genannter chemical-shift Effekt). Der Frequenzunterschied zwischen den an Wasser gebundenen Protonen und den Protonen der Methylenkomponente der Lipide beträgt bei einer Feldstärke von 1,5 T beispielsweise 215 Hz.

Die Separierung der beiden Lipidkompartimente ist durch einen anderen Effekt bedingt und ergibt sich aus der unterschiedlichen geometrischen Anordnung von EMCL und IMCL und den daraus resultierenden so genannten

Suszeptibilitätseffekten. Die EMCL sind in länglichen Fettsepten um die Muskelfaserbündel lokalisiert, während die IMCL als kugelförmige Droplets im Zytoplasma vorliegen. Daraus resultiert eine Verschiebung der Resonanzfrequenz, die von der Orientierung der Muskelfasern in Bezug auf das statische Magnetfeld  $B_0$  abhängt. Im Musculus tibialis anterior sind die Muskelfasern nahezu parallel zu  $B_0$  ausgerichtet, was zu einer guten Trennung der beiden Signale führt. Beim Musculus soleus handelt es sich um einen gefiederten Muskel, die Muskelfasern sind bezüglich  $B_0$  anguliert. Der Unterschied in der Resonanzfrequenz ist daher nicht so stark ausgeprägt wie im M.tib.ant. (71).

Abbildung 8 zeigt Spektren aus dem Knochenmark der Tibia (b), dem Musculus tibialis anterior (c) und dem Musculus soleus (d) eines 35-jährigen männlichen Probanden. Die Voxelpositionen sind im T1-gewichteten Spin-Echo Tomogramm (Abbildung 8 a) eingezeichnet. Im Knochenmarkspektrum aus der Tibia (Fettmark) ist jeweils ein Signal der Methylen- ( $\text{CH}_2$ ) und der Methylkomponenten ( $\text{CH}_3$ ) zu erkennen. Im Muskelspektrum treten diese Signale aufgrund der unterschiedlichen anisotropen Suszeptibilitätseffekte von IMCL und EMCL dagegen jeweils zweimal auf. Die Frequenzdifferenz beträgt im M.tib.ant. (Muskelfasern parallel zum statischen Magnetfeld) etwa 15 Hz, im M.sol. (gefiederte, gegen das  $B_0$ -Feld angulierte Muskelfaserorientierung) lediglich etwa 10 Hz.

### 2.2.1.2 Untersuchungsablauf

Alle Untersuchungen erfolgten an einem 1,5-Tesla-Ganzkörpertomographen (Magnetom Vision, Siemens, Erlangen) unter Verwendung einer kommerziell erhältlichen zirkular polarisierten Volumenspule (Standard-Extremitätenspule, Siemens, Erlangen).

Der rechte Unterschenkel des Probanden wurde im Zentrum der Spule positioniert und fixiert, um Bewegungsartefakte in den Tomogrammen und Spektren zu minimieren. Mittels MR-Bildgebung wurden zur orientierenden Darstellung der Topographie T1-gewichtete Tomogramme aufgenommen, in

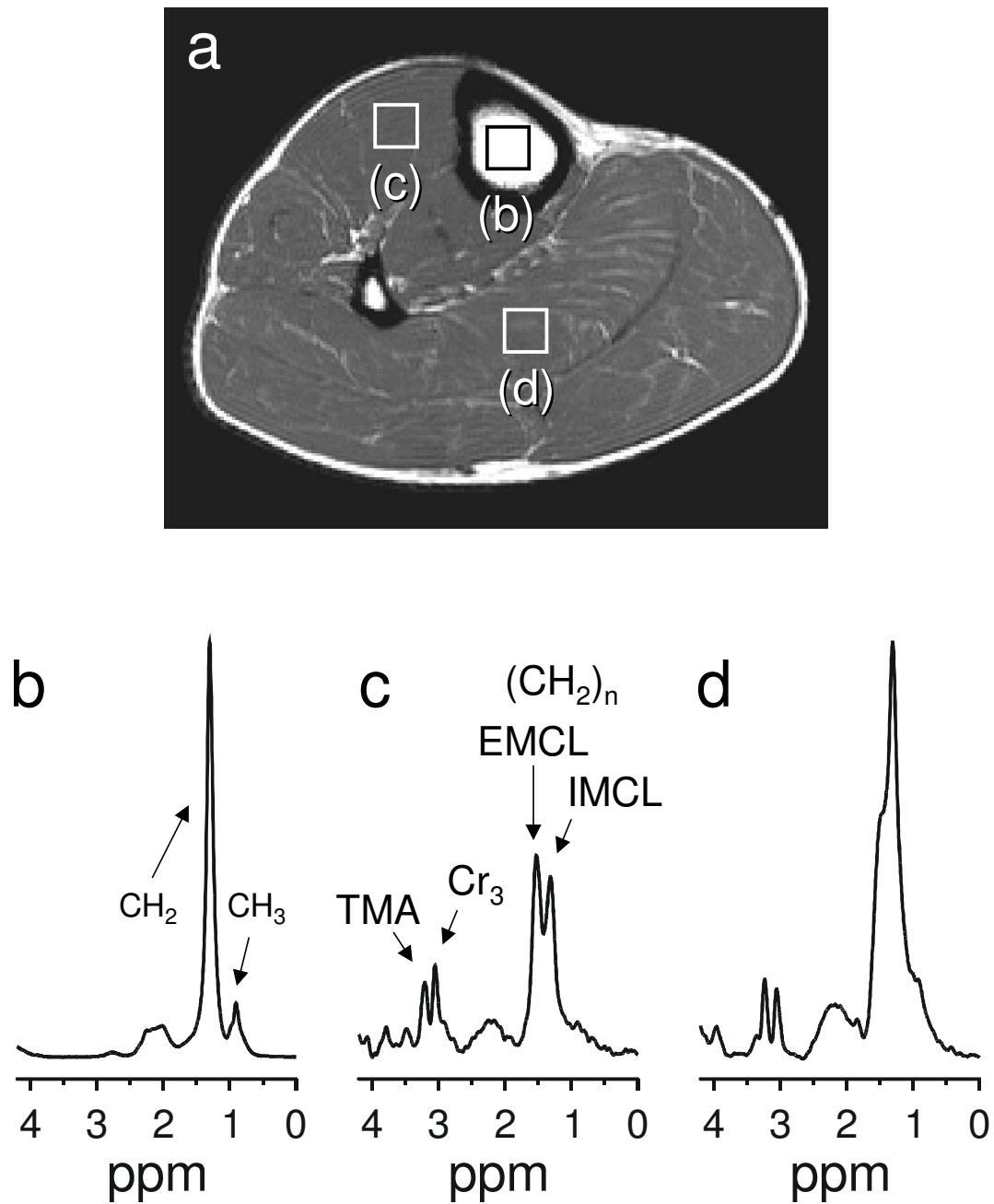
denen die einzelnen Muskelgruppen des Unterschenkels gut abgrenzbar sind (siehe Abbildung 8 a).

Die spektroskopischen Untersuchungen wurden jeweils in einem repräsentativen Bereich des M.tib.ant., der weitgehend frei von makroskopischen Fettsepten ist, und dem gleichmäßig von Fettsepten durchzogenen M.sol. durchgeführt. Zur volumenselektiven Spektroskopie wurden in beiden Muskelgruppen ein Volume of Interest (Vol) mit einer Größe von 2,4 ccm [(11x11x20) mm<sup>3</sup>] selektiert. Zur Verbesserung der spektralen Auflösung, die für eine Darstellung des IMCL-Signals unabdingbar ist, wurde die Feldverteilung in jedem Vol manuell optimiert (Shimmen). Die Akquisition der Spektren erfolgte mit Unterdrückung des dominanten Wassersignals, um die Signale der Creatin (Cr)- und Lipidkomponenten gut darstellen und auswerten zu können. Um ein ausreichendes Signal-zu-Rausch Verhältnis (SNR) zu bekommen, wurden 40 Mittelungen aufgenommen. Die Meßzeit pro Spektrum betrug 1:23 min.

### **2.2.1.3 Auswertung der Spektren**

Die im Zeitbereich ermittelten Signale wurden standardisiert nachbearbeitet. Die einzelnen Schritte der Nachbearbeitung sind: Filterung mit einer Gaußfunktion (Maximum bei 0 ms, Halbwertsbreite 150 ms) zur weiteren Verbesserung des SNR, Zero-fill auf 4096 Datenpunkte zur weiteren Verbesserung der spektralen Auflösung, Fouriertransformation, um die Signale im Frequenzbereich darzustellen sowie eine konstante und lineare Phasenkorrektur. Zur Quantifizierung der Lipidspektren wurden die Integrale der Methylen-Signale der beiden verschiedenen Muskellipidgruppen gebildet. Im Falle der IMCL geschah dies im Bereich von 1,2 – 1,4 ppm, bei den EMCL im Bereich von 1,4 – 1,7 ppm. Als interne Referenz zur Skalierung der chemischen Verschiebung und zur Quantifizierung des IMCL-Gehalts wurde das Methyl-Signal von Cr bei 3,05 ppm verwendet (72).

Der IMCL-Gehalt ist im Folgenden als Signalintegralverhältnis IMCL/Cr angegeben.



**Abbildung 8:**  $^1\text{H}$  Spektren aus dem Knochenmark der Tibia (**b**), dem Musculus tibialis anterior (**c**) und dem Musculus soleus (**d**) eines 35-jährigen männlichen Probanden. In den Muskelspektren können die Lipidkompartimente der extramyozellulären Lipide (EMCL) und intramyozellulären Lipide (IMCL) getrennt werden. Die zur Spektroskopie selektierten Volumenelemente (Vol) sind im axialen T1-gewichteten Tomogramm (**a**) eingezeichnet. (Cr = Creatin, Cho= Cholin)



### **2.2.2 Lean- Body- Mass (LBM)**

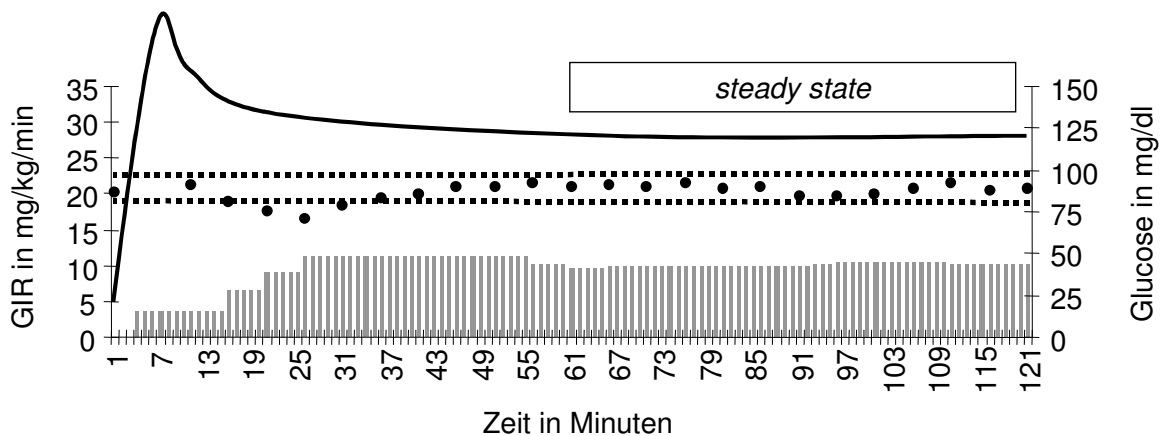
Die Bestimmung der Körperzusammensetzung wurde mit der Bioelektrischen-Impedanz-Analyse (BIA-101, RJL Systems, Detroit, USA) durchgeführt. Anschließend wurde durch ein Softwareprogramm (Body Composition Weight Program, Body composition through Impedance Technology, Beta Test Version 0.9, Copyright RJL Systems 1989, RJL Systems 9930 Whithier, Detroit M/48224, USA) die magere Körpermasse ohne Fett und Wasseranteil (LBM) berechnet.

### **2.2.3 Euglykämisch-hyperinsulinämischer Glukose-Clamp**

Zur Quantifizierung der Empfindlichkeit des Gewebes gegenüber exogenem zugeführtem Insulin wurde nach der Methode von DeFronzo (107) ein 120-minütiger euglykämisch-hyperinsulinämischer Glukose-Clamp durchgeführt: Dem Probanden wurde nach einer 8-stündigen nächtlichen Fastenperiode jeweils eine Venenverweilkanüle (Vasofix Braunülen, Braun Melsungen AG, Germany) in die Cubitalvene der einen Seite zur Infusion von Insulin und Glucose und in eine angewärmte Handvene der anderen Seite zur Gewinnung von arterialisiertem Blut gelegt. Nach Gabe eines Insulinbolus (Insuman<sup>®</sup> Rapid, Aventis Pharma Deutschland GmbH) zur sofortigen Einstellung hochphysiologischer Insulinspiegel wurde die Dosis über 10 Minuten kontinuierlich reduziert, um sie anschließend mit einem Perfusor (Braun, Melsungen AG, Deutschland) für die verbleibende Zeit auf einer konstanten Rate von 1 mU/min/kg Körpergewicht zu halten. Ab der vierten Minute nach Beginn der Insulininfusion wurde gleichzeitig mit der Infusion 20 %-iger Glukoselösung (Glukosteril 20%, Fresenius Kabi Deutschland GmbH) begonnen. Ab der 10. Minute wurde alle fünf Minuten die Plasmaglukose aus dem arterialisierten Blut gemessen (Glukose-Oxidase Methode, YSI 2300, Yellow Springs Instruments, USA) um diese durch Veränderung der Infusionsrate (Infusomat, Braun, Melsungen AG, Deutschland) der

Glukoselösung ständig in einem schmalen Korridor  $\pm 10\%$  des Ausgangs-Nüchtern-Glukosewertes zu halten. Aus der zur Konstanthaltung des Plasmaglukosespiegels benötigten Menge Glukose konnte nun auf die Empfindlichkeit des Gewebes gegenüber Insulin geschlossen werden. Probanden, deren Gewebe sensibel auf Insulin reagierte, mußte also verhältnismäßig mehr Glukose infundiert werden als insulinresistenten Probanden.

Während der ersten 60 Minuten des 120-minütigen Clamps wurde versucht, anfängliche Schwankungen der Plasmaglukose abzufangen und die Werte in den Zielkorridor (Nüchternglukose  $\pm 10\%$ ) zu steuern. In den zweiten 60 Minuten des Clamps konnten die Plasmaglukosewerte auf diese Weise konstant gehalten werden (steady-state).



**Abbildung 9:** typischer Verlauf eines euglykämisch-hyperinsulinämischen Glukose-Clamps. Gestrichelt eingezeichnet ist der Zielkorridor, in dem die Serumglukose in den letzten 60 min gehalten werden soll (steady state). Punkte für Glukose, Balken für GIR, durchgezogene Kurve für Insulin.

Zur Bestimmung der Insulinsensitivität wurde nur aus den letzten 60 Minuten des gesamten Clamps im steady-state die Metabolische-Clearance-Rate (MCR) in ml/kg/min bestimmt. Sie berechnet sich aus der zugeführten Glukose-

Infusions-Rate (GIR) dividiert durch die Plasmaglukosekonzentration während des steady-state und normalisiert durch das Körpergewicht in kg. Der Insulin-Sensitivitäts-Index (ISI) setzt darüber hinaus die berechnete GIR ins Verhältnis zur Insulinkonzentration im steady-state. Dieser Wert besitzt bezüglich der Insulinsensitivität des Gewebes eine hohe Aussagekraft, da er nicht nur eine quantitative Beschreibung der Glukoseaufnahme darstellt, sondern diese in Relation zur Insulinkonzentration setzt, die hierfür benötigt wird.

$$\text{GIR} = \frac{\text{Glukoseinfusionsrate}}{\text{Körpergewicht}} \quad \text{in mg/kg/min}$$

$$\text{MCR} = \frac{\text{GIR}}{\text{Plasmaglukose}} \times 100 \quad \text{in ml/kg/min}$$

$$\text{ISI} = \frac{\text{GIR}}{\text{Insulinkonzentration im steady state}} \quad \text{in mg/kg/min pro } \mu\text{U/ml}$$

Zusätzlich wurden während des Clamps nach regelmäßigen Zeitabständen Blutproben zur laborchemischen Analyse gewonnen, um den Verlauf der Lipolyse-Metaboliten beobachten zu können. So wurden neben einer basalen Abnahme auch nach 30, 60, 90 und 120 Minuten die Konzentrationen von Cholesterin, Triglyceride, Glycerol und FFAs (freie Fettsäuren) bestimmt. Zum Zeitpunkt 0, 10 und 120 Minuten des Clamps wurde eine weitere Probe zur Bestimmung der Insulinkonzentration gewonnen.

### 2.2.4 Laboruntersuchungen

Nach routinemäßigen Meßverfahren des Zentrallaboratoriums des Universitätsklinikums Tübingen wurden folgende Werte zum Ausschluß von Vorerkrankungen bestimmt: HbA<sub>1c</sub>, TSH (T<sub>4</sub>, T<sub>3</sub>, fT<sub>4</sub>, fT<sub>3</sub>), p-Homocystein, Fibrinogen, Creatinin, Harnstoff, Harnsäure, Natrium, Kalium, Calcium, GOT, GPT, LDH, AP,  $\gamma$ -GT, Cholinesterase, Lipase, Gesamteiweiß, Albumin, Bilirubin gesamt, CRP, Eisen, Ferritin, Transferrin, kleines Blutbild.

Die Bestimmung der Serumkonzentrationen von Insulin (MEIA ABBOTT, Wiesbaden, Deutschland), freie Fettsäuren (WAKO Chemikalien, Neuss, Deutschland), Triglyceride und Glycerol (Sigma diagnostics, Deisenhofen, Deutschland) wurde mit kommerziell erhältlichen Methoden im Labor der Medizinischen Klinik Tübingen, Abteilung IV, Endokrinologie durchgeführt.

### 2.3 Statistische Verfahren

Alle statistischen Tabellen enthalten grundsätzlich Mittelwerte der jeweiligen Probandengruppe und den Standardfehler des Mittelwertes SEM (standard error of the mean) des untersuchten Parameters. P beschreibt die Irrtumswahrscheinlichkeit im T-Test.

Zur Erfassung statistischer Unterschiede zwischen den beiden Gruppen "Insulinsensibel" und "Insulinresistent" wurde der ungepaarte T-Test verwendet. Mit dieser Berechnung wurden Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bezüglich der anthropometrischen und basalen metabolischen Daten sowie der IMCLs und der Insulinsensitivität und deren jeweilige Veränderung nach Diätintervention statistisch verglichen.

Effekte einer Diätintervention innerhalb einer Gruppe wurden mit dem gepaarten T-Test im Vergleich vor und nach der Diätphase berechnet.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Charakterisierung der Probanden

##### 3.1.1 Anthropometrische Daten

In die Studie wurden insgesamt 30 Probanden aufgenommen, von denen 16 anhand ihrer Insulinsensitivität prospektiv in die Gruppe "Insulinsensibel (IS)" ( $MCR > 7 \text{ mg/kg/min}$ ) und 14 in die Gruppe "Insulinresistent (IR)" ( $MCR < 7 \text{ mg/kg/min}$ ) eingeteilt wurden. Zwischen diesen beiden Gruppen gab es hinsichtlich der demographischen Daten signifikante Unterschiede im Gewicht, im Body-Mass-Index und in der Waist-to-Hip-Ratio (siehe Tabelle 2). Die Werte für Körperfettprozent unterschieden sich trendmäßig, erreichten jedoch keine Signifikanz.

**Tabelle 2:** Anthropometrische Daten der Gesamtgruppe und der beiden Untergruppen Insulinsensibel (IS) und Insulinresistent (IR). Daten sind angegeben als Mittelwerte  $\pm$  SEM, p im ungepaarten T-Test.

	Gesamtgruppe	Insulinsensibel IS	Insulinresistent IR	IS vs. IR p =
Anzahl	30	16	14	
Alter (Jahre)	29,27 $\pm$ 0,88	28,19 $\pm$ 1,26	30,50 $\pm$ 1,19	0,193
Gewicht (kg)	81,92 $\pm$ 1,85	77,03 $\pm$ 2,05	87,50 $\pm$ 2,52	<b>0,003</b>
Größe (cm)	183,00 $\pm$ 1,03	183,38 $\pm$ 1,56	182,57 $\pm$ 1,34	0,699
BMI	24,45 $\pm$ 0,48	22,90 $\pm$ 0,51	26,21 $\pm$ 0,57	<b>0,00005</b>
WHR	0,91 $\pm$ 0,01	0,88 $\pm$ 0,02	0,94 $\pm$ 0,02	<b>0,016</b>
ProcFett (%)	19,75 $\pm$ 0,83	18,36 $\pm$ 1,27	21,33 $\pm$ 0,90	0,068

Zwischen den beiden dreitägigen Interventionen durch Diät mit fettreicher beziehungsweise kohlenhydratreicher Kost lagen mindestens vier Wochen als sogenannte "Auswaschphase", um den Stoffwechsel wieder den ursprünglichen Ernährungsgewohnheiten anzupassen.

Um vergleichbare Ausgangssituationen zu haben, wurden die Probanden vor jeder Intervention durch Diät anthropometrisch vermessen (siehe Tabelle 3). Bei der gesamten Probandengruppe wurde über alle Untersuchungstage hinweg eine konstante Anthropometrie ohne signifikante Änderungen festgestellt.

**Tabelle 3:** Ausgangswerte der anthropometrischen Daten der gesamten Probandenpopulation jeweils vor fettreicher Diät (vor Fett) und vor kohlenhydratreicher Diät (vor KH) mit zwischenzeitlicher mehrwöchiger Auswaschphase. Daten sind angegeben als Mittelwerte  $\pm$  SEM, p im gepaarten T-Test.

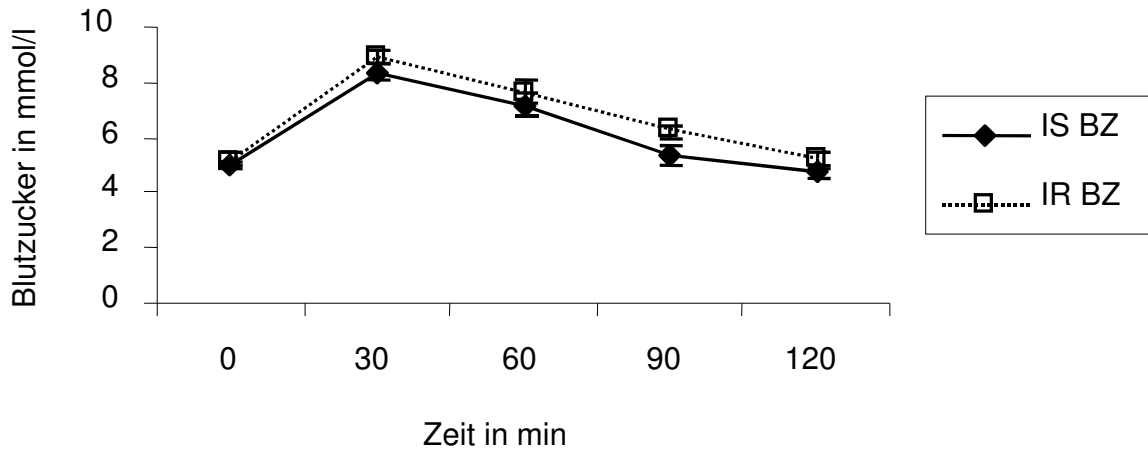
	vor Fett	vor KH	vor Fett vs. vor KH
BMI	24,45 $\pm$ 0,48	24,33 $\pm$ 0,48	p = 0,709
ProcFett	19,75 $\pm$ 0,83	20,05 $\pm$ 0,86	p = 0,488
WHR	0,91 $\pm$ 0,01	0,90 $\pm$ 0,02	p = 0,361

### 3.1.2 Metabolische Charakteristika der Studienpopulation

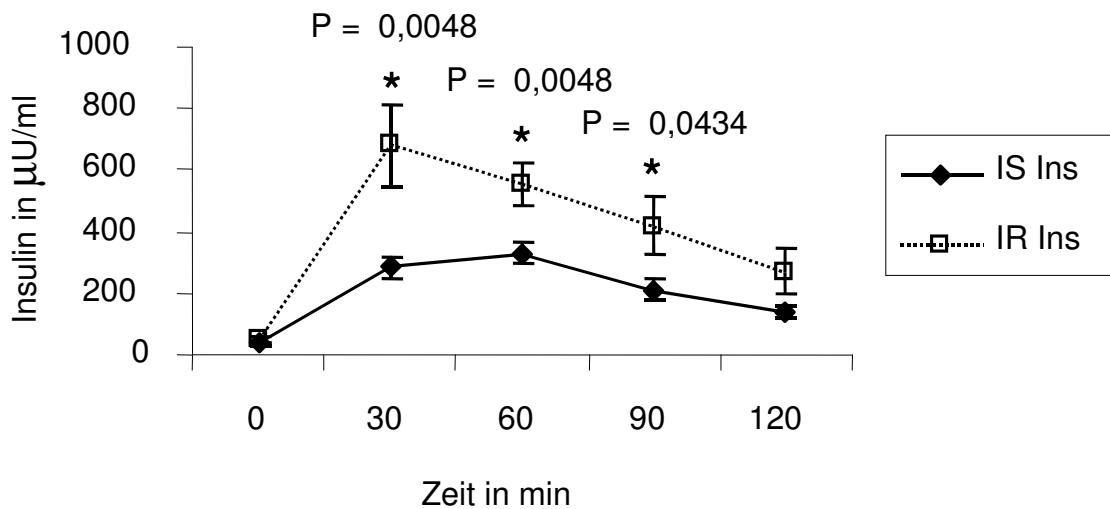
Der im Rahmen der TÜFF-Studie erhobene orale Glukose-Toleranztest verdeutlichte den Unterschied zwischen der insulinresistenten und der insulinresistenten Gruppe (siehe Abbildung 10). Die Blutzuckerspiegel der beiden Gruppen nahmen einen ähnlichen Verlauf, wobei die Mittelwerte der insulinresistenten Gruppe stets leicht über denen der insulinresistenten Gruppe lagen. Der Verlauf der Insulinspiegel während der Untersuchung erreichte bei der IR-Gruppe signifikant höhere Werte als bei der IS-Gruppe zum Zeitpunkt 30 min (IS: 283  $\pm$  35  $\mu$ U/ml; IR: 680  $\pm$  133  $\mu$ U/ml; p = 0,0048), 60 min (IS: 330  $\pm$  37

$\mu\text{U/ml}$ ; IR:  $554 \pm 66 \mu\text{U/ml}$ ;  $p = 0,0048$ ) und 90 min (IS:  $213 \pm 38 \mu\text{U/ml}$ ; IR:  $421 \pm 96 \mu\text{U/ml}$ ;  $p = 0,0434$ ).

a)



b)



**Abbildung 10: a)** oGTT-Blutzuckerverlauf: Mittelwerte des Blutzuckers der insulinsensiblen Probanden (IS) gegenüber den insulinresistenten Probanden (IR), eingezeichnet ist der SEM.

**b)** oGTT-Insulinverlauf: Mittelwerte der Insulinspiegel der 16 insulinsensiblen Probanden (IS) gegenüber den 14 insulinresistenten Probanden (IR), eingezeichnet ist der SEM,  $p$  im ungepaarten T-Test.

Vor Beginn jeglicher Diätbelastung wurden bei der Gesamtgruppe Ausgangswerte für die metabolischen Serumparameter und IMCLs bestimmt. Die Gruppe der Insulinresistenten unterschied sich signifikant von der Gruppe der Insulinsensiblen im Nüchternblutzucker, in den Nüchtern-Triglyceriden und definitionsgemäß in den Parametern der Insulinsensitivität GIR, MCR sowie ISI (siehe Tabelle 4).

Die IMCL-Werte im Musculus tibialis anterior (M.tib.ant.) lagen bei den Insulinresistenten 27 % höher als bei den Insulinsensiblen (n.s.).

Die Werte des Routinelabors sowie die HbA1c- und TSH-Spiegel lagen bei allen Probanden im Normbereich.

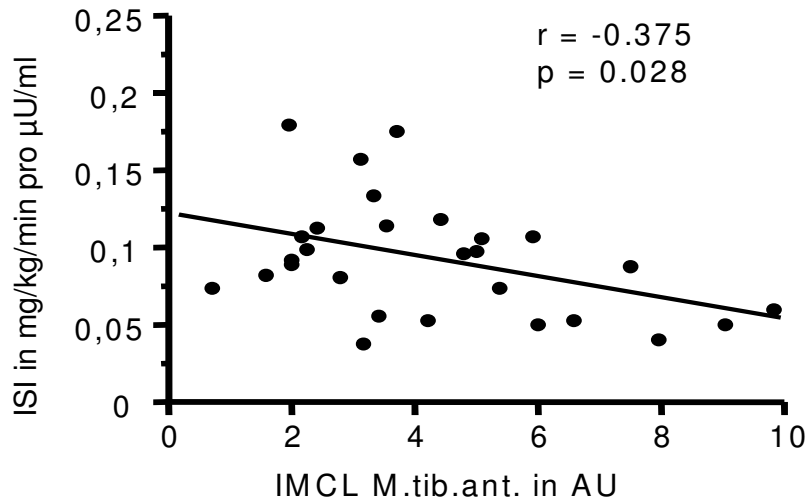


**Tabelle 4:** basale Ausgangswerte der metabolischen Parameter, Insulinsensitivität und IMCL vor Beginn der gesamten Untersuchungsreihe für die Gesamtgruppe und die beiden Untergruppen. Angegeben sind die Mittelwerte  $\pm$  SEM, p im ungepaarten T-Test. (AU = arbitrary unit)

	Gesamt- gruppe	Insulinsensibel IS	Insulinresistent IR	IS vs. IR p =
Anzahl	30	16	14	
Nüchtern glukose (mg/dl)	92 $\pm$ 1	90 $\pm$ 1,2	94 $\pm$ 1,5	<b>0,042</b>
Nüchtern insulin ( $\mu$ U/ml)	7,4 $\pm$ 0,7	6,5 $\pm$ 0,8	8,5 $\pm$ 1,1	0,1325
Nüchtern FFA ( $\mu$ mol/l)	387 $\pm$ 26	351 $\pm$ 29	427 $\pm$ 43	0,158
Nüchtern Gesamt- Cholesterin (mg/dl)	173,4 $\pm$ 6	151,9 $\pm$ 4	154,6 $\pm$ 9	0,799
Nüchtern Triglyceride (mg/ml)	105,5 $\pm$ 11	69,5 $\pm$ 7,6	122,2 $\pm$ 14	<b>0,003</b>
GIR (mg/kg/min)	7,36 $\pm$ 0,40	9,00 $\pm$ 0,40	5,50 $\pm$ 0,24	<b>0,00005</b>
MCR (ml/kg/min)	7,85 $\pm$ 0,47	9,79 $\pm$ 0,48	5,64 $\pm$ 0,24	<b>0,00005</b>
ISI (mg/kg/min pro $\mu$ U/ml)	0,10 $\pm$ 0,01	0,1287 $\pm$ 0,011	0,0653 $\pm$ 0,005	<b>0,00005</b>
IMCL M.sol. (AU)	16,49 $\pm$ 2,2	17,06 $\pm$ 3,84	15,89 $\pm$ 1,85	0,788
IMCL M.tib. (AU)	4,32 $\pm$ 0,4	3,83 $\pm$ 0,45	4,85 $\pm$ 0,74	0,254

### 3.2 Assoziation von IMCL und Insulinsensitivität

In der Gesamtgruppe bestand eine signifikante negative Korrelation des IMCL-Gehaltes mit der Insulinsensitivität (ISI) ( $r = -0,375$ ,  $p = 0,028$ ).



**Abbildung 11:** Assoziation von IMCL-Gehalt und Insulinsensitivität

( $r$  = Korrelationskoeffizient,  $p$  = Irrtumswahrscheinlichkeit, AU = arbitrary units).

### 3.3 Veränderungen der Serumparameter nach Intervention durch Diät

#### 3.3.1 Insulinresistente Probanden

##### 3.3.1.1 Veränderungen der Serumparameter nach Intervention durch Diät

###### Fettreiche Kost:

###### *Nüchternblutzucker und Insulin:*

Der Nüchternblutzucker veränderte sich unter fettreicher Kost nicht relevant. Die Nüchtern-Insulinspiegel nach der Diät lagen im Trend 24 % über jenen vor der Diät ( $p = 0,094$ ). Zu allen Abnahmezeitpunkten während des Glukoseclamps wurden nach der Diät leicht höhere Insulinwerte gegenüber der Erstuntersuchung gemessen (Insulin 10. min GC:  $\Delta + 9 \%$ ,  $p = 0,054$ ; Insulin 120. min GC:  $\Delta + 14 \%$ ,  $p = 0,212$ ).

###### *Parameter der Insulinsensitivität:*

Bei den insulinresistenten Probanden wurde unter fettreicher Kost im Mittel eine diskrete Abnahme (n.s.) aller Parameter der Insulinsensitivität (GIR:  $\Delta - 9 \%$ ,  $p = 0,266$ ; MCR:  $\Delta - 4 \%$ ,  $p = 0,666$ ; ISI:  $\Delta - 15 \%$ ,  $p = 0,138$ ) beobachtet.

###### *Parameter des Lipidstoffwechsels:*

Während beim HDL-Cholesterin keine relevante Veränderung nach fettreicher Diät gemessen wurde, fielen die Mittelwerte von FFA um 14 % ( $p = 0,127$ ) und Triglyceride um 15 % ( $p = 0,257$ ) ab. Signifikante Veränderungen zeigten sich bei Gesamt-Cholesterin ( $\Delta - 7 \%$ ;  $p = 0,008$ ), LDL-Cholesterin ( $\Delta - 9 \%$ ;  $p = 0,009$ ), dem Quotient aus LDL- und HDL-Cholesterin ( $\Delta - 11 \%$ ;  $p = 0,016$ ) und Glycerol ( $\Delta - 33 \%$ ;  $p = 0,004$ ).

**Tabelle 5:** Veränderungen der metabolischen Parameter durch **fetteiche Diät** (Fett) bei **insulinresistenten Probanden**. Angegeben sind Mittelwerte  $\pm$  SEM, p im gepaarten T-Test zwischen vor und nach Fett.

	vor Fett	nach Fett	Differenz	p =
Nüchtern-BZ (mg%)	94 $\pm$ 1,5	92 $\pm$ 2,1	- 2 $\pm$ 1,9	0,400
Insulin 0. min GC ( $\mu$ U/ml)	8,53 $\pm$ 1,11	10,56 $\pm$ 1,32	+ 2,04 $\pm$ 1,13	0,094
Insulin 10. min GC ( $\mu$ U/ml)	142,44 $\pm$ 8,35	155,08 $\pm$ 8,69	+ 12,64 $\pm$ 5,91	0,054
Insulin 120. min GC ( $\mu$ U/ml)	80,94 $\pm$ 3,08	92,08 $\pm$ 8,95	+ 11,14 $\pm$ 8,48	0,212
GIR (mg/kg/min)	5,50 $\pm$ 0,24	5,03 $\pm$ 0,40	- 0,47 $\pm$ 0,40	0,266
MCR (ml/kg/min)	5,64 $\pm$ 0,24	5,43 $\pm$ 0,47	- 0,21 $\pm$ 0,47	0,666
ISI (mg/kg/min pro $\mu$ U/ml)	0,0653 $\pm$ 0,005	0,0557 $\pm$ 0,006	- 0,0096 $\pm$ 0,01	0,138
FFA ( $\mu$ mol/l)	427,0 $\pm$ 42,92	366,07 $\pm$ 26,12	- 60,93 $\pm$ 37,33	0,127
Gesamt- Cholesterin (mg/dl)	181,21 $\pm$ 10,70	169,29 $\pm$ 8,99	- 11,93 $\pm$ 3,78	<b>0,008</b>
HDL-Chol (mg/dl)	45,92 $\pm$ 2,51	46,67 $\pm$ 2,83	+ 0,75 $\pm$ 1,136	0,523
LDL-Chol (mg/dl)	125,42 $\pm$ 9,41	113,58 $\pm$ 9,27	- 11,83 $\pm$ 3,70	<b>0,009</b>
LDL/HDL Quot	2,89 $\pm$ 0,35	2,58 $\pm$ 0,31	- 0,31 $\pm$ 0,11	<b>0,016</b>
Glycerol ( $\mu$ mol/l)	70,00 $\pm$ 4,75	46,64 $\pm$ 4,45	- 23,36 $\pm$ 6,75	<b>0,004</b>
Triglyceride (mg/ml)	140,00 $\pm$ 15,94	119,07 $\pm$ 22,86	- 20,93 $\pm$ 17,67	0,257

### Kohlenhydratreiche Kost:

#### *Nüchternblutzucker und Insulin:*

Der Nüchternblutzucker der insulinresistenten Probanden änderte sich auch unter kohlenhydratreicher Kost nicht relevant.

Beim Nüchterninsulin sowie bei den Abnahmen nach 10 min im Glukose-Clamp traten nach der Diät ebenfalls keine relevanten Veränderungen der Insulinspiegel auf. Für den Endwert des Clamps wurde ein im Trend 10 % erniedrigter Wert nach der Diät bestimmt ( $p = 0,066$ ).

#### *Parameter der Insulinsensitivität:*

Unter kohlenhydratreicher Kost war bei den 14 insulinresistenten Probanden im Mittel keine relevante Veränderung von GIR, MCR und ISI zu verzeichnen.

#### *Parameter des Lipidstoffwechsels:*

Die Serumspiegel von Glycerol fielen mit 21 % unter kohlenhydratreicher Kost deutlich ab ( $p = 0,130$ ), HDL-Cholesterin ( $\Delta - 7 \%$ ,  $p = 0,182$ ) fiel dagegen nur leicht ab. Während der LDL/HDL-Quotient einen leichten Anstieg ( $\Delta + 6 \%$ ,  $p = 0,320$ ) zeigte, waren bei FFAs, Triglyceriden, Gesamt-Cholesterin und LDL-Cholesterin keine relevanten Veränderungen nachweisbar.

**Tabelle 6:** Veränderungen der metabolischen Parameter durch **kohlenhydratreiche Diät (KH)** bei **insulinresistenten Probanden**. Angegeben sind Mittelwerte  $\pm$  SEM, p im gepaarten T-Test zwischen vor und nach KH.

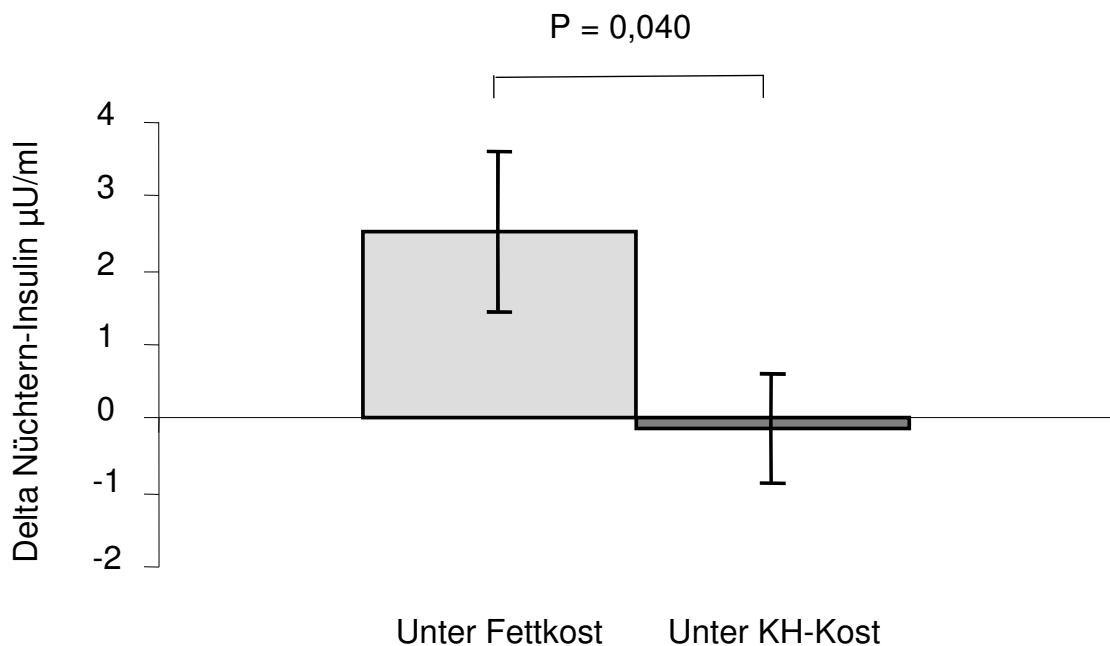
	Vor KH	nach KH	Differenz	p =
Nüchtern-BZ (mg%)	91 $\pm$ 1,5	90 $\pm$ 1,8	- 1 $\pm$ 1,7	0,490
Insulin 0. min GC ( $\mu$ U/ml)	7,67 $\pm$ 1,23	7,54 $\pm$ 1,40	- 0,13 $\pm$ 0,73	0,861
Insulin 10. min GC ( $\mu$ U/ml)	144,33 $\pm$ 9,72	146,99 $\pm$ 11,59	+ 2,66 $\pm$ 9,58	0,787
Insulin 120. min GC ( $\mu$ U/ml)	84,18 $\pm$ 5,29	76,22 $\pm$ 3,72	- 7,96 $\pm$ 3,94	0,066
GIR (mg/kg/min)	6,66 $\pm$ 0,52	6,45 $\pm$ 0,57	- 0,21 $\pm$ 0,35	0,572
MCR (ml/kg/min)	7,12 $\pm$ 0,59	6,98 $\pm$ 0,66	- 0,14 $\pm$ 0,41	0,737
ISI (mg/kg/min pro $\mu$ U/ml)	0,0791 $\pm$ 0,009	0,0829 $\pm$ 0,010	+ 0,0038 $\pm$ 0,003	0,288
FFA ( $\mu$ mol/l)	408,08 $\pm$ 31,94	423,23 $\pm$ 43,25	+ 15,15 $\pm$ 49,55	0,765
Gesamt- Cholesterin (mg/dl)	175,00 $\pm$ 9,09	172,46 $\pm$ 9,12	- 2,54 $\pm$ 1,81	0,186
HDL-Chol (mg/dl)	47,00 $\pm$ 3,77	43,50 $\pm$ 3,08	- 3,50 $\pm$ 2,46	0,182
LDL-Chol (mg/dl)	107,83 $\pm$ 7,94	106,83 $\pm$ 6,76	- 1,00 $\pm$ 3,31	0,768
LDL/HDL Quot	2,40 $\pm$ 0,19	2,55 $\pm$ 0,19	+ 0,145 $\pm$ 0,139	0,320
Glycerol ( $\mu$ mol/l)	67,69 $\pm$ 4,03	53,85 $\pm$ 7,51	- 13,85 $\pm$ 8,53	0,130
Triglyceride (mg/ml)	156,54 $\pm$ 27,98	158,23 $\pm$ 28,79	+1,69 $\pm$ 11,43	0,885

### 3.3.1.2 Vergleich der Veränderung der Serumparameter zwischen fettreicher und kohlenhydratreicher Kost

#### *Nüchternblutzucker und Insulin:*

Die Veränderungen des Nüchternblutzuckers unterschieden sich nicht relevant zwischen den beiden Diätphasen.

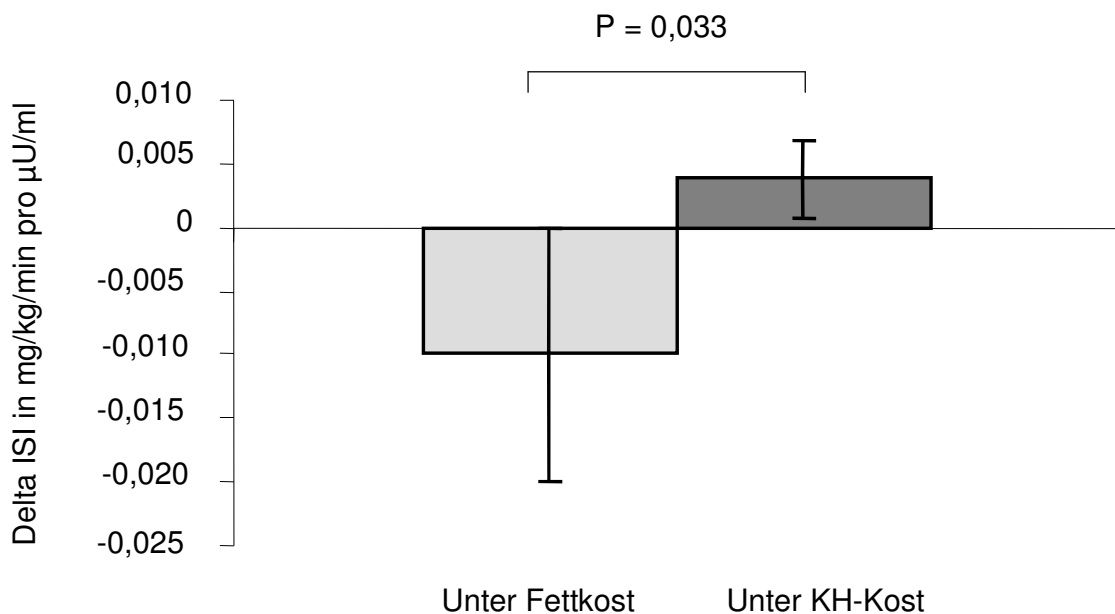
Die Differenz der Nüchtern-Insulinwerte unterschied sich dagegen signifikant mit einer 24 %-igen Zunahme unter fettreicher Diät gegenüber einer diskreten Abnahme (- 2 %) unter kohlenhydratreicher Diät ( $p = 0,040$ ). Die Veränderung der Insulinspiegel nach 10 min im Glukose-Clamp unterschieden sich nicht relevant zwischen den beiden Diätformen, wohingegen dem Anstieg des Insulins nach 120. min GC unter fettreicher Kost ( $\Delta + 14 \%$ ) ein Abfall unter kohlenhydratreicher Kost ( $\Delta - 10 \%$ ) gegenüberstand ( $p = 0,058$ ).



**Abbildung 12:** Vergleich der Veränderungen des Nüchtern-Insulins durch fettreiche Kost und kohlenhydratreiche Kost (KH) bei insulinresistenten Probanden. Angegeben sind die Differenzen zwischen vor und nach der Diätphase, der SEM ist eingezeichnet, p im gepaarten T-Test.

*Parameter der Insulinsensitivität:*

Während bei den insulinresistenten Probanden der ISI unter fettreicher Kost um 15 % abgefallen war, konnte unter kohlenhydratreicher Kost mit 5 % ein diskreter Anstieg beobachtet werden. Der Unterschied in der ISI-Differenz zwischen beiden Diätphasen erreichte ein statistisch signifikantes Niveau ( $p = 0,033$ ). Die Veränderungen von GIR und MCR unterschieden sich nicht relevant zwischen den beiden Diätformen.



**Abbildung 13:** Vergleich der Veränderungen des ISI durch fettreiche Kost und kohlenhydratreiche Kost (KH) bei insulinresistenten. Angegeben sind die Differenzen zwischen vor und nach der Diätphase, der SEM ist eingezeichnet,  $p$  im gepaarten T-Test.

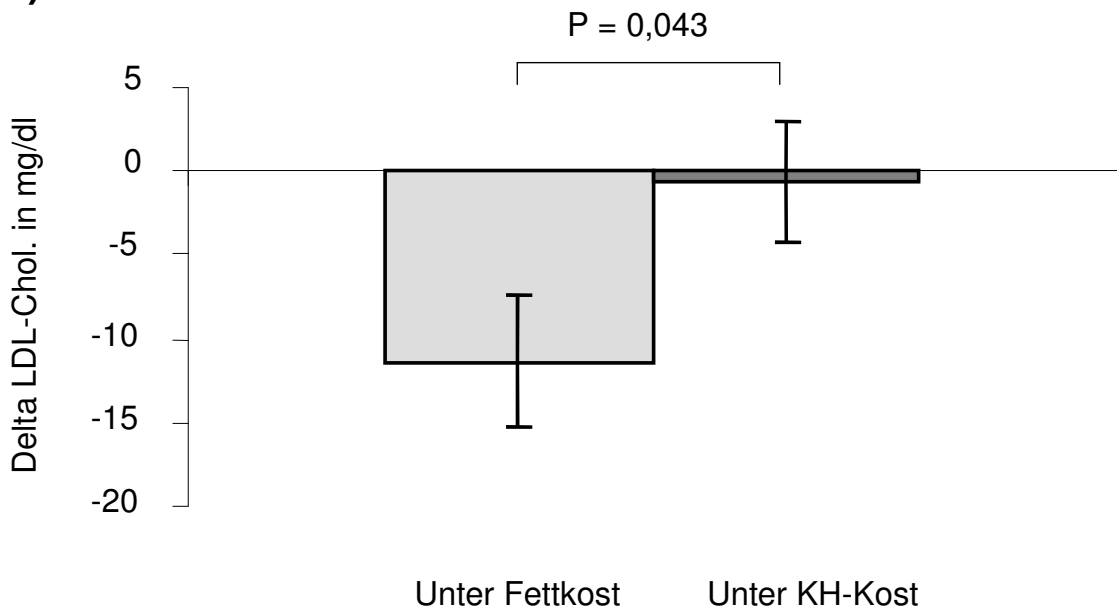
*Parameter des Lipidstoffwechsels:*

Die Differenz des LDL-Cholesterins unterschied sich signifikant zwischen den beiden Diätphasen ( $\Delta$  unter Fett: -9 %;  $\Delta$  unter KH: - 1 %;  $p = 0,043$ ). Gesamt-Cholesterin sank ebenfalls signifikant stärker unter Fettkost als unter

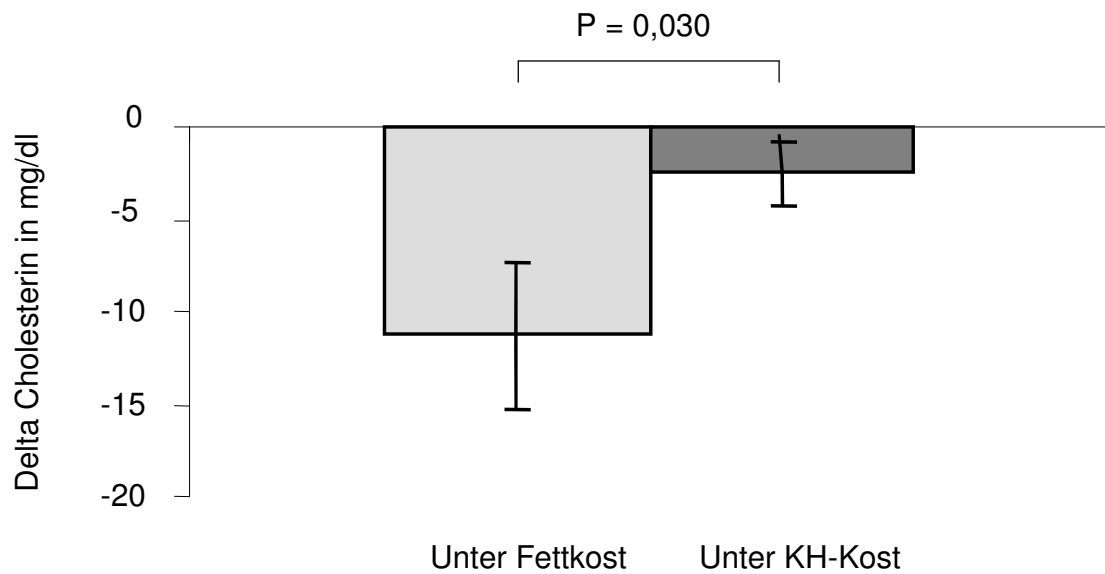


Kohlenhydratkost ( $\Delta$  unter Fett: - 6 %;  $\Delta$  unter KH: -1 %;  $p = 0,030$ ). Die folgenden Werte zeigten keine signifikante Veränderung: HDL-Cholesterin stieg unter fettreicher Kost leicht an ( $\Delta + 2$  %), wohingegen es unter kohlenhydratreicher Kost leicht abnahm ( $\Delta - 8$  %). Der LDL/HDL-Quotient, FFAs sowie Triglyceride nahmen jeweils unter fettreicher Kost ab (LDL/HDL:  $\Delta - 11$  %; FFA:  $\Delta - 14$  %; Triglyceride:  $\Delta - 15$  %), dagegen stiegen sie unter kohlenhydratreicher Kost jeweils leicht an (LDL/HDL:  $\Delta + 6$  %; FFA:  $\Delta + 4$  %; Triglyceride:  $\Delta + 1$  %).

**a)**



b)



**Abbildung 14:** Vergleich der Veränderungen durch fettreiche Kost und kohlenhydratreiche Kost (KH) bei insulinresistenten Probanden: **a)** LDL-Cholesterin **b)** Gesamt-Cholesterin. Angegeben sind die Differenzen zwischen vor und nach der Diätphase, der SEM ist eingezeichnet, p im gepaarten T-Test.

### 3.3.2 Insulinsensible Probanden

#### 3.3.2.1 Veränderungen der Serumparameter nach Intervention durch Diät

##### Fetteiche Kost :

###### *Nüchternblutzucker und Insulin:*

Der Nüchternblutzucker änderte sich durch fettreiche Kost nicht relevant. Während der Nüchtern-Insulinspiegel zu Beginn des Glukoseclamps nach der Diätphase ebenfalls keine relevante Änderung zeigte, ergaben die Werte für Insulin nach 10. min GC ( $\Delta + 12 \%$ ;  $p = 0,102$ ) leicht höhere Meßergebnisse. Die Insulinwerte nach 120. min GC veränderten sich wiederum nicht relevant.

###### *Parameter der Insulinsensitivität:*

Durch fettreiche Kost wurde bei den insulinsensiblen Probanden eine signifikante Abnahme der GIR um 14 % ( $p = 0,022$ ) und des ISI um 19 % ( $p = 0,008$ ) beobachtet, die MCR ( $\Delta - 13 \%$ ;  $p = 0,054$ ) fiel im Trend ab.

###### *Parameter des Lipidstoffwechsels:*

Sämtliche Parameter des Lipidstoffwechsels fielen unter fettreicher Kost ab, wobei die Veränderungen bei Glycerol deutlich mit 39 % ( $p = 0,028$ ) und Gesamt-Cholesterin ( $\Delta - 6 \%$ ;  $p = 0,004$ ) Signifikanzniveau erreichten. Triglyceride ( $\Delta - 19 \%$ ;  $p = 0,081$ ) und LDL-Cholesterin ( $\Delta - 6 \%$ ;  $p = 0,057$ ) fielen im Trend leicht ab, während die Veränderungen bei FFA, HDL-Cholesterin und dem LDL/HDL-Quotienten nicht relevant waren.

**Tabelle 7:** Veränderungen der metabolischen Parameter durch **fettreiche Diät** (Fett) bei **insulinsensiblen Probanden**. Angegeben sind Mittelwerte  $\pm$  SEM, p im gepaarten T-Test zwischen vor und nach Fett.

	vor Fett	nach Fett	Differenz	p =
Nüchtern-BZ (mg%)	90 $\pm$ 1,2	93 $\pm$ 1,9	+ 3 $\pm$ 1,6	0,051
Insulin 0. min GC ( $\mu$ U/ml)	6,46 $\pm$ 0,78	6,36 $\pm$ 0,35	- 0,10 $\pm$ 0,82	0,904
Insulin 10. min GC ( $\mu$ U/ml)	112,7 $\pm$ 7,96	126,5 $\pm$ 8,53	+ 13,9 $\pm$ 7,96	0,102
Insulin 120. min GC ( $\mu$ U/ml)	67,8 $\pm$ 3,1	70,9 $\pm$ 3,0	+ 3,1 $\pm$ 3,1	0,337
GIR (mg/kg/min)	9,00 $\pm$ 0,40	7,76 $\pm$ 0,47	- 1,24 $\pm$ 0,48	<b>0,022</b>
MCR (ml/kg/min)	9,79 $\pm$ 0,48	8,48 $\pm$ 0,57	- 1,31 $\pm$ 0,62	0,054
ISI (mg/kg/min pro $\mu$ U/ml)	0,1287 $\pm$ 0,011	0,1039 $\pm$ 0,007	- 0,0248 $\pm$ 0,008	<b>0,008</b>
FFA ( $\mu$ mol/l)	351 $\pm$ 29	341 $\pm$ 34	- 10 $\pm$ 44	0,819
Gesamt- Cholesterin (mg/dl)	165,9 $\pm$ 4,8	156,4 $\pm$ 5,3	- 9,5 $\pm$ 2,6	<b>0,004</b>
HDL-Chol (mg/dl)	50,7 $\pm$ 1,7	49,9 $\pm$ 2,0	- 0,8 $\pm$ 0,9	0,410
LDL-Chol (mg/dl)	100,2 $\pm$ 4,0	94,6 $\pm$ 5,5	- 5,6 $\pm$ 2,7	0,057
LDL/HDL-Quot	2,02 $\pm$ 0,12	1,94 $\pm$ 0,14	- 0,09 $\pm$ 0,05	0,078
Glycerol ( $\mu$ mol/l)	69,9 $\pm$ 9,8	43,0 $\pm$ 6,0	- 26,9 $\pm$ 10,8	<b>0,028</b>
Triglyceride (mg/ml)	74,0 $\pm$ 8,9	59,6 $\pm$ 5,8	- 14,4 $\pm$ 7,5	0,081

### Kohlenhydratreiche Kost :

#### *Nüchternblutzucker und Insulin:*

Der Nüchternblutzucker fiel durch kohlenhydratreiche Kost diskret, aber signifikant ab (- 4 %;  $p = 0,024$ ).

Während der Nüchternwert für Insulin zu Beginn des Glukoseclamps nach kohlenhydratreicher Kost leicht abgefallen war (Insulin 0. min GC:  $\Delta - 8 \%$ , n.s.), wurden für die folgenden Abnahmen keine relevanten Veränderungen nach Intervention durch Diät gemessen.

#### *Parameter der Insulinsensitivität:*

Durch kohlenhydratreiche Ernährung stiegen bei den insulinresistenten Probanden alle Parameter der Insulinsensitivität leicht an (GIR:  $\Delta + 9 \%$ ,  $p = 0,116$ ; MCR:  $\Delta + 11 \%$ ,  $p = 0,113$ ; ISI:  $\Delta + 6 \%$ ,  $p = 0,363$ ), ohne Signifikanzniveau zu erreichen.

#### *Parameter des Lipidstoffwechsels:*

Der LDL/HDL-Quotient ( $\Delta + 7 \%$ ;  $p = 0,003$ ) zeigte unter kohlenhydratreicher Kost einen signifikanten Anstieg, FFAs ( $\Delta + 21 \%$ ;  $p = 0,137$ ), Glycerol ( $\Delta + 15 \%$ ;  $p = 0,576$ ) und Triglyceride ( $\Delta + 17 \%$ ,  $p = 0,286$ ) waren jeweils nicht signifikant angestiegen. HDL-Cholesterin ( $\Delta - 10 \%$ ;  $p = 0,001$ ) und Gesamt-Cholesterin ( $\Delta - 5 \%$ ;  $p = 0,037$ ) fielen unter kohlenhydratreicher Kost signifikant ab, wohingegen die Veränderungen im LDL-Cholesterin nicht relevant waren.

**Tabelle 8:** Veränderungen der metabolischen Parameter durch **kohlenhydratreiche Diät (KH)** bei **insulinsensiblen Probanden**. Angegeben sind Mittelwerte  $\pm$  SEM, p im gepaarten T-Test zwischen vor und nach KH.

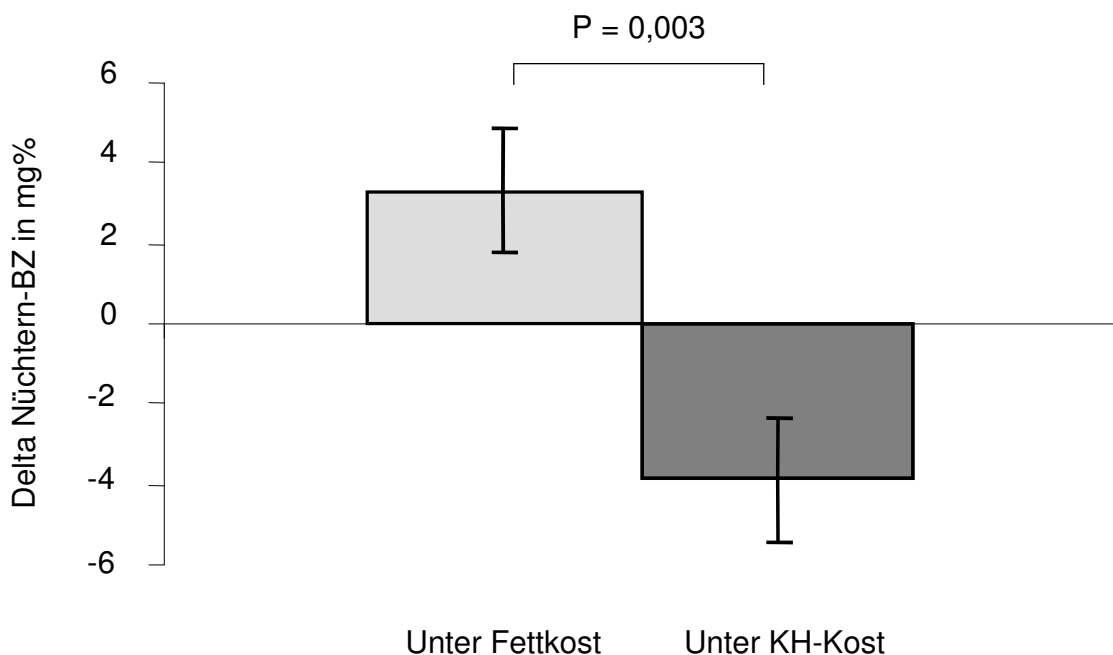
	vor KH	nach KH	Differenz	p =
Nüchtern-BZ (mg%)	90 $\pm$ 1,7	86 $\pm$ 1,6	- 4 $\pm$ 1,5	<b>0,024</b>
Insulin 0. min GC ( $\mu$ U/ml)	7,33 $\pm$ 1,41	6,74 $\pm$ 0,69	- 0,59 $\pm$ 1,55	0,707
Insulin 10. min GC ( $\mu$ U/ml)	133,6 $\pm$ 11,7	136,5 $\pm$ 7,8	+ 2,81 $\pm$ 11,03	0,802
Insulin 120. min GC ( $\mu$ U/ml)	72,1 $\pm$ 3,6	74,9 $\pm$ 3,8	+ 2,8 $\pm$ 3,3	0,417
GIR (mg/kg/min)	8,21 $\pm$ 0,41	8,93 $\pm$ 0,54	+ 0,7169 $\pm$ 0,43	0,116
MCR (ml/kg/min)	8,92 $\pm$ 0,53	9,86 $\pm$ 0,70	+ 0,9381 $\pm$ 0,557	0,113
ISI (mg/kg/min pro $\mu$ U/ml)	0,111 $\pm$ 0,009	0,1172 $\pm$ 0,012	+ 0,0062 $\pm$ 0,007	0,363
FFA ( $\mu$ mol/l)	350 $\pm$ 28	423 $\pm$ 35	+ 73 $\pm$ 47	0,137
Gesamt- Cholesterin (mg/dl)	164,6 $\pm$ 7,8	156,9 $\pm$ 6,1	- 7,7 $\pm$ 3,4	<b>0,037</b>
HDL-Chol. (mg/dl)	49,3 $\pm$ 2,1	44,6 $\pm$ 1,8	- 4,8 $\pm$ 1,2	<b>0,001</b>
LDL-Chol. (mg/dl)	101,3 $\pm$ 5,8	97,0 $\pm$ 3,9	- 4,3 $\pm$ 3,3	0,211
LDL/HDL-Quot	2,11 $\pm$ 0,14	2,25 $\pm$ 0,15	+ 0,1406 $\pm$ 0,04	<b>0,003</b>
Glycerol ( $\mu$ mol/l)	68,0 $\pm$ 4,9	78,4 $\pm$ 16,3	+ 10,4 $\pm$ 18,3	0,576
Triglyceride (mg/ml)	81,6 $\pm$ 6,2	95,3 $\pm$ 16,7	+ 13,7 $\pm$ 12,3	0,286

### 3.3.2.2 Vergleich der Veränderung der Serumparameter zwischen fettreicher und kohlenhydratreicher Kost

#### *Nüchternblutzucker und Insulin:*

Der leichte Anstieg des Nüchternblutzuckers unter Fettkost ( $\Delta + 3 \%$ ) unterschied sich signifikant von dem ebenfalls leichten Abfall ( $\Delta - 4 \%$ ) unter KH-Kost ( $p = 0,003$ ).

Die Veränderungen der Insulinspiegel unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Diätphasen: Der Nüchtern-Insulinspiegel war unter kohlenhydratreicher Kost mit 8 % stärker gefallen als unter fettreicher Kost ( $\Delta - 2 \%$ ), während die Insulinwerte nach 10 min des Glukose-Clamps unter fettreicher Kost ( $\Delta + 12 \%$ ) stärker angestiegen waren als unter kohlenhydratreicher Kost ( $\Delta + 2 \%$ ). Die Veränderung des Wertes nach 120. min GC unterschied sich nicht relevant zwischen den beiden Diätphasen.

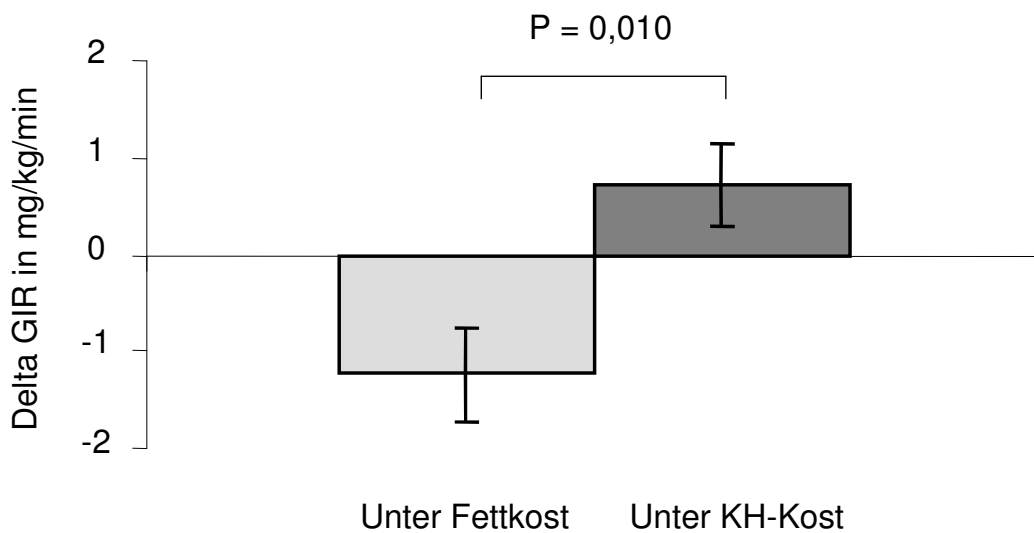


**Abbildung 15:** Vergleich der Veränderungen des Nüchternblutzuckers durch fettreiche Kost und kohlenhydratreiche Kost (KH) bei insulinresistenten Probanden. Angegeben sind die Differenzen zwischen vor und nach der Diätphase, der SEM ist eingezeichnet, p im gepaarten T-Test.

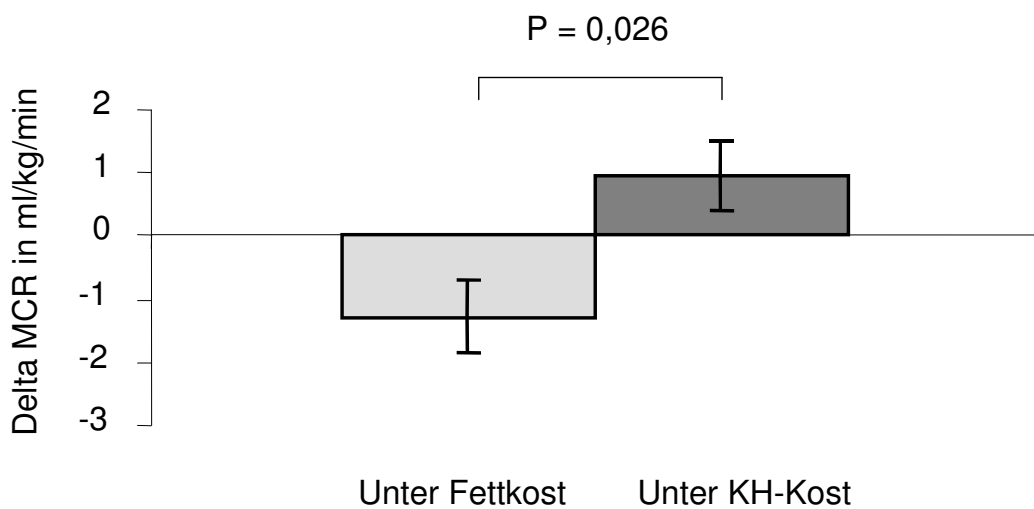
*Parameter der Insulinsensitivität:*

Alle Parameter der Insulinsensitivität fielen bei den insulinresistenten Probanden unter fettreicher Kost ab, wohingegen sie unter kohlenhydratreicher Kost jeweils anstiegen. Der Unterschied zwischen den Diätphasen erreichte im gepaarten T-Test Signifikanz (GIR:  $\Delta$  unter Fett - 14 %;  $\Delta$  unter KH + 9 %;  $p = 0,010$  / MCR:  $\Delta$  unter Fett - 13 %;  $\Delta$  unter KH + 11 %;  $p = 0,026$  / ISI:  $\Delta$  unter Fett - 16 %;  $\Delta$  unter KH + 6 %;  $p = 0,017$ ).

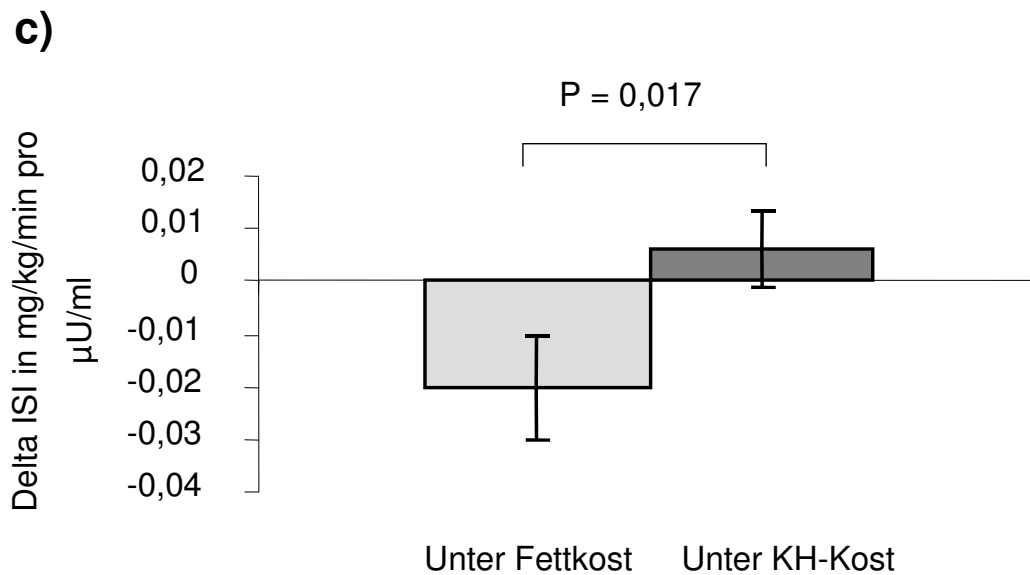
**a)**



**b)**







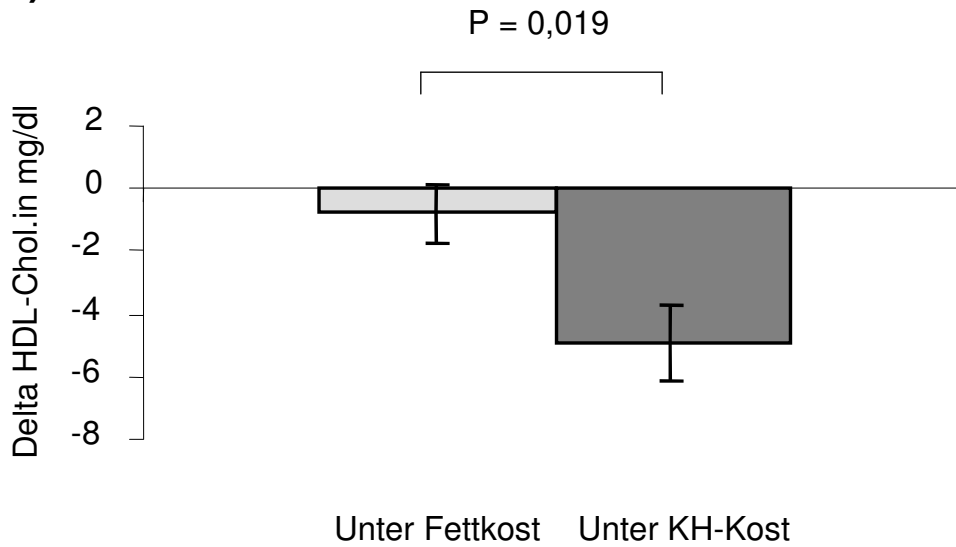
**Abbildung 16:** Vergleich der Veränderungen durch fettreiche Kost und kohlenhydratreiche Kost (KH) bei insulinresistenten Probanden: **a)** GIR **b)** MCR **c)** ISI. Angegeben sind die Differenzen zwischen vor und nach der Diätphase, der SEM ist eingezeichnet, p im gepaarten T-Test.

*Parametern des Lipidstoffwechsels:*

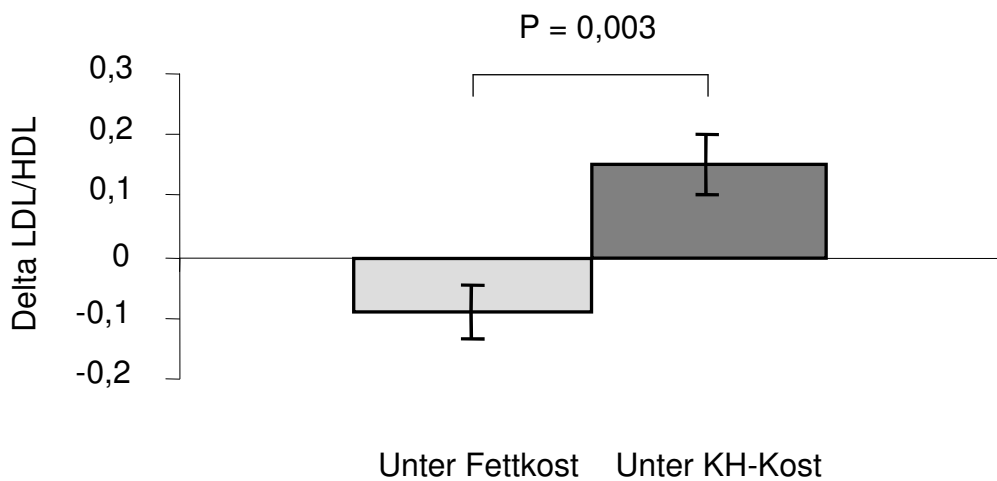
Das HDL-Cholesterin zeigte einen statistisch signifikant stärkeren Abfall unter kohlenhydratreicher Kost als unter fettreicher Kost ( $\Delta$  unter Fett - 2 %;  $\Delta$  unter KH - 10 %;  $p = 0,019$ ). Der LDL/HDL-Quotient dagegen fiel unter fettreicher Kost 4 % ab, wohingegen er unter kohlenhydratreicher Kost 7 % anstieg, der Unterschied war signifikant im gepaarten T-Test ( $p = 0,003$ ). FFAs ( $\Delta$  unter Fett: - 3 %;  $\Delta$  unter KH: + 21 %;  $p = 0,187$ ), Glycerol ( $\Delta$  unter Fett: - 39 %;  $\Delta$  unter KH: + 15 %;  $p = 0,211$ ) und Triglyceride ( $\Delta$  unter Fett: - 19 %;  $\Delta$  unter KH: + 17 %;  $p = 0,061$ ) fielen jeweils unter Fettkost ab, während sie unter Kohlenhydratkost anstiegen, ohne jedoch im Vergleich statistische Signifikanz zu erreichen.

Die Veränderungen im Gesamt-Cholesterin und LDL-Cholesterin zeigten keine relevanten Unterschiede im Vergleich zwischen den beiden Diätphasen.

a)



b)

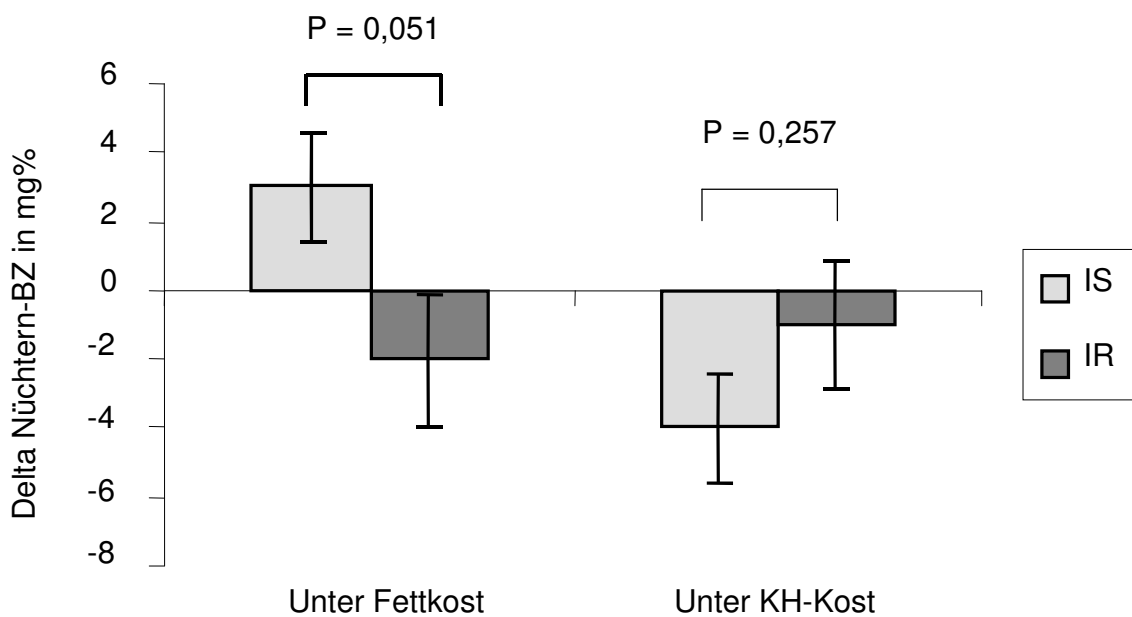


**Abbildung 17:** Vergleich der Veränderungen durch fettreiche Kost und kohlenhydratreiche Kost (KH) bei insulinsensiblen Probanden: **a)** HDL-Cholesterin **b)** LDL/HDL-Quotient. Angegeben sind die Differenzen zwischen vor und nach der Diätphase, der SEM ist eingezeichnet, p im gepaarten T-Test.

### 3.3.3 Vergleich der Veränderungen nach Intervention durch Diät zwischen insulinsensiblen und insulinresistenten Probanden

#### Nüchternblutzucker und Insulin:

Unter Fettkost unterschied sich die leichte Zunahme des Nüchternblutzuckers bei den Insulinsensiblen (3 %) trendmäßig von der leichten Abnahme (-2 %) bei den Insulinresistenten ( $p = 0,051$ ). Die Veränderungen unter KH-Kost unterschieden sich nicht relevant zwischen den beiden Gruppen.

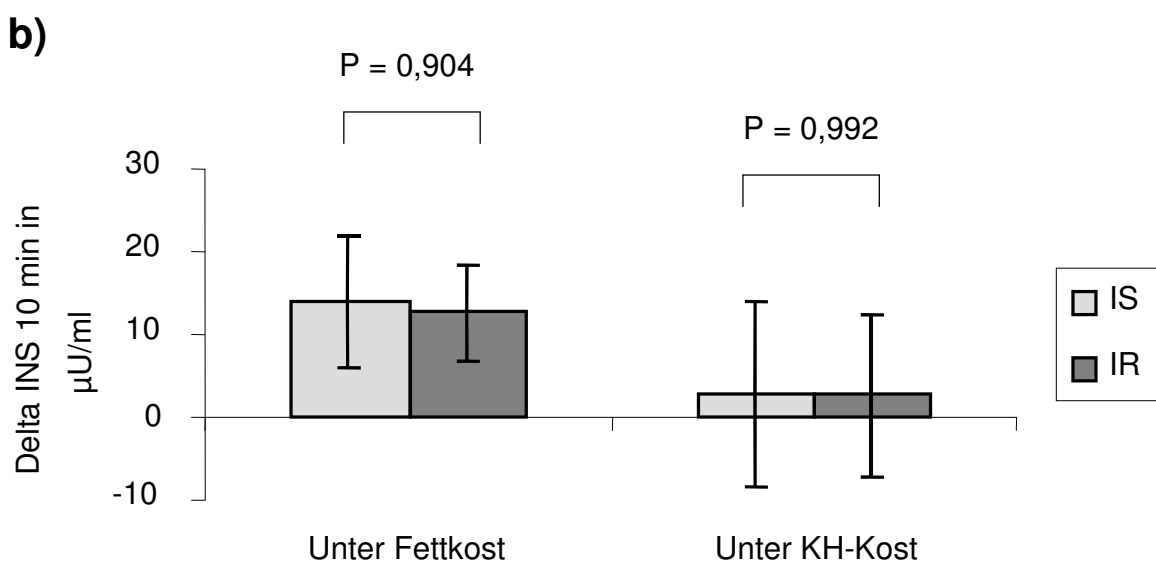
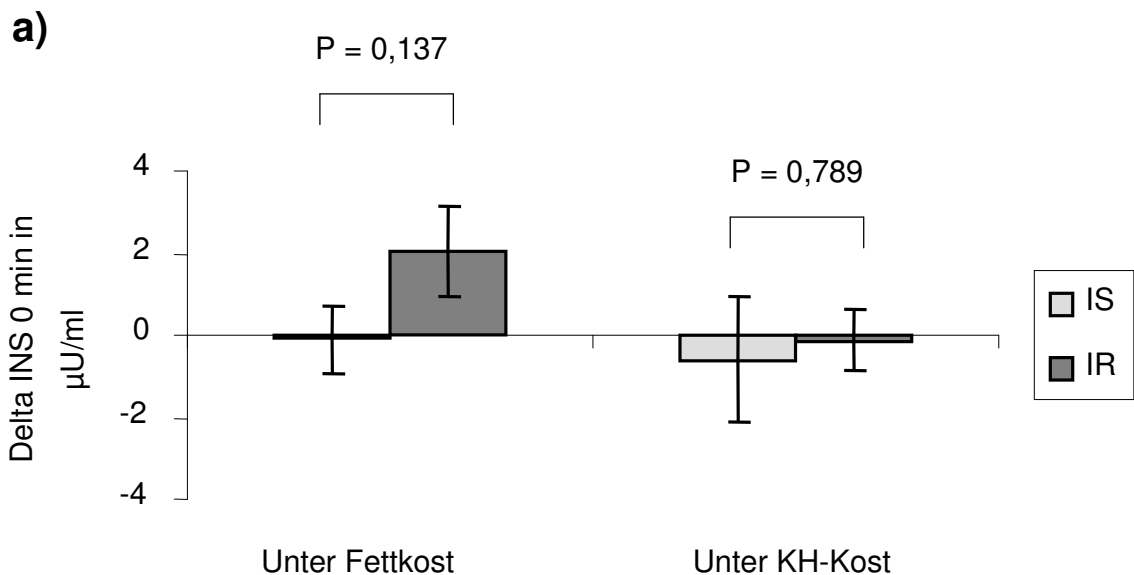


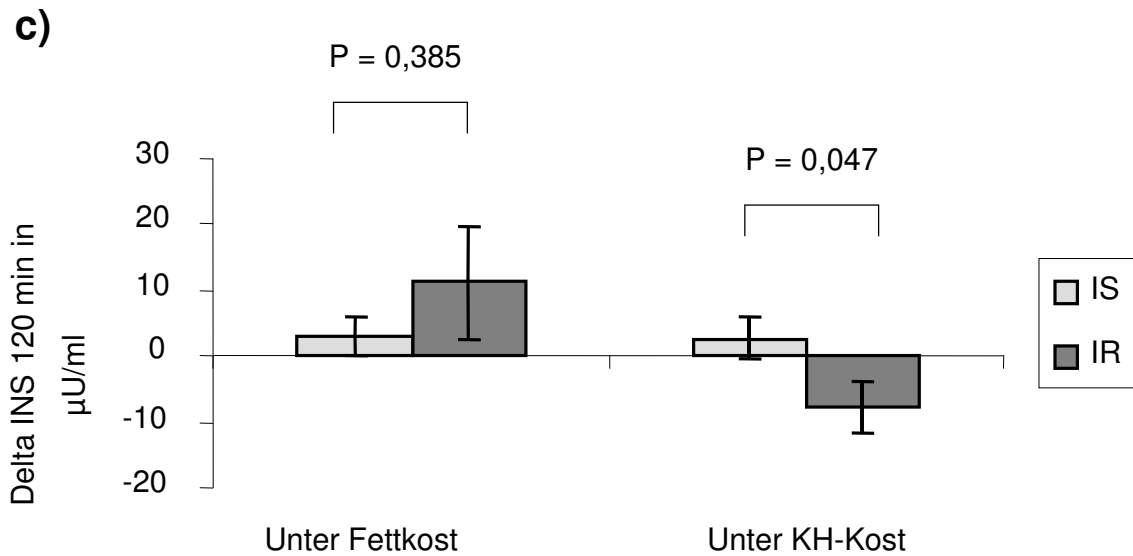
**Abbildung 18:** Veränderungen des Nüchternblutzuckers nach Intervention durch Diät im Vergleich zwischen insulinsensiblen (IS) und insulinresistenten (IR) Probanden. Angegeben sind die Mittelwerte der Differenzen zwischen vor und nach der Diätphase, der SEM ist eingezeichnet, p im ungepaarten T-Test.

Unter fettreicher Kost zeigten die Insulinspiegel während des Clamps bei der insulinresistenten Gruppe stärkere Veränderungen als die der insulinsensiblen Gruppe. Während sich bei den Sensiblen der Nüchterninsulinwert unter Fettkost nicht relevant veränderte, nahm er bei den Resistenten zu (IS:  $\Delta$  - 2 %;

IR:  $\Delta + 24 \%$ ,  $p = 0,137$ ). Die Veränderung des Insulinwertes nach 10. min des Glukose-Clamps unterschied sich nicht relevant zwischen den beiden Gruppen, der Wert nach 120. min GC nahm bei der resistenten Gruppe (IR:  $\Delta + 14 \%$ ) wiederum stärker ( $p = 0,385$ ) zu als bei der sensiblen Vergleichsgruppe (IS:  $\Delta + 5 \%$ ).

Unter kohlenhydratreicher Kost zeigte sich kein relevanter Unterschied in der Veränderung des Nüchterninsulinwertes sowie des Wertes nach 10. min GC zwischen den beiden Gruppen. Die Veränderung der Werte für Insulin nach 120. min GC unter Kohlenhydraten unterschied sich signifikant zwischen den beiden Gruppen, der Spiegel nahm bei den insulinresistenten Probanden um 4 % zu, wohingegen er bei den insulinresistenten um 9 % abfiel ( $p = 0,047$ ).



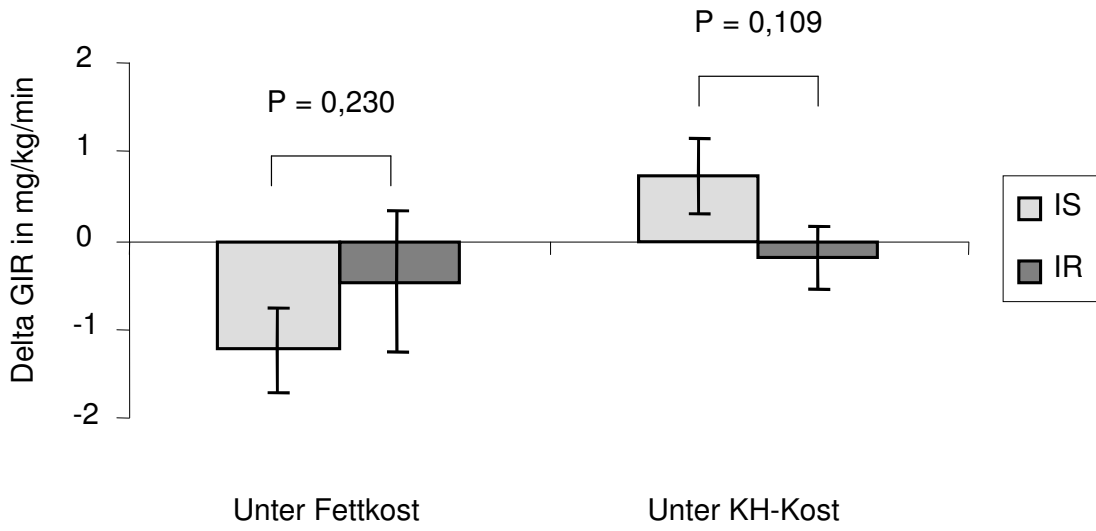


**Abbildung 19:** Veränderungen der Insulinspiegel nach Intervention durch Diät im Vergleich zwischen insulinsensiblen (IS) und insulinresistenten (IR) Probanden zu verschiedenen Zeitpunkten des Clamps: **a)** 0. min **b)** 10. min **c)** 120. min. Angegeben sind die Mittelwerte der Differenzen zwischen vor und nach der Diätphase, der SEM ist eingezeichnet, p im ungepaarten T-Test.

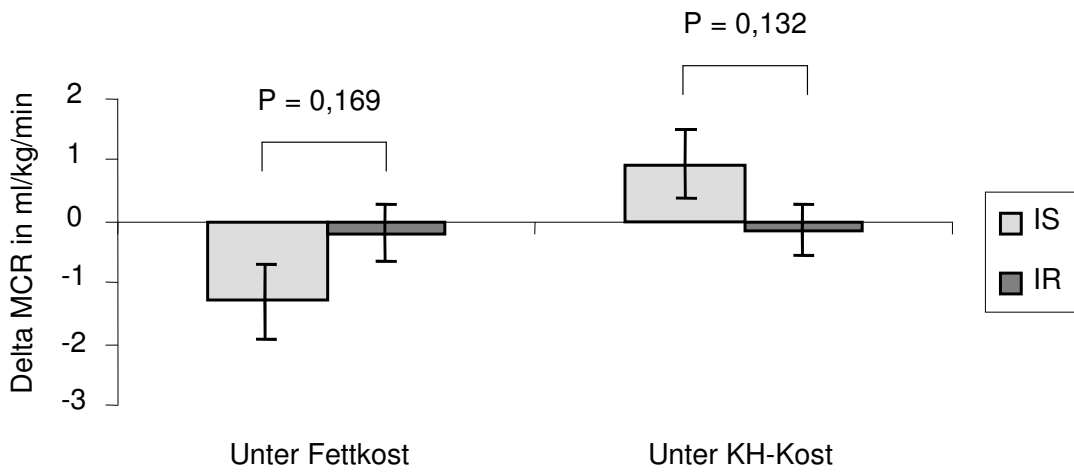
*Parameter der Insulinsensitivität:*

Im Vergleich zu den insulinresistenten Probanden war bei den insulinsensiblen Probanden unter fettreicher Kost eine stärkere Abnahme von GIR, MCR und ISI festzustellen (GIR IS unter Fett:  $\Delta$  - 14 %; GIR IR unter Fett:  $\Delta$  - 9 %; n.s. / MCR IS unter Fett:  $\Delta$  - 13 %; MCR IR unter Fett:  $\Delta$  - 4 %; n.s. / ISI IS unter Fett:  $\Delta$  - 19 %; ISI IR unter Fett :  $\Delta$  - 15 %; n.s.). Unter kohlenhydratreicher Kost dagegen stiegen die Werte für die GIR und MCR bei den insulinsensiblen Probanden (GIR IS unter KH:  $\Delta$  + 9 %; GIR IR unter KH:  $\Delta$  - 3 %; n.s. / MCR IS unter KH:  $\Delta$  + 11 %; MCR IR unter KH:  $\Delta$  - 2; n.s.), während die Werte bei den insulinresistenten Probanden abfielen. Der Anstieg des ISI unterschied sich nicht relevant zwischen den beiden Gruppen unter kohlenhydratreicher Kost.

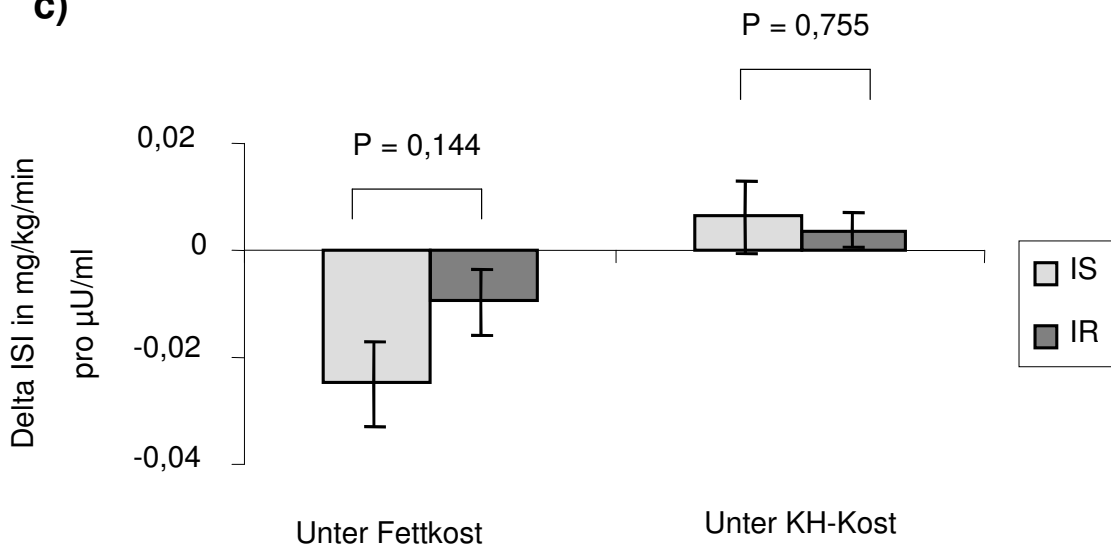
**a)**



**b)**



**c)**



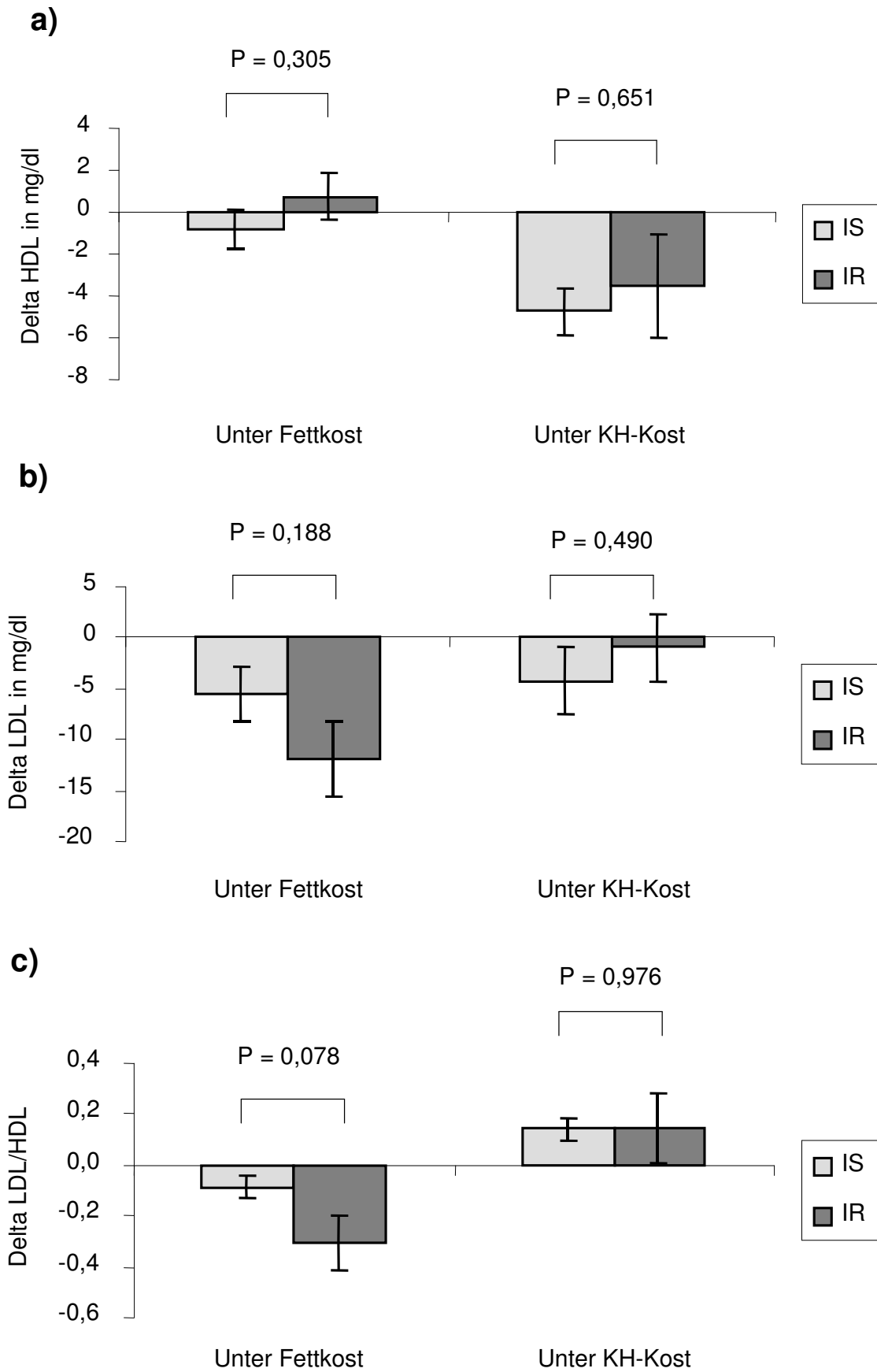
**Abbildung 20:** Veränderungen der Parameter der Insulinsensitivität nach Intervention durch Diät im Vergleich zwischen insulin-sensiblen (IS) und insulin-resistenten (IR) Probanden: **a)** GIR **b)** MCR **c)** ISI. Angegeben sind die Mittelwerte der Differenzen zwischen vor und nach der Diätphase, der SEM ist eingezeichnet, p im ungepaarten T-Test.

### *Parameter des Lipidstoffwechsels:*

Die Veränderungen der Parameter des Lipidstoffwechsels unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen:

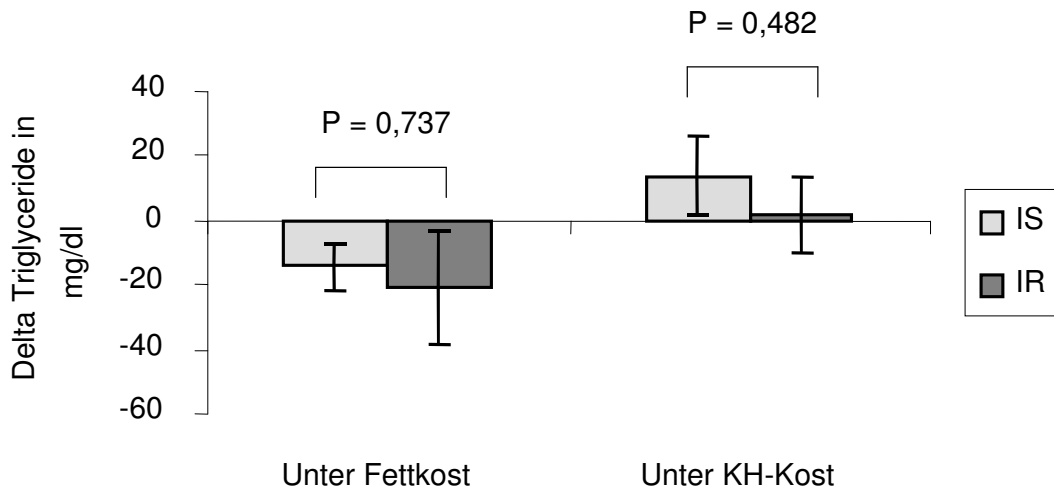
Unter fettreicher Kost fielen der LDL/HDL-Quotient (IS:  $\Delta$  - 4 %; IR:  $\Delta$  - 11 %) und FFAs (IS:  $\Delta$  - 3 %; IR:  $\Delta$  -14 %) jeweils bei den Insulinresistenten stärker ab als bei den Insulinsensiblen, LDL-Cholesterin (IS:  $\Delta$  - 6 %; IR:  $\Delta$  - 9 %), Gesamt-Cholesterin (IS:  $\Delta$  - 6 %; IR:  $\Delta$  - 7 %), Glycerol (IS:  $\Delta$  - 38 %; IR:  $\Delta$  -33 %) und Triglyceride (IS:  $\Delta$  - 19 %; IR:  $\Delta$  - 15 %) zeigten keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Das HDL-Cholesterin hatte sich bei beiden Gruppen unter Fettkost nicht relevant verändert.

Unter kohlenhydratreicher Kost war der Glycerolspiegel bei den sensiblen um 15 % angestiegen, während er bei den resistenten Probanden deutlich um 20 % abgefallen war. FFAs und Triglyceride zeigten bei der insulin-sensiblen Gruppe einen stärkeren aber nicht signifikant stärkeren Anstieg als bei den insulin-resistenten (FFA: IS:  $\Delta$  + 21 %; IR:  $\Delta$  + 4 % / Triglyceride: IS:  $\Delta$  + 17 %; IR:  $\Delta$  + 1 %). Der Anstieg des LDL/HDL-Quotienten und der Abfall des HDL-Cholesterins unterschieden sich nicht relevant zwischen den beiden Gruppen. Gesamt-Cholesterin und LDL-Cholesterin veränderten sich bei beiden Gruppen nicht relevant.

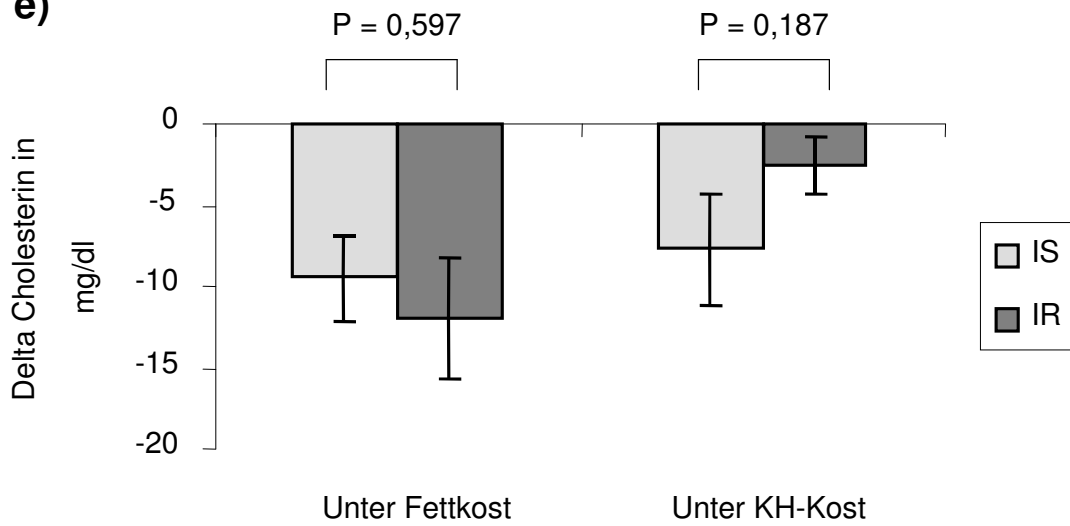




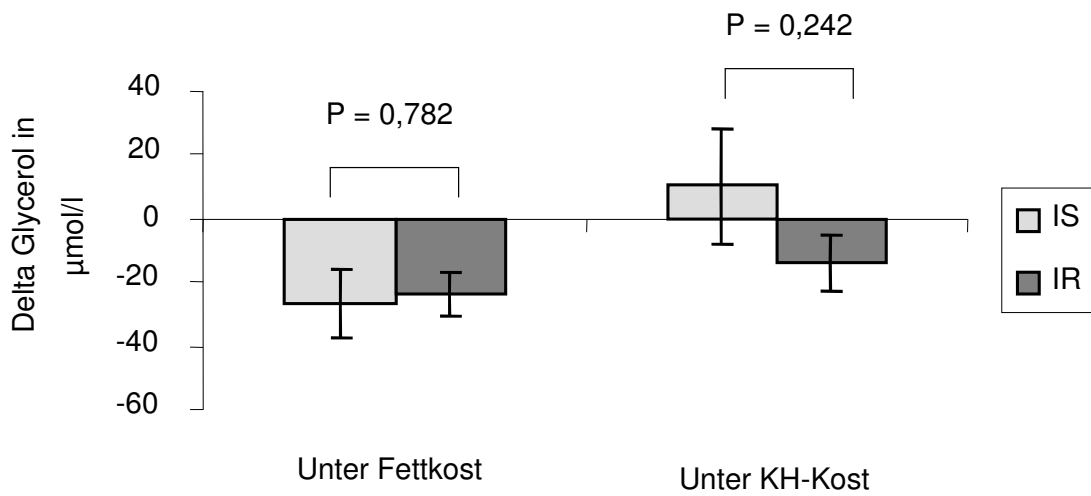
d)



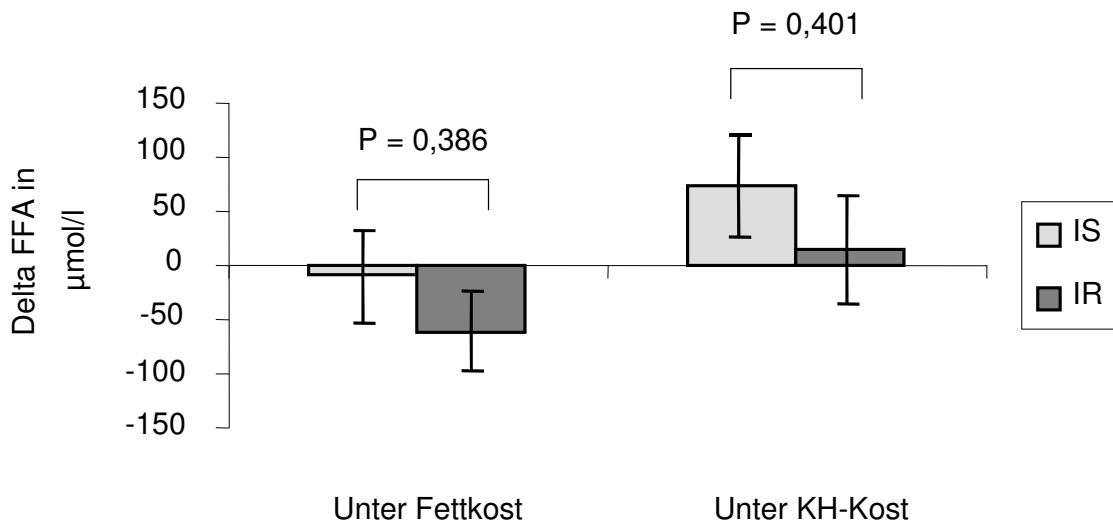
e)



f)



**g)**



**Abbildung 21:** Veränderungen der Parameter des Lipidstoffwechsels nach Intervention durch Diät im Vergleich zwischen insulin sensiblen (IS) und insulinresistenten (IR) Probanden: **a)** HDL-Cholesterin **b)** LDL-Cholesterin **c)** LDL/HDL-Quotient **d)** Triglyceride **e)** Gesamtcholesterin **f)** Glycerol **g)** FFA. Angegeben sind die Mittelwerte der Differenzen zwischen vor und nach der Diätphase, der SEM ist eingezeichnet, p im ungepaarten T-Test.

### 3.3.4 IMCL

#### 3.3.4.1 Veränderungen des IMCL-Gehaltes nach Intervention durch Diät

##### Insulinresistente Probanden:

Bei den insulinresistenten Probanden war ein diskreter Anstieg der IMCL-Werte um 8 % (n.s.) unter fettreicher Kost im M.tib.ant. zu erkennen, im M.sol. konnte keine relevante Veränderung festgestellt werden.

Unter kohlenhydratreicher Kost ließ sich ein leichter Abfall der IMCLs im M.tib.ant. um 7 % (n.s.) nachweisen, die Werte im M.sol. veränderten sich wiederum nicht relevant.

**Tabelle 9: Insulinresistente Probanden:** Veränderungen der IMCL-Werte durch **fettreiche Kost (Fett)**. Daten sind angegeben als Mittelwerte  $\pm$  SEM, p im gepaarten T-Test zwischen vor Fett und nach Fett.

	vor Fett	nach Fett	Differenz	p =
M.tib.ant.	4,85 $\pm$ 0,74	5,22 $\pm$ 0,7	0,38 $\pm$ 0,31	0,247
M.sol.	15,89 $\pm$ 1,85	16,36 $\pm$ 1,70	0,464 $\pm$ 0,798	0,571

**Tabelle 10: Insulinresistente Probanden:** Veränderungen der IMCL-Werte durch **kohlenhydratreiche Kost (KH)**. Daten sind angegeben als Mittelwerte  $\pm$  SEM, p im gepaarten T-Test zwischen vor KH und nach KH.

	vor KH	Nach KH	Differenz	p =
M.tib.ant.	4,66 $\pm$ 0,68	4,32 $\pm$ 0,58	-0,34 $\pm$ 0,61	0,588
M.sol.	14,66 $\pm$ 1,59	14,74 $\pm$ 1,24	0,086 $\pm$ 0,679	0,902

Insulinsensible Probanden:

Bei den insulinsensiblen Probanden waren die IMCL-Werte im M. tib.ant. unter fettreicher Kost um 13 % (n.s.) gestiegen, im M.sol. ließ sich keine relevante Veränderung nachweisen.

Unter kohlenhydratreicher Kost war im M.tib.ant. ein statistisch signifikanter Abfall ( $p = 0,023$ ) der IMCL-Werte um 26 % nachweisbar während im M.sol wiederum keine relevante Veränderung eingetreten war.

**Tabelle 11: Insulinsensible Probanden:** Veränderungen der IMCL-Werte durch **fettreiche Kost (Fett)**. Daten sind angegeben als Mittelwerte  $\pm$  SEM, p im gepaarten T-Test zwischen vor Fett und nach Fett.

	vor Fett	nach Fett	Differenz	p =
M.tib.ant.	3,83 $\pm$ 0,45	4,32 $\pm$ 0,61	0,49 $\pm$ 0,417	0,259
M.sol.	17,06 $\pm$ 3,84	17,33 $\pm$ 3,07	0,27 $\pm$ 1,22	0,828

**Tabelle 12: Insulinsensible Probanden:** Veränderungen der IMCL-Werte durch **kohlenhydratreiche Kost (KH)**. Daten sind angegeben als Mittelwerte  $\pm$  SEM, p im gepaarten T-Test zwischen vor KH und nach KH.

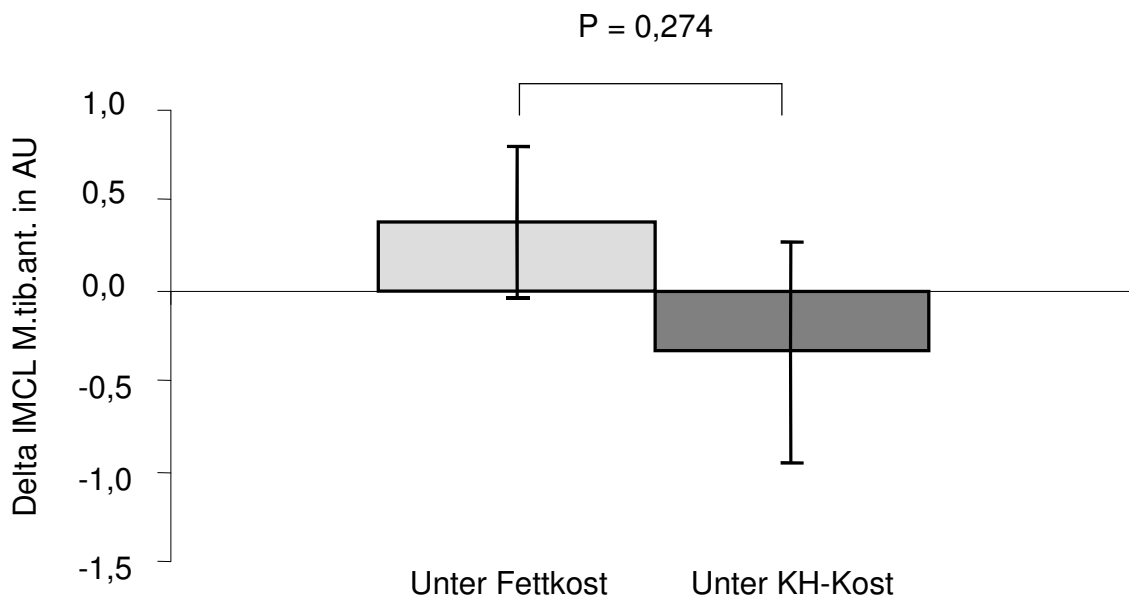
	vor KH	Nach KH	Differenz	p =
M.tib.ant.	4,22 $\pm$ 0,61	3,14 $\pm$ 0,45	-1,08 $\pm$ 0,42	<b>0,023</b>
M.sol.	14,81 $\pm$ 2,03	14,43 $\pm$ 2,11	-0,38 $\pm$ 0,46	0,427

**3.3.4.2 Vergleich der IMCL-Veränderungen zwischen fettreicher und kohlenhydratreicher Kost**

Insulinresistente Probanden:

Bei den insulinresistenten Probanden unterschieden sich die Veränderungen der IMCLs unter fettreicher Kost nicht signifikant ( $p = 0,274$ ) von jenen unter

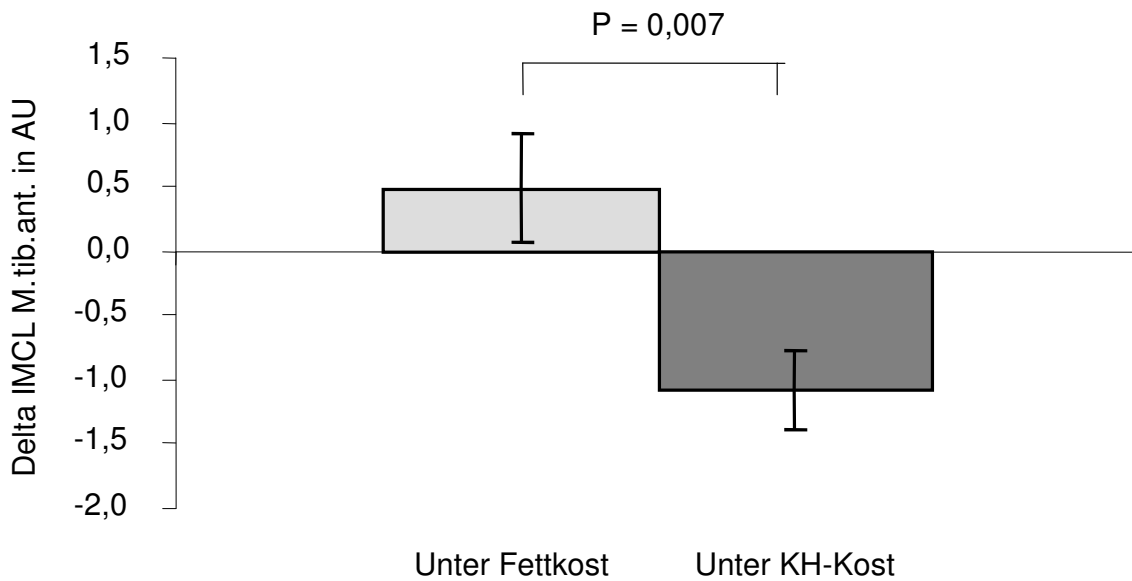
kohlenhydratreicher Kost. Einem leichten Anstieg der IMCLs unter Fettkost im M.tib.ant. ( $\Delta + 8\%$ ) stand eine leichte Abnahme ( $\Delta -7\%$ ) unter Kohlenhydratkost gegenüber. Im M.sol. zeigte sich kein relevanter Unterschied zwischen den beiden Diätphasen.



**Abbildung 22:** Vergleich der Veränderung der IMCL-Werte im M.tib.ant. durch fettreiche Kost und kohlenhydratreiche Kost (KH) bei **insulinresistenten** Probanden. Angegeben sind die Mittelwerte der Differenzen zwischen vor und nach der Diätphase, der SEM ist eingezeichnet, p im gepaarten T-Test.

Insulinsensible Probanden:

Bei den insulinsensiblen Probanden erreichte der Unterschied der IMCL-Veränderungen zwischen dem 13 %-igen Anstieg unter fettreicher und dem 26 %-igen Abfall unter kohlenhydratreicher Kost signifikantes Niveau im M.tib.ant. ( $p = 0,007$ ), während im M.sol. zwischen den Diätphasen keine relevante Veränderung nachzuweisen war.



**Abbildung 23:** Vergleich der Veränderung der IMCL-Werte im M.tib.ant. durch fettreiche Kost und kohlenhydratreiche Kost (KH) bei **insulinsensiblen** Probanden. Angegeben sind die Mittelwerte der Differenzen zwischen vor und nach der Diätphase, der SEM ist eingezeichnet, p im gepaarten T-Test.

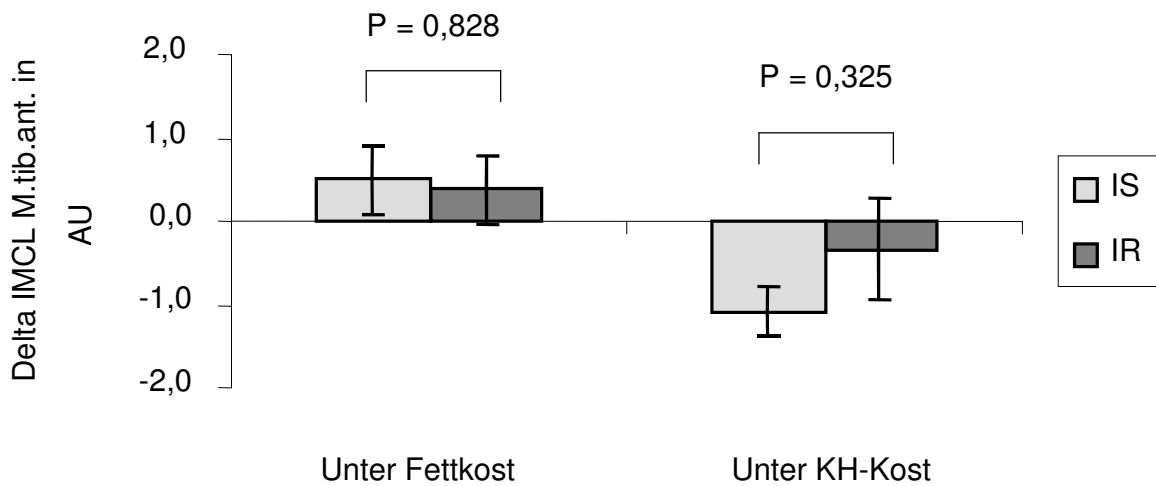
### 3.3.4.3 Vergleich der IMCL-Veränderungen zwischen insulinsensiblen und insulinresistenten Probanden

#### Fettreiche Kost:

Unter fettreicher Kost unterschieden sich die Veränderung zwischen Insulinsensiblen und Insulinresistenten nicht signifikant. Bei beiden Gruppen stiegen die IMCL-Werte im M.tib.ant. an, im Vergleich war die Änderung bei den insulinsensiblen Probanden ( $\Delta + 13\%$ ) stärker als bei den insulinresistenten ( $\Delta + 8\%$ ). Beide Gruppen zeigten keine relevanten Veränderungen im M.sol.

Kohlenhydratreiche Kost:

Unter kohlenhydratreicher Diät unterschieden sich die Veränderungen ebenfalls nicht signifikant zwischen Insulinsensiblen und Insulinresistenten. Bei beiden Gruppen fielen die IMCL-Werte im M.tib.ant. ab, in der insulinsensiblen Gruppe mit 26 % wiederum deutlicher als in der insulinresistenten Gruppe mit 7 %. Die Veränderungen im M.sol. unterschieden sich nicht relevant zwischen den beiden Gruppen.



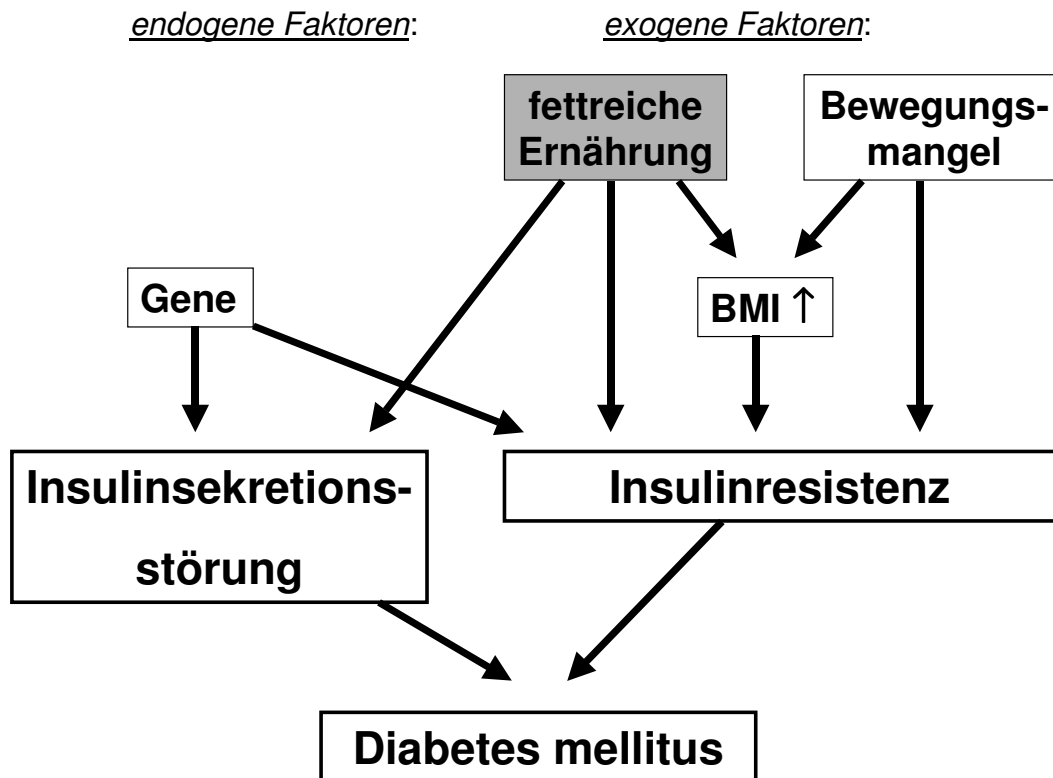
**Abbildung 24:** Veränderungen der IMCL-Werte im M.tib.ant. nach Intervention durch Diät im Vergleich zwischen insulinsensiblen (IS) und insulinresistenten (IR) Probanden. Angegeben sind die Mittelwerte der Differenzen zwischen vor und nach der Diätphase, der SEM ist eingezeichnet, p im ungepaarten T-Test.

## 4 Diskussion

Im Laufe der menschlichen Evolution hat sich die Zusammensetzung der Nahrung vor allem in modernen Industrienationen wie den USA oder Deutschland grundlegend verändert (108). Im Vergleich zu unseren frühen Vorfahren, den Jägern und Sammlern, zeichnet sich die Nahrung moderner Gesellschaften heutzutage vor allem durch eine Zunahme des Fettanteils, einer Abnahme im Verhältnis mehrfach ungesättigter Fettsäuren gegenüber gesättigten Fettsäuren und durch eine Zunahme des Anteils an  $\omega$ -6-Fettsäuren aus (109). Bei gleichzeitiger Abnahme der körperlichen Aktivität gingen diese Veränderungen in den Ernährungsgewohnheiten Hand in Hand mit einer Zunahme der Prävalenz von Diabetes mellitus, koronarer Herzerkrankung (Arteriosklerose) und Adipositas (110-112).

Zusammengefaßt unter dem Begriff des metabolischen Syndroms ("Wohlstandssyndrom") ist all diesen Erkrankungen die Insulinresistenz der insulinabhängigen Gewebe wie der Skelettmuskulatur gemeinsam (113). Verschiedene endogene (genetische Prädisposition) und exogene (fetteiche Ernährung, Bewegungsmangel, Körpergewicht) Risikofaktoren zur Entwicklung einer Insulinresistenz sind identifiziert worden (siehe Kapitel 1.3.2). In den vergangenen 50 Jahren hat sich die Prävalenz des Diabetes mellitus verzwanzigfacht (1), was durch eine Veränderung der genetischen Faktoren in so kurzer Zeit nicht zu erklären ist. Aus diesem Grund sind exogene Faktoren wie fettreiche Ernährung, Bewegungsmangel und BMI und ihre Bedeutung für die Entwicklung der Insulinresistenz in den Mittelpunkt des Interesses gerückt.





**Abbildung 25:** Endogene und exogene Einflußfaktoren auf die Entwicklung von Insulinsekretionsstörung und Insulinresistenz und in deren Folge des Diabetes mellitus.

Studien haben gezeigt, daß kurzfristige fettreiche Ernährung bei gesunden Probanden zu einer signifikanten Abnahme der Insulinsensitivität führte. Diese Abnahme der Insulinsensitivität war eng assoziiert mit einer signifikanten Zunahme der IMCL-Pools in der Skelettmuskulatur (35). Die vorliegende Studie untersuchte diese Zusammenhänge an gesunden, aber bereits insulinresistenten Probanden. Wie verschiedene Arbeitsgruppen gezeigt haben, stellen diese eine Gruppe dar, bei denen im Vergleich zu insulin-sensiblen Probanden bereits signifikant höhere IMCL-Speicher nachzuweisen sind (73-78). Darum wurde untersucht, ob eine kurzfristige Diätumstellung auch bei dieser Subgruppe im Vergleich zu einer insulin-sensiblen Kontrollgruppe die Insulinsensitivität und die IMCLs verändert.

#### **4.1 Assoziation des IMCL-Gehaltes mit der Insulinsensitivität**

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen eine signifikante Korrelation des IMCL-Gehaltes des M.tib.ant mit der Insulinsensitivität (siehe Kapitel 3.2) und stehen damit in Einklang mit Berichten verschiedener Autoren (35,73-78). Diese Assoziation verdeutlicht die Rolle der IMCLs in der Pathogenese der Insulinresistenz.

#### **4.2 Einfluß kurzfristiger Intervention durch Diät auf die Insulinsensitivität und die IMCLs insulinresistenter Probanden**

##### **4.2.1 Einfluß fettreicher Kost auf die Insulinsensitivität insulinresistenter Probanden**

Eine dreitägige Ernährungsumstellung auf einen 60 %-igen Fettanteil an der gesamten Energieaufnahme führte bei insulinresistenten Probanden im Trend zu einer diskreten Abnahme der Insulinsensitivität (ISI -15 %, n.s.) (siehe Kapitel 3.3.1.1). Der ISI, der die Glukose-Infusions-Rate (GIR) unter Berücksichtigung des Insulinspiegels im steady-state beurteilt, erscheint deswegen ein aussagekräftiger Parameter zur Erfassung der Insulinsensitivität zu sein, da die Einflüsse der Ernährung auf die endogene Insulinclearance und damit auf den Plasmainsulinspiegel (z.B. im steady-state des Glucose-Clamps) besser erfaßt werden.

In vorangegangenen Studien unserer Arbeitsgruppe wurde gezeigt, daß sich die Insulinsensitivität bei gesunden Probanden durch akute Exposition mit erhöhten freien Fettsäuren und Hyperinsulinämie signifikant verschlechtert (35). Diese Arbeit stellte mit der intravenösen Anhebung der freien Fettsäuren auf supraphysiologische Spiegel ein Modell extremer und künstlicher Bedingungen dar. Anschließende Untersuchungen zeigten, daß auch kurzfristige Lipidbelastung über die Nahrung zu einer signifikanten Verschlechterung der Insulinsensitivität führte (35). Diese Beobachtung weist darauf hin, daß die aus

der experimentellen Studie mit Lipidinfusion gewonnenen Erkenntnisse potentielle klinische Relevanz haben.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stehen in Einklang mit den Berichten von Bachmann et al. und erweitern die Erkenntnisse auf bereits insulinresistente Probanden. Auch in dieser Subgruppe, die per Definition bezüglich einer Störung der Insulinsensitivität bereits "vorbelastet" war, wurde durch dreitägige fettreiche Ernährung die Insulinsensitivität tendenziell weiter reduziert. Im Vergleich zu den Beobachtungen, die Bachmann et al. an gesunden Probanden gemacht hatten (Insulinsensitivität -17 %,  $p = 0,033$ ), waren die Veränderungen bei Insulinresistenten zwar qualitativ ähnlich ausgeprägt, zeigten aber keine statistische Signifikanz.

Offensichtlich hängt der negative Einfluß freier Fettsäuren auf die Insulinsensitivität von ihrem Sättigungsgrad ab. An Ratten wurde beobachtet, daß Fettsäuren mit steigendem Grad der ungesättigten Bindungsstellen die Insulinsensitivität jeweils weniger stark negativ beeinflussen (52).

Entsprechende Ergebnisse finden sich auch an Untersuchungen mit Menschen. In einer multizentrischen Studie mit 162 gesunden Probanden über drei Monate konnte die Gruppe um Vessby et al. zeigen, daß fettreiche Ernährung vorwiegend aus gesättigten Fettsäuren die Insulinsensitivität signifikant verschlechterte, wohingegen eine Diät aus vorwiegend einfach ungesättigten Fettsäuren die Insulinsensitivität nicht relevant veränderte (56). Die fettreiche Kost der vorliegenden Studie bestand vorrangig aus gesättigten Fettsäuren, Folgestudien dieser Arbeit sollten jedoch eine differenzierte Beurteilung des Einflusses der Fettsäurezusammensetzung einschließen. Interessant wäre außerdem, ob die unterschiedliche Zusammensetzung aus gesättigten und ungesättigten Fettsäuren bei insulinresistenten und insulinresistenten Probanden abweichende Veränderungen bewirkt.

#### **4.2.2 Einfluß kohlenhydratreicher Kost auf die Insulinsensitivität insulinresistenter Probanden**

Eine dreitägige Ernährungsumstellung auf einen sehr hohen Kohlenhydratanteil (ca. 64 %) an der gesamten Energieaufnahme führte bei insulinresistenten Probanden zu keiner relevanten Veränderung der Insulinsensitivität (siehe Kapitel 3.3.1.1).

Diese Ergebnisse bestätigen die Beobachtungen von Bachmann et al. an gesunden Probanden (35).

Aus den Daten kann jedoch nicht geschlossen werden, daß Kohlenhydrate grundsätzlich keinen Einfluß auf die Insulinsensibilität haben, da sich möglicherweise die Effekte einfacher und komplexer Zucker gegenseitig aufgehoben haben. Um eindeutige Aussagen machen zu können, sollten weitere Untersuchungen angeschlossen werden, die eine Diät mit überwiegend einfachen Kohlenhydraten einer Diät mit überwiegend komplexen Kohlenhydraten gegenüberstellen.

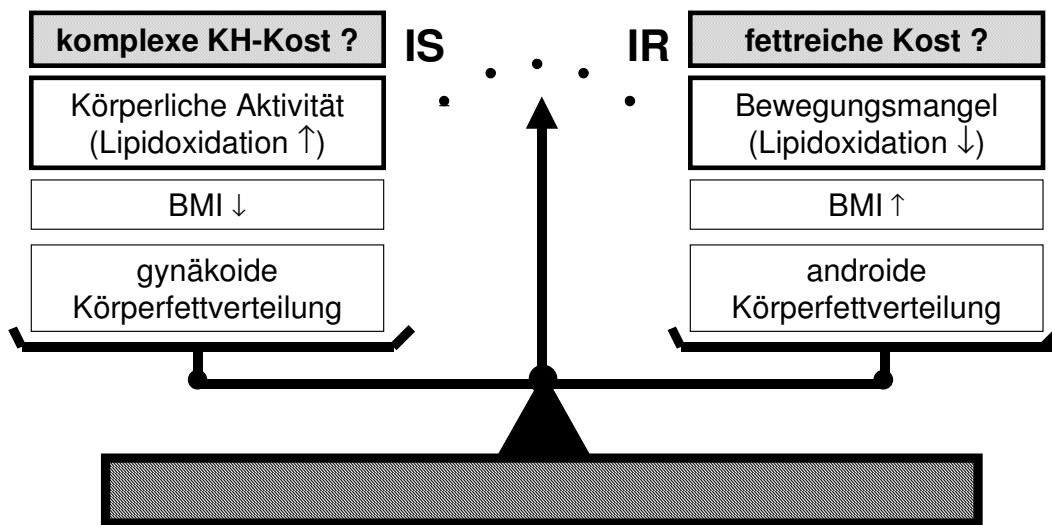
Der negative Einfluß fettreicher Kost (bestehend aus vorwiegend gesättigten Fettsäuren) auf die Insulinsensitivität wurde durch verschiedene Studien übereinstimmend beschrieben (35,56), der Einfluß kohlenhydratreicher Kost dagegen ist derzeit unklar. Bei der Interpretation dieser Ergebnisse muß bedacht werden, daß in der kohlenhydratreichen Diätphase verschiedene Einflüsse eine Rolle spielen, so zum Beispiel neben dem erhöhten Anteil an Kohlenhydraten einerseits auch der verminderte Fettanteil andererseits.

#### **4.2.3 Ernährungsumstellung und Insulinsensitivität - weitere Einflußfaktoren**

Prinzipiell haben neben der Ernährung, wie bereits oben beschrieben (siehe Abb. 25), weitere exogene Faktoren Einfluß auf die Insulinsensitivität. Vor allem körperliche Aktivität und Training (19,20) und die dadurch gesteigerte

muskuläre Lipidoxidation (90) spielen in diesem Zusammenhang ebenfalls eine große Rolle (114).

Es ist denkbar, daß die Insulinwirkung in Richtung Insulinresistenz verschoben werden kann, wenn der mit der Nahrung zugeführte Fettanteil die muskuläre Oxidation dieser Lipide übersteigt (siehe Abbildung 26).



**Abbildung 26:** Wichtige Einflußgrößen auf die Insulinsensitivität (insulinsensibel (IS), insulinresistent (IR))

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, daß schon dreitägiges Überangebot von Fetten durch die Nahrung den Stoffwechsel in Richtung Insulinresistenz verschlechtert. Die Probanden hatten die Anweisung, körperliche Aktivität während des Untersuchungszeitraumes konstant und gemäß ihren normalen Lebensgewohnheiten beizubehalten. Für Folgestudien wäre interessant zu untersuchen, ob der ungünstige Effekt fettreicher Ernährung auf die Insulinsensitivität durch gesteigerte körperliche Aktivität ausgeglichen werden kann.

#### 4.2.4 Einfluß fettreicher Kost auf die IMCLs insulinresistenter Probanden

In Übereinstimmung mit Biopsiebefunden (115) ergaben die MR-spektroskopischen Messungen der muskuläre Fettspeicher für den oxidativen, roten (Typ I Muskelfasern) M. soleus über dreifach höhere Ausgangswerte im Vergleich zu dem gemischten M. tibialis anterior. Im gesamten Verlauf der Studie zeigte vor allem der M. tib. ant. durch die Diätinterventionen Veränderungen im IMCL-Gehalt, während die Auswirkungen im M. sol. nicht so auffällig waren. Die weniger ausgeprägten relativen Veränderungen im IMCL-Gehalt des M. sol. gegenüber dem M. tib. ant. resultierten möglicherweise aus dem unterschiedlichen Enzymesatz der beiden Muskeltypen einerseits und den bereits dreifach höheren Ausgangswerten des M. sol. andererseits. Diskrete Änderungen der absoluten IMCL-Werte, wie sie nach der Intervention mit Diät in beiden Muskeln zu beobachten waren, führten daher vor allem im M. tib. ant. zu auffälligen und meßbaren Änderungen der IMCL-Werte.

Bei der insulinresistenten Studienpopulation stiegen die intramyozellulären Lipidspeicher des M. tib. ant. durch dreitägige fettreiche Kost gering (+ 8 %), aber nicht signifikant an (siehe Kapitel 3.3.3). Bachmann et al. zeigten, daß durch eine kurzfristige experimentelle Erhöhung der freien Fettsäuren auf supraphysiologische Spiegel die IMCLs innerhalb von Stunden signifikant anstiegen (+ 64 %). Auch die kurzfristige Erhöhung der Fette in der Nahrung verursachten ebenfalls einen signifikanten Anstieg der IMCLs (+ 48 %) bei gesunden Probanden (35).

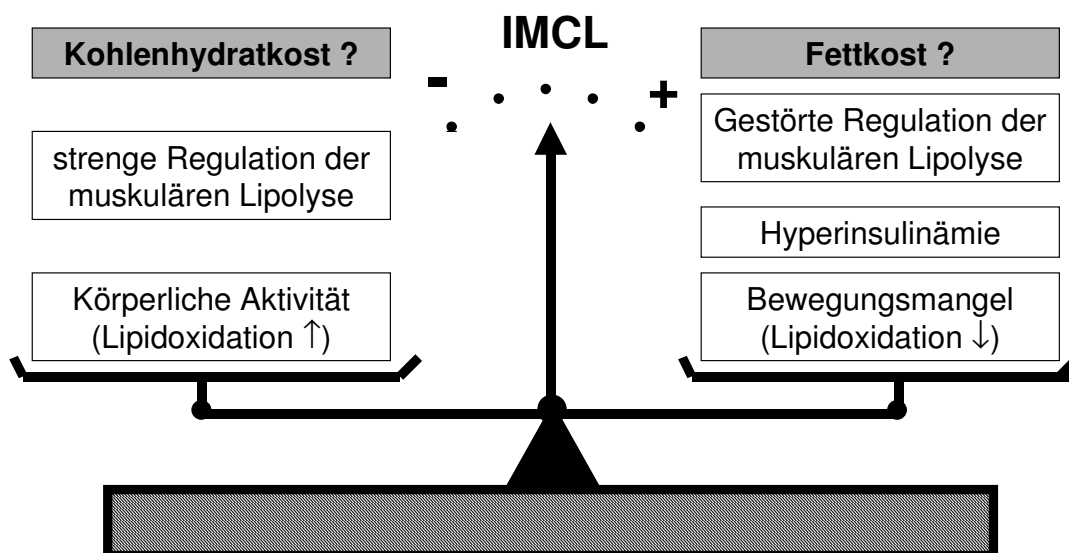
Die vorliegenden Ergebnisse bei insulinresistenten Probanden zeigen lediglich einen leichten, nicht signifikanten Anstieg der IMCL-Speicher durch drei Tage fettreiche Kost. Eine derart ausgeprägte Veränderung, wie sie Bachmann et al. an gesunden Probanden beobachtet hatten, war somit bei insulinresistenten Probanden nicht zu sehen. Man muß berücksichtigen, daß die Insulinresistenten vor der Studie bereits 27 % höhere IMCL-Werte als die insulinsensible Kontrollgruppe aufwiesen (Kapitel 3.1.2).

#### 4.2.5 Einfluß kohlenhydratreicher Kost auf die IMCLs insulinresistenter Probanden

Bei insulinresistenten Probanden zeigte sich lediglich eine leichte, nicht signifikante Abnahme der IMCLs im M.tib.ant. um -7 % (siehe Kapitel 3.3.3.1) nach kohlenhydratreicher Kost. Ähnliches wurde auch von Bachmann et al. berichtet, die bei gesunden Probanden ebenfalls eine nicht signifikante Abnahme (-10 %) der IMCLs beobachtet hatten (35).

#### 4.2.6 Ernährungsumstellung und IMCLs – weitere Einflußfaktoren

Verschiedenen Faktoren spielen eine Rolle bei der Veränderung der IMCL-Pools (siehe Kapitel 1.5.1), von denen in der vorliegenden Studie besonderes Interesse dem Einfluß der Ernährung galt. Veränderungen der IMCLs müssen im Zusammenspiel verschiedener Einzelfaktoren gesehen werden (siehe Abbildung 27). Die vorliegende Arbeit beschränkte sich auf die Auswirkungen kurzfristiger fettreicher Ernährung, letztere alleine erhöhte den IMCL-Pool bei insulinresistenten Probanden.



**Abbildung 27:** Verschiedene Einflußgrößen auf die Quantität und die Regulation der IMCL-Speicher.

Für weiterführende Untersuchungen wären Studienbedingungen interessant, die auch andere wichtige Faktoren erfassen. Bleibt der IMCL-Gehalt weitgehend konstant, wenn bei fettreicher Ernährung gleichzeitig durch gesteigerte körperliche Aktivität die Oxidation dieser Lipide stimuliert wird? Führt fettarme und kohlenhydratreiche Ernährung in Kombination mit gesteigerter körperlicher Aktivität zu einer Normalisierung bereits erhöhter IMCL-Pools bei insulinresistenten Probanden?

### **4.3 Vergleich der Veränderungen zwischen fettreicher und kohlenhydratreicher Kost bei insulinresistenten Probanden**

Während Bachmann et al. über die Effekte einer kurzfristigen Ernährungsumstellung bei nicht diabetischen gesunden Probanden berichteten (35), wurden in der vorliegenden Studie primär insulinresistente Probanden untersucht. Desweiteren wurde eine Subgruppe insulinsensibler Probanden betrachtet, bei denen ebenfalls die Veränderungen von Insulinsensitivität und IMCLs im Vergleich zwischen fettreicher und kohlenhydratreicher Kost beleuchtet wurden. Besonderes Interesse galt im Folgenden dem Vergleich zwischen insulinresistenten Probanden und dieser Kontrollgruppe insulinsensibler Probanden (siehe Kapitel 4.4).

#### **4.3.1 Veränderungen der Insulinsensitivität im Vergleich zwischen fettreicher und kohlenhydratreicher Kost**

Die Arbeit zeigt, daß die Zusammensetzung der Nahrung auch innerhalb kurzer Zeit ausgeprägte Einflüsse auf die Insulinsensitivität und die IMCLs hat. Sowohl bei insulinresistenten als auch bei insulinsensiblen Probanden wurde ein signifikanter Unterschied zwischen dem Einfluß dreitägiger fettreicher gegenüber kohlenhydratreicher Kost auf den ISI beobachtet (siehe Kapitel 3.3.1.2 und 3.3.1.4). Im Vergleich verschlechterte fettreiche Kost die Insulinsensitivität, während kohlenhydratreiche Kost eine leichte Verbesserung



bewirkte. Diese Ergebnisse bestätigen weitere Autoren, die durch direkte Umstellung von fettreicher Kost auf kohlenhydratreiche Kost eine signifikante Verbesserung der Insulinsensitivität sowohl bei diabetischen (116) als auch bei gesunden Probanden nachweisen konnten (111,117).

In der vorliegenden Studie war die Gesamtmenge der Kalorien bei der kohlenhydratreichen niedriger als bei der fettreichen Diät, weil sich bei Vorbereitungen zu dieser Studie gezeigt hatte, daß bei isokalorischer Berechnung das Volumen der Kohlenhydratkost zu groß wurde. Die Probanden hatten Probleme, die so vorgegebene Menge zu verzehren.

#### **4.3.2 Veränderungen der IMCLs im Vergleich zwischen fettreicher und kohlenhydratreicher Kost**

Der Vergleich der beiden Diätphasen zeigte zwar gegensätzliche Einflüsse auf die IMCLs, doch der Unterschied war bei insulinresistenten Probanden statistisch nicht signifikant (siehe Kapitel 3.3.4.2).

Bei insulinsensiblen Probanden zeigte sich ein deutlicher und statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Ernährungsformen: der Zunahme der IMCLs im M.tib.ant. unter fettreicher Kost (+13%) stand die Abnahme unter kohlenhydratreicher Kost (-26%) gegenüber (siehe Kapitel 3.3.4.2).

In der Literatur finden sich bisher keine Untersuchungen zum Einfluß auf die IMCLs im Vergleich zwischen kohlenhydrat- gegenüber fettreicher Kost.

#### **4.3.3 Bedeutung einer Ernährungsumstellung von fettreicher auf kohlenhydratreiche Kost**

Die vorliegenden Ergebnisse deuten darauf hin, daß eine kohlenhydratreiche Kost im Vergleich zu einer chronisch fettreichen Kost günstige Effekte auf die Insulinsensitivität und die IMCLs hat. Der Vergleich der beiden Diätphasen mit

zwischenzeitlicher mehrwöchiger Auswaschphase hatte gezeigt, daß hier gegensätzliche Einflüsse bestehen.

Beobachtungen anderer Arbeitsgruppen bestätigen dies auch im direkten Vergleich, wenn eine Phase von einigen Wochen fettreicher Kost direkt durch eine Phase kohlenhydratreicher Kost ersetzt wurde. Unter Kohlenhydratkost hatte sich die Insulinsensitivität signifikant verbessert (116,117).

Klinisch relevant könnten die Ergebnisse also für Personen werden, die sich über Jahre hinweg überwiegend fettreich ernährt haben, besonders in Kombination mit Übergewicht und Bewegungsmangel. Möglicherweise profitiert gerade diese Gruppe von einer Umstellung auf eine fettarme, kohlenhydratreiche Ernährungsweise.

In der Tat wächst gerade eine von Fettkost und mangelnder körperlicher Aktivität geprägte Generation vor allem in modernen Industrienationen wie den USA heran. Die Verbreitung von so genanntem "Junk-Food" wie Hamburgern, Pizza und Pommes Frites und die allzu häufig vor allem vor dem TV-Gerät verbrachte Freizeit erhöhen das Risiko für Diabetes dramatisch. Tatsächlich kann sogar bei Erwachsenen eine direkte positive Korrelation zwischen der täglich vor dem Fernseher verbrachten Zeit und dem Risiko an Diabetes mellitus und Adipositas zu erkranken, nachgewiesen werden (119,120).

In den letzten Jahren nahm bezeichnenderweise neben der erhöhten Inzidenz von Adipositas bei Kindern auch der Diabetes mellitus Typ 2 drastisch zu (121,122). Gerade diese Gruppe, bei denen die Hauptursache der metabolischen Störung in der extrem fettreichen Ernährung kombiniert mit mangelnder Bewegung zu liegen scheint (123), könnte gegebenenfalls von einer Umstellung der Ernährung auf fettarme, kohlenhydratreiche Kost profitieren, vor allem, wenn dies mit körperlichem Training kombiniert wird.

#### **4.4 Vergleich der Veränderungen zwischen Insulinresistenten und Insulinsensiblen Probanden**

##### **4.4.1 Vergleich der anthropometrischen und basalen metabolischen Größen in den beiden Gruppen**

Insulinresistenz ist mit charakteristischen anthropometrischen und basalen metabolischen Parametern assoziiert. So wiesen insulinresistente Probanden neben der per Definition verminderten Insulinsensitivität auch signifikant höhere Werte für BMI, WHR, Gewicht, Nüchternblutzucker und Nüchtern-Triglyceride gegenüber den insulinsensiblen Probanden auf (siehe Kapitel 3.1.1 und 3.1.2). Der Körperfettanteil, die Serumspiegel der FFAs und die des Nüchtern-Insulins waren trendmäßig ebenfalls höher in der insulinresistenten Gruppe. Diese Ergebnisse bestätigen Beobachtungen anderer Autoren bezüglich einer engen Assoziation von anthropometrischen und metabolischen Größen (13,15,17,18,25-28,31,32). Wie bereits von mehreren Autoren beschrieben, wiesen insulinresistente Probanden auch höhere IMCL-Spiegel im M.tib.ant. gegenüber den Insulinsensiblen auf (73-77).

##### **4.4.2 Veränderungen der Insulinsensitivität und der IMCLs im Vergleich zwischen Insulinsensiblen und Insulinresistenten**

Durch die Ernährung induzierte Veränderungen der Insulinsensitivität zeigten sich jeweils ausgeprägter bei insulinsensiblen Probanden als bei insulinresistenten Probanden. Der Unterschied der qualitativen Veränderungen bei Insulinsensiblen gegenüber Insulinresistenten war jedoch nicht signifikant (siehe Kapitel 3.3.2). Im Trend nahm der ISI unter Fettkost bei den Insulinsensiblen stärker ab als bei den Insulinresistenten, während KH-Kost bei beiden Gruppen keine relevanten Veränderungen induzierte. Auch die Veränderungen bei den IMCLs waren bei den Insulinsensiblen deutlicher ausgeprägt als bei den Insulinresistenten, der Unterschied erreichte jedoch auch hier keine statistische Relevanz. Der fettinduzierte Anstieg der

IMCLs im M.tib.ant. war bei den insulinresistenten Probanden im Mittelwert leicht stärker als bei den insulinresistenten Probanden und kohlenhydratreiche Diät hatte zu einer stärkeren Reduktion der IMCLs bei Insulinresistenten als bei Insulinresistenten geführt (siehe Kapitel 3.3.3.3).

Vorstudien hatten unter kurzfristiger fettreicher Diät ebenso eine geringere ausgeprägte Verschlechterung der Insulinsensitivität und der IMCL-Speicher bei insulinresistenten gegenüber insulinresistenten Personen gefunden (118).

**Tabelle 13:** Veränderung der Insulinsensitivität unter Fettkost, KH-Kost (und im Vergleich zwischen beiden) bei insulinresistenten und insulinresistenten Probanden (und im Vergleich zwischen beiden).

<b>Insulinsensitivität</b>	Fettkost	KH-Kost	Fett vs. KH
Insulinresistente	(↓) n.s.	(↑) n.s.	<b>stat.signifikant</b>
Insulinresistente	<b>↓ stat.signifikant</b>	(↑) n.s.	<b>stat.signifikant</b>
IR vs. IS	n.s.	n.s.	

**Tabelle 14:** Veränderung der IMCLs unter Fettkost, KH-Kost (und im Vergleich zwischen beiden) bei insulinresistenten und insulinresistenten Probanden (und im Vergleich zwischen beiden).

<b>IMCL (M.tib.ant.)</b>	Fettkost	KH-Kost	Fett vs. KH
Insulinresistente	(↑) n.s.	(↓) n.s.	n.s.
Insulinresistente	(↑) n.s.	<b>↓ stat.signifikant</b>	<b>stat.signifikant</b>
IR vs. IS	n.s.	n.s.	

Möglicherweise bestand in der Gruppe der Insulinresistenten bereits zu Beginn der Untersuchungsreihe eine metabolisch ungünstigere Situation. Die IMCLs waren vor Studienbeginn bereits 27 % höher als bei der Gruppe der Insulinresistenten (siehe Kapitel 3.1.2). Die theoretischen "lipotoxischen" Effekte der hohen IMCL-Pools und der konsekutiv erhöhten Spiegel lokaler freier Fettsäuren auf den Glukosestoffwechsel der Skelettmuskulatur hatten

möglicherweise bereits vorab gewirkt und die Insulinsensitivität gesenkt. Es ist daher gut vorstellbar, daß eine weitere Beladung mit Lipiden über die Nahrung den bereits vorbelasteten Stoffwechsel der Insulinresistenten nicht mehr so deutlich beeinflusste wie bei den Insulinsensiblen.

#### **4.5 Einfluß einer kurzfristigen Intervention durch Diät auf die Insulinspiegel nüchtern und während des Glukose-Clamps**

Bei einer Verschlechterung der Insulinsensitivität können physiologische Blutzuckerspiegel nur durch eine Steigerung des Serum-Insulinspiegels aufrechterhalten werden.

Nach drei Tagen fettreicher Kost waren die Nüchtern-Insulinspiegel bei den insulinresistenten Probanden um 24 % gestiegen (siehe Kapitel 3.3.1.1). Einer der möglichen Mechanismen hierfür dürfte in der Hemmung der Insulinclearance durch fettreiche Kost liegen. Diesen Effekt beschreiben auch Mittelman et al., die an Hunden durch Fettkost induzierte Insulinresistenz untersuchten. Sie konnten zeigen, daß der Organismus einer ernährungsbedingten Abnahme der Insulinsensitivität mit erhöhten Insulinspiegeln begegnet, so daß letztendlich das Produkt aus Insulinsensitivität und Insulinsekretion konstant bleibt. Genauere Messungen belegten, daß die hohen Spiegel des Insulins nach fettreicher Kost neben einer erhöhten Sekretionsrate der pankreatischen  $\beta$ -Zellen vor allem auch durch eine reduzierte hepatische Insulinclearance bedingt sind (54).

Kohlenhydratreiche Kost alleine hatte in der vorliegenden Studie bei Insulinresistenten keine relevante Auswirkung auf den Nüchtern-Insulinspiegel. Im Vergleich zwischen den beiden Diätphasen unterschied sich die Zunahme des 120. min GC Insulinwertes unter Fettkost signifikant von der Abnahme unter KH-Kost (siehe Kapitel 3.3.1.2). Dies ist als Folge der reduzierten endogenen Insulinclearance durch Fettkost anzunehmen (54).

#### **4.6 Einfluß einer kurzfristigen Intervention durch Diät auf die Parameter des Lipidstoffwechsels**

Unter Fettkost nahmen bei den insulinresistenten Probanden mit Ausnahme des HDL-Cholesterins sämtliche Parameter des Lipidstoffwechsels ab. Die Serumspiegel des Gesamt-Cholesterins, LDL-Cholesterin, LDL/HDL-Quotienten und Glycerol wurden durch die Diät signifikant gesenkt, besonders deutlich war die Abnahme beim Glycerol (-33 %), den Triglyceriden (-15 %) und den FFAs (-14 %) (siehe Kapitel 3.3.1.1). Diese Ergebnisse bestätigen frühere Beobachtungen unserer Arbeitsgruppe, die bei gesunden Probanden ebenfalls eine tendenzielle Abnahme der FFAs und Triglyceride durch fettreiche Kost gegenüber einer tendenziellen Zunahme unter kohlenhydratreicher Kost nachweisen konnte (35). Für diesen Effekt scheint zumindest teilweise ein Mechanismus verantwortlich zu sein, der schon 1987 von Kiens et al. beschrieben wurde. Sie beobachteten an gesunden Probanden nach vierwöchiger Anpassung an eine fettreiche Diät eine signifikante Zunahme der Aktivität der muskulären Lipoproteinlipase. Diese führte im Muskelgewebe zu einer höheren Aufnahme- und Speicherkapazität für Triglyceride. Interessanterweise waren die Serumspiegel der Triglyceride nach der Diät dadurch nicht verändert, wohingegen ihr Gehalt in der Muskulatur signifikant angestiegen war (103).

Wurde in einer weiteren Studie tierexperimentell die Lipoproteinlipase überexprimiert, so zeigten transgene Kaninchen um 80 % reduzierte Serumtriglyceride. Nach einer anschließenden cholesterinreichen Diät wurden weder Hypercholesterinämie noch die Entwicklung von Arteriosklerose beobachtet (124). Weiterhin fanden andere Autoren in tierexperimentellen Untersuchungen nach fettreicher Kost eine Abnahme der Plasma-Triglyceride um fast 60 % bei gleichzeitiger Zunahme der Aktivität der Lipoproteinlipase um 250 % (125,126).

KH-Kost induzierte keine wesentlichen Veränderungen der Lipidparameter bei insulinresistenten Probanden (siehe Kapitel 3.3.1.1).

Bei insulinresistenten Probanden wurden Gesamt-Cholesterin und HDL-Cholesterin durch kohlenhydratreiche Kost zwar signifikant gesenkt, FFAs, Triglyceride und Glycerol stiegen allerdings trendmäßig an (siehe Kapitel 3.3.1.3). Auch andere Arbeiten wiesen einen Anstieg der Serumlipide unter KH-Kost nach (127-130). Der zugrunde liegende biochemische Mechanismus, durch den eine kurzfristige kohlenhydratreiche Diät zu erhöhten Serum-Triglyceridspiegeln führt, ist unklar. Mittendorfer et al. postulierten eine signifikant gesteigerte Sekretion von VLDL-Triglyceriden der Leber als Ursache. Diese resultierte aus einer signifikant gedrosselten Oxidation freier Fettsäuren in der Leber, wodurch diese vermehrt für die Synthese von Triglyceriden zur Verfügung standen (127).

Zusammenfassend senkte kurzfristige fettreiche Kost die Blutfette, wohingegen kurzfristige kohlenhydratreiche Kost sie tendenziell an hob. Derzeit ist allerdings unklar, ob diese Beobachtungen bei langfristiger Diätumstellung auch derart zu finden sind.

### **4.7 Schlußfolgerungen**

Die vorliegende Arbeit befaßte sich mit den Auswirkungen einer kurzfristigen Ernährungsumstellung auf die Insulinsensitivität und die IMCLs. Neben den Veränderungen durch dreitägige Ernährung mit hochgradig fettreicher und hochgradig kohlenhydratreicher Kost galt dem Vergleich der beiden Extreme besonderes Interesse. Diese Effekte wurden an insulinresistenten Probanden und in einem weiteren Schritt im Vergleich jener mit einer Kontrollgruppe insulinresistenter Probanden untersucht.

Bei insulinresistenten Probanden wurden durch kurzfristige fettreiche Ernährung zwar qualitativ ähnliche Veränderungen wie bei gesunden Probanden gesehen, aber weder die Insulinsensitivität noch die IMCL-Speicher hatten sich signifikant verändert. Desweiteren war auch unter kurzfristiger kohlenhydratreicher Ernährung keine relevante Veränderung zu sehen. Allerdings zeigte der

Vergleich der Veränderungen unter Kohlenhydratkost gegenüber Fettkost, daß hier gegensätzliche Einflüsse bestehen. Sowohl bei Insulinsensiblen als auch bei Insulinresistenten unterschieden sich die Veränderungen der Insulinsensitivität im Vergleich unter KH-Kost gegenüber Fettkost signifikant. Der Unterschied der IMCL-Veränderungen im Vergleich zwischen den Diätphasen war bei den insulinensiblen Probanden ebenso ausgeprägt. Sowohl die Veränderungen der Insulinsensitivität als auch die der IMCL-Pools waren bei Insulinsensiblen jeweils im Trend stärker ausgeprägt als bei Insulinresistenten.

Möglicherweise stellen die insulinresistenten Probanden eine Subgruppe dar, die durch bereits erhöhte IMCL-Speicher (27 % höher als IS-Gruppe) und bereits reduzierte Insulinsensitivität (ISI 49 % niedriger als IS-Gruppe) eine metabolisch ungünstigere Ausgangssituation mit sich bringen als ihre insulinensiblen Vergleichsgruppe. Es ist denkbar, daß die metabolischen Charakteristika, wie sie zu Beginn der Studie vorgefunden wurden, das Resultat verschiedener Einflußgrößen des Lebensstils wie zum Beispiel (fettreicher) Ernährungsgewohnheiten oder Bewegung (-smangel) aber auch einer genetischen Belastung (Polymorphismen) auf die IMCLs und damit eng assoziiert auf die Insulinsensitivität entstanden sind. So ist weiterhin denkbar, daß der Organismus über Jahre schon der so genannten "Lipotoxizität" im Sinne eines negativen Einflusses erhöhter Fettspeicher im Muskelzytosol ausgesetzt war. Dadurch traf die fettreiche Diätintervention bei diesen insulinresistenten Probanden also möglicherweise auf ein System, das durch Fett bereits ungünstig beeinflusst war und bei dem die zusätzliche Fettbelastung sich nicht so negativ auf die Insulinsensitivität und die IMCLs auswirkte wie bei den Insulinsensiblen.

Die vorliegenden Ergebnisse bekräftigen die bekannte Assoziation von IMCLs und der Insulinsensitivität und die Bedeutung fettreicher Ernährung für beide Größen. Offenbar ist die schnelle Beeinflussung dieses Systems einerseits abhängig von der Zusammensetzung der Diät (Kohlenhydrate vs. Fett) und andererseits abhängig von einer vorbestehenden Insulinresistenz.



Diese Studie untersuchte diese Zusammenhänge bei kurzfristiger Belastung des Organismus mit fettreicher Diät. Die Auswirkungen einer langfristigen Diätumstellung, insbesondere bei gleichzeitiger Erhöhung der körperlichen Aktivität, müssen jedoch erst untersucht werden.

## 5 Zusammenfassung

Für die Pathogenese des Diabetes mellitus Typ 2 wird neben der gestörten Insulinsekretion der pankreatischen  $\beta$ -Zellen vor allem die Insulinresistenz der Skelettmuskulatur verantwortlich gemacht. Die Entstehung der Insulinresistenz ist als Summe verschiedener Einflußfaktoren (genetische Prädisposition, mangelnde körperliche Aktivität, Übergewicht, fettreiche Ernährung u.a.) zu sehen, wobei in den letzten Jahren dem gestörten Fettstoffwechsel zunehmendes Interesse gilt. In diesem Zusammenhang wurde im Zytosol der Muskelzellen ein Lipidkompartiment (IMCL) entdeckt, das eine wichtige Rolle in der Pathogenese der Insulinresistenz zu spielen scheint. Der Gehalt dieser IMCLs ist negativ mit der Insulinsensitivität korreliert.

**Ziel:** Sowohl akute experimentelle Exposition mit erhöhten freien Fettsäuren und Hyperinsulinämie als auch eine dreitägige hochgradig fetthaltige Diät reduzieren die Insulinsensitivität und erhöhen die IMCLs bei gesunden Probanden relevant.

In der vorliegenden Studie wurden diese Beobachtungen an bereits insulinresistenten Probanden untersucht. Es wurde überprüft, ob und wie sich eine dreitägige fettreiche und eine dreitägige kohlenhydratreiche Diät auf die Insulinsensitivität und die IMCLs bei bereits insulinresistenten Probanden auswirkt. Weiterhin wurde untersucht, ob es einen Unterschied zwischen den Veränderungen unter fettreicher Kost gegenüber jenen unter kohlenhydratreicher Kost bei insulinresistenten und insulinsensiblen Probanden gibt. Im letzten Schritt wurde außerdem geprüft, ob sich diese Veränderungen zwischen insulinsensiblen und insulinresistenten Probanden unterscheiden.

**Methodik:** Die Probanden ernährten sich gemäß eines einheitlichen Ernährungsplans jeweils drei Tage hochgradig fettreich und hochgradig kohlenhydratreich. Vor und nach den Diätphasen wurden die Insulinsensitivität anhand eines hyperinsulinämisch-euglykämischen Glukose-Clamps und die IMCL-Speicher mittels Magnet-Resonanz-Spektroskopie bestimmt.

**Ergebnisse:** Bei insulinresistenten Probanden wurden sowohl die Insulinsensitivität als auch die IMCLs durch die Diätinterventionen zwar leicht,

aber nicht signifikant verändert. Allerdings zeigte der Vergleich des leichten Anstiegs der Insulinsensitivität unter Kohlenhydratkost gegenüber dem leichten Abfall unter Fettkost sowohl bei insulinresistenten als auch bei insulinsensiblen Probanden einen signifikanten Unterschied. Die nahrungsbedingten Veränderungen der Insulinsensitivität wie auch der IMCLs zeigten sich bei den Insulinsensiblen deutlicher als bei den Insulinresistenten, ohne sich jedoch signifikant zu unterscheiden.

**Diskussion:** Im Gegensatz zu gesunden Probanden hatte kurzfristige fettreiche Ernährung in der Subgruppe der insulinresistenten Probanden – bei bereits vor Untersuchungsbeginn erhöhten IMCLs sowie einer deutlich reduzierten Insulinsensitivität – nur gering negative Auswirkungen auf diese Parameter. Insulinresistente Probanden stellen möglicherweise eine Gruppe dar, deren Organismus durch unterschiedliche Faktoren (genetische Prädisposition, Bewegungsmangel, fettreiche Ernährung u.a.) bereits vor Untersuchungsbeginn ungünstig beeinflusst war und die durch zusätzliche fettreiche Kost nicht mehr so negativ beeinflusst wurde wie die insulinsensible Kontrollgruppe.

Durch den Vergleich zwischen den Veränderungen unter Fettkost gegenüber den Veränderungen unter Kohlenhydratkost wird außerdem deutlich, daß hier gegensätzliche Einflüsse bestehen.

Die akute Beeinflussung von Insulinsensitivität und IMCLs durch kurzfristige Ernährungsumstellung ist demnach offenbar abhängig von der Zusammensetzung der Diät (Kohlenhydrate oder Fett) einerseits und von einer vorbestehenden Insulinresistenz andererseits.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Statistisches Bundesamt. Gesundheitsbericht für Deutschland 1998, Kapitel 5.20 Diabetes mellitus, Artikel online verfügbar unter [<http://www.gbe-bund.de>] aufgerufen am 29.12.2003.
2. Haffner, S. M., Stern, M. P., Hazuda, H. P., Mitchell, B. D., and Patterson, J. K. Cardiovascular Risk Factors in Confirmed Prediabetic Individuals. Does the Clock for Coronary Heart Disease Start Ticking Before the Onset of Clinical Diabetes? *JAMA* 6-6-1990;263(21):2893-8.
3. DeFronzo, R. A. and Ferrannini, E. Insulin Resistance. A Multifaceted Syndrome Responsible for NIDDM, Obesity, Hypertension, Dyslipidemia, and Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Diabetes Care* 1991;14(3):173-94.
4. Eriksson, J., Franssila-Kallunki, A., Ekstrand, A., Saloranta, C., Widen, E., Schalin, C., and Groop, L. Early Metabolic Defects in Persons at Increased Risk for Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *N.Engl.J.Med.* 10-8-1989;321(6):337-43.
5. Reaven, G. M. Pathophysiology of Insulin Resistance in Human Disease. *Physiol Rev.* 1995;75(3):473-86.
6. Berne, C., Pollare, T., and Lithell, H. Effects of Antihypertensive Treatment on Insulin Sensitivity With Special Reference to ACE Inhibitors. *Diabetes Care* 1991;14 Suppl 4:39-47.
7. Klimm, HD.; Jacob, S.; Schlageter, S.; Schmidt-Köppler, D.; Weber, M.; Scherer, S.; Volk, A.; Rett, K.; Renn, W.; Keller, H.; Weismann, G.; Augustin, HJ.; März, W.; Häring, HU. Impairment of glucose tolerance in survivors of myocardial infarction (MI) and their first degree relatives (FDR). (Abstr.). *Diabetologia* 41:A193. 1998.
8. Liebl, A., Neiss, A., Spannheimer, A., Reitberger, U., Wagner, T., and Gortz, A. [Costs of Type 2 Diabetes in Germany. Results of the CODE-2 Study]. *Dtsch.Med.Wochenschr.* 18-5-2001;126(20):585-9.
9. Statistisches Bundesamt Deutschland. Gesundheitsausgaben nach Leistungsarten, Artikel online verfügbar unter [[www.destatis.de/basis/d/gesu/gesutab4.htm](http://www.destatis.de/basis/d/gesu/gesutab4.htm)], aufgerufen am 29.12.2002.
10. DeFronzo, R. A., Bonadonna, R. C., and Ferrannini, E. Pathogenesis of NIDDM. A Balanced Overview. *Diabetes Care* 1992;15(3):318-68.

11. Volk, A., Renn, W., Overkamp, D., Mehnert, B., Maerker, E., Jacob, S., Balletshofer, B., Haring, H. U., and Rett, K. Insulin Action and Secretion in Healthy, Glucose Tolerant First Degree Relatives of Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. Influence of Body Weight. *Exp.Clin.Endocrinol.Diabetes* 1999;107(2):140-7.
12. Reaven, G. M. Banting Lecture 1988. Role of Insulin Resistance in Human Disease. *Diabetes* 1988;37(12):1595-607.
13. Osei, K., Cottrell, D. A., and Orabella, M. M. Insulin Sensitivity, Glucose Effectiveness, and Body Fat Distribution Pattern in Nondiabetic Offspring of Patients With NIDDM. *Diabetes Care* 1991;14(10):890-6.
14. Warram, J. H., Martin, B. C., Krolewski, A. S., Soeldner, J. S., and Kahn, C. R. Slow Glucose Removal Rate and Hyperinsulinemia Precede the Development of Type II Diabetes in the Offspring of Diabetic Parents. *Ann.Intern.Med.* 15-12-1990;113(12):909-15.
15. Haffner, S. M., Stern, M. P., Mitchell, B. D., Hazuda, H. P., and Patterson, J. K. Incidence of Type II Diabetes in Mexican Americans Predicted by Fasting Insulin and Glucose Levels, Obesity, and Body-Fat Distribution. *Diabetes* 1990;39(3):283-8.
16. McGarry, J. D. What If Minkowski Had Been Ageusic? An Alternative Angle on Diabetes. *Science* 30-10-1992;258(5083):766-70.
17. Perseghin, G., Ghosh, S., Gerow, K., and Shulman, G. I. Metabolic Defects in Lean Nondiabetic Offspring of NIDDM Parents: a Cross-Sectional Study. *Diabetes* 1997;46(6):1001-9.
18. Colditz, G. A., Willett, W. C., Rotnitzky, A., and Manson, J. E. Weight Gain As a Risk Factor for Clinical Diabetes Mellitus in Women. *Ann.Intern.Med.* 1-4-1995;122(7):481-6.
19. Helmrigh, S. P., Ragland, D. R., Leung, R. W., and Paffenbarger, R. S., Jr. Physical Activity and Reduced Occurrence of Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *N.Engl.J.Med.* 18-7-1991;325(3):147-52.
20. Manson, J. E., Rimm, E. B., Stampfer, M. J., Colditz, G. A., Willett, W. C., Krolewski, A. S., Rosner, B., Hennekens, C. H., and Speizer, F. E. Physical Activity and Incidence of Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus in Women. *Lancet* 28-9-1991;338(8770):774-8.
21. Feskens, E. J., Virtanen, S. M., Rasanen, L., Tuomilehto, J., Stengard, J., Pekkanen, J., Nissinen, A., and Kromhout, D. Dietary Factors Determining Diabetes and Impaired Glucose Tolerance. A 20-Year Follow-Up of the Finnish and Dutch Cohorts of the Seven Countries Study. *Diabetes Care* 1995;18(8):1104-12.

22. Mayer-Davis, E. J., Monaco, J. H., Hoen, H. M., Carmichael, S., Vitolins, M. Z., Rewers, M. J., Haffner, S. M., Ayad, M. F., Bergman, R. N., and Karter, A. J. Dietary Fat and Insulin Sensitivity in a Triethnic Population: the Role of Obesity. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Am.J.Clin.Nutr.* 1997;65(1):79-87.
23. Marshall, J. A., Bessesen, D. H., and Hamman, R. F. High Saturated Fat and Low Starch and Fibre Are Associated With Hyperinsulinaemia in a Non-Diabetic Population: the San Luis Valley Diabetes Study. *Diabetologia* 1997;40(4):430-8.
24. Eliasson, B., Attvall, S., Taskinen, M. R., and Smith, U. The Insulin Resistance Syndrome in Smokers Is Related to Smoking Habits. *Arterioscler.Thromb.* 1994;14(12):1946-50.
25. Carey, V. J., Walters, E. E., Colditz, G. A., Solomon, C. G., Willett, W. C., Rosner, B. A., Speizer, F. E., and Manson, J. E. Body Fat Distribution and Risk of Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus in Women. The Nurses' Health Study. *Am.J.Epidemiol.* 1-4-1997;145(7):614-9.
26. Bjorntorp, P. Body Fat Distribution, Insulin Resistance, and Metabolic Diseases. *Nutrition* 1997;13(9):795-803.
27. Yamashita, S., Nakamura, T., Shimomura, I., Nishida, M., Yoshida, S., Kotani, K., Kameda-Takemura, K., Tokunaga, K., and Matsuzawa, Y. Insulin Resistance and Body Fat Distribution. *Diabetes Care* 1996;19(3):287-91.
28. Haffner, S. M., Karhapa, P., Mykkanen, L., and Laakso, M. Insulin Resistance, Body Fat Distribution, and Sex Hormones in Men. *Diabetes* 1994;43(2):212-9.
29. Byrne, C. D., Wareham, N. J., Day, N. E., McLeish, R., Williams, D. R., and Hales, C. N. Decreased Non-Esterified Fatty Acid Suppression and Features of the Insulin Resistance Syndrome Occur in a Sub-Group of Individuals With Normal Glucose Tolerance. *Diabetologia* 1995;38(11):1358-66.
30. Chen, Y. D., Golay, A., Swislocki, A. L., and Reaven, G. M. Resistance to Insulin Suppression of Plasma Free Fatty Acid Concentrations and Insulin Stimulation of Glucose Uptake in Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 1987;64(1):17-21.
31. Reaven, G. M., Hollenbeck, C., Jeng, C. Y., Wu, M. S., and Chen, Y. D. Measurement of Plasma Glucose, Free Fatty Acid, Lactate, and Insulin for 24 h in Patients With NIDDM. *Diabetes* 1988;37(8):1020-4.

32. Baldeweg, S. E., Golay, A., Natali, A., Balkau, B., Del Prato, S., and Coppack, S. W. Insulin Resistance, Lipid and Fatty Acid Concentrations in 867 Healthy Europeans. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Eur.J.Clin.Invest* 2000;30(1):45-52.
33. Charles, M. A., Eschwege, E., Thibault, N., Claude, J. R., Warnet, J. M., Rosselin, G. E., Girard, J., and Balkau, B. The Role of Non-Esterified Fatty Acids in the Deterioration of Glucose Tolerance in Caucasian Subjects: Results of the Paris Prospective Study. *Diabetologia* 1997;40(9):1101-6.
34. Paolisso, G., Tataranni, P. A., Foley, J. E., Bogardus, C., Howard, B. V., and Ravussin, E. A High Concentration of Fasting Plasma Non-Esterified Fatty Acids Is a Risk Factor for the Development of NIDDM. *Diabetologia* 1995;38(10):1213-7.
35. Bachmann, O. P., Dahl, D. B., Brechtel, K., Machann, J., Haap, M., Maier, T., Loviscach, M., Stumvoll, M., Claussen, C. D., Schick, F., Haring, H. U., and Jacob, S. Effects of Intravenous and Dietary Lipid Challenge on Intramyocellular Lipid Content and the Relation With Insulin Sensitivity in Humans. *Diabetes* 2001;50(11):2579-84.
36. Boden, G., Jadali, F., White, J., Liang, Y., Mozzoli, M., Chen, X., Coleman, E., and Smith, C. Effects of Fat on Insulin-Stimulated Carbohydrate Metabolism in Normal Men. *J.Clin.Invest* 1991;88(3):960-6.
37. Boden, G., Chen, X., Ruiz, J., White, J. V., and Rossetti, L. Mechanisms of Fatty Acid-Induced Inhibition of Glucose Uptake. *J.Clin.Invest* 1994;93(6):2438-46.
38. Boden, G. and Chen, X. Effects of Fat on Glucose Uptake and Utilization in Patients With Non-Insulin-Dependent Diabetes. *J.Clin.Invest* 1995;96(3):1261-8.
39. Roden, M., Price, T. B., Perseghin, G., Petersen, K. F., Rothman, D. L., Cline, G. W., and Shulman, G. I. Mechanism of Free Fatty Acid-Induced Insulin Resistance in Humans. *J.Clin.Invest* 15-6-1996;97(12):2859-65.
40. Roden, M., Krssak, M., Stingl, H., Gruber, S., Hofer, A., Furnsinn, C., Moser, E., and Waldhausl, W. Rapid Impairment of Skeletal Muscle Glucose Transport/Phosphorylation by Free Fatty Acids in Humans. *Diabetes* 1999;48(2):358-64.
41. Kelley, D. E., Mokan, M., Simoneau, J. A., and Mandarino, L. J. Interaction Between Glucose and Free Fatty Acid Metabolism in Human Skeletal Muscle. *J.Clin.Invest* 1993;92(1):91-8.

42. Randle, P. J., Garland, P. B., Hales, C. N., and Newsholme, E. A. The Glucose Fatty-Acid Cycle. Its Role in Insulin Sensitivity and the Metabolic Disturbances of Diabetes Mellitus. *Lancet* 13-4-1963;1:785-9.
43. Randle, P. J. Regulatory Interactions Between Lipids and Carbohydrates: the Glucose Fatty Acid Cycle After 35 Years. *Diabetes Metab Rev.* 1998;14(4):263-83.
44. Dresner, A., Laurent, D., Marcucci, M., Griffin, M. E., Dufour, S., Cline, G. W., Slezak, L. A., Andersen, D. K., Hundal, R. S., Rothman, D. L., Petersen, K. F., and Shulman, G. I. Effects of Free Fatty Acids on Glucose Transport and IRS-1-Associated Phosphatidylinositol 3-Kinase Activity. *J.Clin.Invest* 1999;103(2):253-9.
45. Griffin, M. E., Marcucci, M. J., Cline, G. W., Bell, K., Barucci, N., Lee, D., Goodyear, L. J., Kraegen, E. W., White, M. F., and Shulman, G. I. Free Fatty Acid-Induced Insulin Resistance Is Associated With Activation of Protein Kinase C Theta and Alterations in the Insulin Signaling Cascade. *Diabetes* 1999;48(6):1270-4.
46. Cline, G. W., Petersen, K. F., Krssak, M., Shen, J., Hundal, R. S., Trajanoski, Z., Inzucchi, S., Dresner, A., Rothman, D. L., and Shulman, G. I. Impaired Glucose Transport As a Cause of Decreased Insulin-Stimulated Muscle Glycogen Synthesis in Type 2 Diabetes. *N.Engl.J.Med.* 22-7-1999;341(4):240-6.
47. Haring, H. U. and Mehnert, H. Pathogenesis of Type 2 (Non-Insulin-Dependent) Diabetes Mellitus: Candidates for a Signal Transmitter Defect Causing Insulin Resistance of the Skeletal Muscle. *Diabetologia* 1993;36(3):176-82.
48. Petersen, K. F., Hendler, R., Price, T., Perseghin, G., Rothman, D. L., Held, N., Amatruda, J. M., and Shulman, G. I. <sup>13</sup>C/<sup>31</sup>P NMR Studies on the Mechanism of Insulin Resistance in Obesity. *Diabetes* 1998;47(3):381-6.
49. Kelley, D. E. and Mandarino, L. J. Fuel Selection in Human Skeletal Muscle in Insulin Resistance: a Reexamination. *Diabetes* 2000;49(5):677-83.
50. Bessesen, D. H., Rupp, C. L., and Eckel, R. H. Trafficking of Dietary Fat in Lean Rats. *Obes.Res.* 1995;3(2):191-203.
51. Oakes, N. D., Cooney, G. J., Camilleri, S., Chisholm, D. J., and Kraegen, E. W. Mechanisms of Liver and Muscle Insulin Resistance Induced by Chronic High-Fat Feeding. *Diabetes* 1997;46(11):1768-74.



52. Storlien, L. H., Jenkins, A. B., Chisholm, D. J., Pascoe, W. S., Khouri, S., and Kraegen, E. W. Influence of Dietary Fat Composition on Development of Insulin Resistance in Rats. Relationship to Muscle Triglyceride and Omega-3 Fatty Acids in Muscle Phospholipid. *Diabetes* 1991;40(2):280-9.
53. Storlien, L. H., James, D. E., Burleigh, K. M., Chisholm, D. J., and Kraegen, E. W. Fat Feeding Causes Widespread in Vivo Insulin Resistance, Decreased Energy Expenditure, and Obesity in Rats. *Am.J.Physiol* 1986;251(5 Pt 1):E576-E583.
54. Mittelman, S. D., Van Citters, G. W., Kim, S. P., Davis, D. A., Dea, M. K., Hamilton-Wessler, M., and Bergman, R. N. Longitudinal Compensation for Fat-Induced Insulin Resistance Includes Reduced Insulin Clearance and Enhanced Beta-Cell Response. *Diabetes* 2000;49(12):2116-25.
55. Lovejoy, J. and DiGirolamo, M. Habitual Dietary Intake and Insulin Sensitivity in Lean and Obese Adults. *Am.J.Clin.Nutr.* 1992;55(6):1174-9.
56. Vessby, B., Unsitupa, M., Hermansen, K., Riccardi, G., Rivellese, A. A., Tapsell, L. C., Nalsen, C., Berglund, L., Louheranta, A., Rasmussen, B. M., Calvert, G. D., Maffetone, A., Pedersen, E., Gustafsson, I. B., and Storlien, L. H. Substituting Dietary Saturated for Monounsaturated Fat Impairs Insulin Sensitivity in Healthy Men and Women: The KANWU Study. *Diabetologia* 2001;44(3):312-9.
57. Daly, M. E., Vale, C., Walker, M., Alberti, K. G., and Mathers, J. C. Dietary Carbohydrates and Insulin Sensitivity: a Review of the Evidence and Clinical Implications. *Am.J.Clin.Nutr.* 1997;66(5):1072-85.
58. Wolever, T. M. Dietary Carbohydrates and Insulin Action in Humans. *Br.J.Nutr.* 2000;83 Suppl 1:S97-102.
59. Bessesen, D. H. The Role of Carbohydrates in Insulin Resistance. *J.Nutr.* 2001;131(10):2782S-6S.
60. Pagliassotti, M. J. and Prach, P. A. Quantity of Sucrose Alters the Tissue Pattern and Time Course of Insulin Resistance in Young Rats. *Am.J.Physiol* 1995;269(3 Pt 2):R641-R646.
61. Pagliassotti, M. J., Prach, P. A., Koppenhafer, T. A., and Pan, D. A. Changes in Insulin Action, Triglycerides, and Lipid Composition During Sucrose Feeding in Rats. *Am.J.Physiol* 1996;271(5 Pt 2):R1319-R1326.
62. Thresher, J. S., Podolin, D. A., Wei, Y., Mazzeo, R. S., and Pagliassotti, M. J. Comparison of the Effects of Sucrose and Fructose on Insulin Action and Glucose Tolerance. *Am.J.Physiol Regul.Integr.Comp Physiol* 2000;279(4):R1334-R1340.

63. Houdali, B., Wahl, H. G., Kresi, M., Nguyen, V., Haap, M., Machicao, F., Ammon, H. P., Renn, W., Schleicher, E. D., and Haring, H. U. Glucose Oversupply Increases Delta9-Desaturase Expression and Its Metabolites in Rat Skeletal Muscle. *Diabetologia* 2003;46(2):203-12.
64. Laybutt, D. R., Schmitz-Peiffer, C., Saha, A. K., Ruderman, N. B., Biden, T. J., and Kraegen, E. W. Muscle Lipid Accumulation and Protein Kinase C Activation in the Insulin-Resistant Chronically Glucose-Infused Rat. *Am.J.Physiol* 1999;277(6 Pt 1):E1070-E1076.
65. Salmeron, J., Ascherio, A., Rimm, E. B., Colditz, G. A., Spiegelman, D., Jenkins, D. J., Stampfer, M. J., Wing, A. L., and Willett, W. C. Dietary Fiber, Glycemic Load, and Risk of NIDDM in Men. *Diabetes Care* 1997;20(4):545-50.
66. Frost, G. S., Goff, L. M., Hamilton, G., Thomas, E. L., Dhillon, W. S., Dornhorst, A., and Bell, J. D. Carbohydrate-Induced Manipulation of Insulin Sensitivity Independently of Intramyocellular Lipids. *Br.J.Nutr.* 2003;89(3):365-75.
67. Frost, G., Keogh, B., Smith, D., Akinsanya, K., and Leeds, A. The Effect of Low-Glycemic Carbohydrate on Insulin and Glucose Response in Vivo and in Vitro in Patients With Coronary Heart Disease. *Metabolism* 1996;45(6):669-72.
68. Falholt, K., Jensen, I., Lindkaer, Jensen S., Mortensen, H., Volund, A., Heding, L. G., Noerskov, Petersen P., and Falholt, W. Carbohydrate and Lipid Metabolism of Skeletal Muscle in Type 2 Diabetic Patients. *Diabet.Med.* 1988;5(1):27-31.
69. Wendling, P. S., Peters, S. J., Heigenhauser, G. J., and Spriet, L. L. Variability of Triacylglycerol Content in Human Skeletal Muscle Biopsy Samples. *J.Appl.Physiol* 1996;81(3):1150-5.
70. Schick, F., Eismann, B., Jung, W. I., Bongers, H., Bunse, M., and Lutz, O. Comparison of Localized Proton NMR Signals of Skeletal Muscle and Fat Tissue in Vivo: Two Lipid Compartments in Muscle Tissue. *Magn Reson.Med.* 1993;29(2):158-67.
71. Boesch, C., Slotboom, J., Hoppeler, H., and Kreis, R. In Vivo Determination of Intra-Myocellular Lipids in Human Muscle by Means of Localized <sup>1</sup>H-MR-Spectroscopy. *Magn Reson.Med.* 1997;37(4):484-93.
72. Brechtel, K., Machann, J., Jacob, S., Strempler, A., Schick, F., Haring, H. U., and Claussen, C. D. [In-Vivo <sup>1</sup>H-MR Spectroscopy: the Determination of the Intra- and Extramyocellular Lipid Content Depending on the Insulin Effect in the Direct Offspring of Type-2 Diabetics]. *Rofo Fortschr.Geb.Rontgenstr.Neuen Bildgeb.Verfahr.* 1999;171(2):113-20.

73. Jacob, S., Machann, J., Rett, K., Brechtel, K., Volk, A., Renn, W., Maerker, E., Matthaei, S., Schick, F., Claussen, C. D., and Haring, H. U. Association of Increased Intramyocellular Lipid Content With Insulin Resistance in Lean Nondiabetic Offspring of Type 2 Diabetic Subjects. *Diabetes* 1999;48(5):1113-9.
74. Stein, DT.; Dobbins, R. L.; Szczepaniak, L. S.; Malloy, C.; McGarry, J. D. Skeletal muscle triglyceride stores are increased in insulin resistance. (Abstr.). *Diabetes* 46:A23. 1997.
75. Perseghin, G., Scifo, P., De Cobelli, F., Pagliato, E., Battezzati, A., Arcelloni, C., Vanzulli, A., Testolin, G., Pozza, G., Del Maschio, A., and Luzi, L. Intramyocellular Triglyceride Content Is a Determinant of in Vivo Insulin Resistance in Humans: a <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy Assessment in Offspring of Type 2 Diabetic Parents. *Diabetes* 1999;48(8):1600-6.
76. Krssak, M., Falk, Petersen K., Dresner, A., DiPietro, L., Vogel, S. M., Rothman, D. L., Roden, M., and Shulman, G. I. Intramyocellular Lipid Concentrations Are Correlated With Insulin Sensitivity in Humans: a <sup>1</sup>H NMR Spectroscopy Study. *Diabetologia* 1999;42(1):113-6.
77. Forouhi, N. G., Jenkinson, G., Thomas, E. L., Mullick, S., Mierisova, S., Bhonsle, U., McKeigue, P. M., and Bell, J. D. Relation of Triglyceride Stores in Skeletal Muscle Cells to Central Obesity and Insulin Sensitivity in European and South Asian Men. *Diabetologia* 1999;42(8):932-5.
78. Virkamaki, A., Korshennikova, E., Seppala-Lindroos, A., Vehkavaara, S., Goto, T., Halavaara, J., Hakkinen, A. M., and Yki-Jarvinen, H. Intramyocellular Lipid Is Associated With Resistance to in Vivo Insulin Actions on Glucose Uptake, Antilipolysis, and Early Insulin Signaling Pathways in Human Skeletal Muscle. *Diabetes* 2001;50(10):2337-43.
79. Jacob, S., Hauer, B., Becker, R., Artzner, S., Grauer, P., Loblein, K., Nielsen, M., Renn, W., Rett, K., Wahl, H. G., Stumvoll, M., and Haring, H. U. Lipolysis in Skeletal Muscle Is Rapidly Regulated by Low Physiological Doses of Insulin. *Diabetologia* 1999;42(10):1171-4.
80. Stumvoll, M., Jacob, S., Wahl, H. G., Hauer, B., Loblein, K., Grauer, P., Becker, R., Nielsen, M., Renn, W., and Haring, H. Suppression of Systemic, Intramuscular, and Subcutaneous Adipose Tissue Lipolysis by Insulin in Humans. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 2000;85(10):3740-5.
81. Jacob, S.; Hauer, B.; Becker, R.; Nielsen, M.; Balletshofer, B.; Renn, W.; Lang, R.; Stumvoll, M.; Häring, HU. Insulin resistance (IR) of glucose uptake is associated with IR of antilipolysis in skeletal muscle (Suppl.). *Diabetologia* 43 Suppl.1: A24. 2000.

82. Eriksson, J. W., Smith, U., Waagstein, F., Wysocki, M., and Jansson, P. A. Glucose Turnover and Adipose Tissue Lipolysis Are Insulin-Resistant in Healthy Relatives of Type 2 Diabetes Patients: Is Cellular Insulin Resistance a Secondary Phenomenon? *Diabetes* 1999;48(8):1572-8.
83. Falholt, K., Cutfield, R., Alejandro, R., Heding, L., and Mintz, D. The Effects of Hyperinsulinemia on Arterial Wall and Peripheral Muscle Metabolism in Dogs. *Metabolism* 1985;34(12):1146-9.
84. Koopmans, S. J., Kushwaha, R. S., and DeFronzo, R. A. Chronic Physiologic Hyperinsulinemia Impairs Suppression of Plasma Free Fatty Acids and Increases De Novo Lipogenesis but Does Not Cause Dyslipidemia in Conscious Normal Rats. *Metabolism* 1999;48(3):330-7.
85. Kiens, B., Roemen, T. H., and van der Vusse, G. J. Muscular Long-Chain Fatty Acid Content During Graded Exercise in Humans. *Am.J.Physiol* 1999;276(2 Pt 1):E352-E357.
86. Ruderman, N. B., Saha, A. K., Vavvas, D., and Witters, L. A. Malonyl-CoA, Fuel Sensing, and Insulin Resistance. *Am.J.Physiol* 1999;276(1 Pt 1):E1-E18.
87. Saha, A. K., Kurowski, T. G., and Ruderman, N. B. A Malonyl-CoA Fuel-Sensing Mechanism in Muscle: Effects of Insulin, Glucose, and Denervation. *Am.J.Physiol* 1995;269(2 Pt 1):E283-E289.
88. Winder, W. W. Intramuscular Mechanisms Regulating Fatty Acid Oxidation During Exercise. *Adv.Exp.Med.Biol.* 1998;441:239-48.
89. Dobbins, R. L., Szczepaniak, L. S., Bentley, B., Esser, V., Myhill, J., and McGarry, J. D. Prolonged Inhibition of Muscle Carnitine Palmitoyltransferase-1 Promotes Intramyocellular Lipid Accumulation and Insulin Resistance in Rats. *Diabetes* 2001;50(1):123-30.
90. Hurley, B. F., Nemeth, P. M., Martin, W. H., III, Hagberg, J. M., Dalsky, G. P., and Holloszy, J. O. Muscle Triglyceride Utilization During Exercise: Effect of Training. *J.Appl.Physiol* 1986;60(2):562-7.
91. Goodpaster, B. H., He, J., Watkins, S., and Kelley, D. E. Skeletal Muscle Lipid Content and Insulin Resistance: Evidence for a Paradox in Endurance-Trained Athletes. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 2001;86(12):5755-61.
92. Thamer, C., Machann, J., Bachmann, O., Haap, M., Dahl, D., Wietek, B., Tschritter, O., Niess, A., Brechtel, K., Fritsche, A., Claussen, C., Jacob, S., Schick, F., Haring, H. U., and Stumvoll, M. Intramyocellular Lipids: Anthropometric Determinants and Relationships With Maximal Aerobic Capacity and Insulin Sensitivity. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 2003;88(4):1785-91.

93. Brechtel, K., Dahl, D. B., Machann, J., Bachmann, O. P., Wenzel, I., Maier, T., Claussen, C. D., Haring, H. U., Jacob, S., and Schick, F. Fast Elevation of the Intramyocellular Lipid Content in the Presence of Circulating Free Fatty Acids and Hyperinsulinemia: a Dynamic <sup>1</sup>H-MRS Study. *Magn Reson.Med.* 2001;45(2):179-83.
94. Brechtel, K., Niess, A. M., Machann, J., Rett, K., Schick, F., Claussen, C. D., Dickhuth, H. H., Haering, H. U., and Jacob, S. Utilisation of Intramyocellular Lipids (IMCLs) During Exercise As Assessed by Proton Magnetic Resonance Spectroscopy (<sup>1</sup>H-MRS). *Horm.Metab Res.* 2001;33(2):63-6.
95. Kuhlmann, J., Neumann-Haefelin, C., Belz, U., Kalisch, J., Juretschke, H. P., Stein, M., Kleinschmidt, E., Kramer, W., and Herling, A. W. Intramyocellular Lipid and Insulin Resistance: a Longitudinal in Vivo <sup>1</sup>H-Spectroscopic Study in Zucker Diabetic Fatty Rats. *Diabetes* 2003;52(1):138-44.
96. Schmitz-Peiffer, C., Oakes, N. D., Browne, C. L., Kraegen, E. W., and Biden, T. J. Reversal of Chronic Alterations of Skeletal Muscle Protein Kinase C From Fat-Fed Rats by BRL-49653. *Am.J.Physiol* 1997;273(5 Pt 1):E915-E921.
97. Burant, C. F., Sreenan, S., Hirano, K., Tai, T. A., Lohmiller, J., Lukens, J., Davidson, N. O., Ross, S., and Graves, R. A. Troglitazone Action Is Independent of Adipose Tissue. *J.Clin.Invest* 1-12-1997;100(11):2900-8.
98. Jucker, B. M., Schaeffer, T. R., Haimbach, R. E., Mayer, M. E., Ohlstein, D. H., Smith, S. A., Cobitz, A. R., and Sarkar, S. K. Reduction of Intramyocellular Lipid Following Short-Term Rosiglitazone Treatment in Zucker Fatty Rats: an in Vivo Nuclear Magnetic Resonance Study. *Metabolism* 2003;52(2):218-25.
99. Jucker, B. M., Cline, G. W., Barucci, N., and Shulman, G. I. Differential Effects of Safflower Oil Versus Fish Oil Feeding on Insulin-Stimulated Glycogen Synthesis, Glycolysis, and Pyruvate Dehydrogenase Flux in Skeletal Muscle: a <sup>13</sup>C Nuclear Magnetic Resonance Study. *Diabetes* 1999;48(1):134-40.
100. Han, D. H., Hansen, P. A., Host, H. H., and Holloszy, J. O. Insulin Resistance of Muscle Glucose Transport in Rats Fed a High-Fat Diet: a Reevaluation. *Diabetes* 1997;46(11):1761-7.
101. Storlien, L. H., Baur, L. A., Kriketos, A. D., Pan, D. A., Cooney, G. J., Jenkins, A. B., Calvert, G. D., and Campbell, L. V. Dietary Fats and Insulin Action. *Diabetologia* 1996;39(6):621-31.

102. Starling, R. D., Trappe, T. A., Parcell, A. C., Kerr, C. G., Fink, W. J., and Costill, D. L. Effects of Diet on Muscle Triglyceride and Endurance Performance. *J.Appl.Physiol* 1997;82(4):1185-9.
103. Kiens, B., Essen-Gustavsson, B., Gad, P., and Lithell, H. Lipoprotein Lipase Activity and Intramuscular Triglyceride Stores After Long-Term High-Fat and High-Carbohydrate Diets in Physically Trained Men. *Clin.Physiol* 1987;7(1):1-9.
104. Laybutt, D. R., Chisholm, D. J., and Kraegen, E. W. Specific Adaptations in Muscle and Adipose Tissue in Response to Chronic Systemic Glucose Oversupply in Rats. *Am.J.Physiol* 1997;273(1 Pt 1):E1-E9.
105. Balletshofer, B. M., Rittig, K., Volk, A., Maerker, E., Jacob, S., Rett, K., and Haring, H. Impaired Non-Esterified Fatty Acid Suppression Is Associated With Endothelial Dysfunction in Insulin Resistant Subjects. *Horm.Metab Res.* 2001;33(7):428-31.
106. Balletshofer, B. M., Rittig, K., Enderle, M. D., Volk, A., Maerker, E., Jacob, S., Matthaei, S., Rett, K., and Haring, H. U. Endothelial Dysfunction Is Detectable in Young Normotensive First-Degree Relatives of Subjects With Type 2 Diabetes in Association With Insulin Resistance. *Circulation* 18-4-2000;101(15):1780-4.
107. DeFronzo, R. A., Tobin, J. D., and Andres, R. Glucose Clamp Technique: a Method for Quantifying Insulin Secretion and Resistance. *Am.J.Physiol* 1979;237(3):E214-E223.
108. Eaton, S. B. and Konner, M. Paleolithic Nutrition. A Consideration of Its Nature and Current Implications. *N.Engl.J.Med.* 31-1-1985;312(5):283-9.
109. Eaton, S. B. Humans, Lipids and Evolution. *Lipids* 1992;27(10):814-20.
110. Boyce, V. L. and Swinburn, B. A. The Traditional Pima Indian Diet. Composition and Adaptation for Use in a Dietary Intervention Study. *Diabetes Care* 1993;16(1):369-71.
111. Swinburn, B. A., Boyce, V. L., Bergman, R. N., Howard, B. V., and Bogardus, C. Deterioration in Carbohydrate Metabolism and Lipoprotein Changes Induced by Modern, High Fat Diet in Pima Indians and Caucasians. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 1991;73(1):156-65.
112. Trichopoulou, A. and Lagiou, P. Worldwide Patterns of Dietary Lipids Intake and Health Implications. *Am.J.Clin.Nutr.* 1997;66(4 Suppl):961S-4S.
113. Hanefeld, M. and Kohler, C. [The Metabolic Syndrome and Its Epidemiologic Dimensions in Historical Perspective]. *Z.Arztl.Fortbild.Qualitatssich.* 2002;96(3):183-8.

114. Goodpaster, B. H., Katsiaras, A., and Kelley, D. E. Enhanced Fat Oxidation Through Physical Activity Is Associated With Improvements in Insulin Sensitivity in Obesity. *Diabetes* 2003;52(9):2191-7.
115. Essen, B., Jansson, E., Henriksson, J., Taylor, A. W., and Saltin, B. Metabolic Characteristics of Fibre Types in Human Skeletal Muscle. *Acta Physiol Scand.* 1975;95(2):153-65.
116. Howard, B. V., Abbott, W. G., and Swinburn, B. A. Evaluation of Metabolic Effects of Substitution of Complex Carbohydrates for Saturated Fat in Individuals With Obesity and NIDDM. *Diabetes Care* 1991;14(9):786-95.
117. Perez-Jimenez, F., Lopez-Miranda, J., Pinillos, M. D., Gomez, P., Paz-Rojas, E., Montilla, P., Marin, C., Velasco, M. J., Blanco-Molina, A., Jimenez Pereperez, J. A., and Ordovas, J. M. A Mediterranean and a High-Carbohydrate Diet Improve Glucose Metabolism in Healthy Young Persons. *Diabetologia* 2001;44(11):2038-43.
118. Bachmann, O.; Machann, J.; Dahl, D.; Brechtel, K.; Haap, M.; Wietek, B.; Thamer, C.; Ganter, D.; Schick, F.; Stumvoll, M.; Haring, H. U.; Jacob, S. Different effects of a short term high fat diet on insulin resistant compared to insulin sensitive subjects. (Abstract). *Diabetes* 51:350. 2002.
119. Hu, F. B., Li, T. Y., Colditz, G. A., Willett, W. C., and Manson, J. E. Television Watching and Other Sedentary Behaviors in Relation to Risk of Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus in Women. *JAMA* 9-4-2003;289(14):1785-91.
120. Hu, F. B., Leitzmann, M. F., Stampfer, M. J., Colditz, G. A., Willett, W. C., and Rimm, E. B. Physical Activity and Television Watching in Relation to Risk for Type 2 Diabetes Mellitus in Men. *Arch.Intern.Med.* 25-6-2001;161(12):1542-8.
121. Quarry-Horn, J. L., Evans, B. J., and Kerrigan, J. R. Type 2 Diabetes Mellitus in Youth. *J.Sch Nurs.* 2003;19(4):195-203.
122. Kaufman, F. R. Type 2 Diabetes Mellitus in Children and Youth: a New Epidemic. *J.Pediatr.Endocrinol.Metab* 2002;15 Suppl 2:737-44.
123. Callahan, S. T. and Mansfield, M. J. Type 2 Diabetes Mellitus in Adolescents. *Curr.Opin.Pediatr.* 2000;12(4):310-5.
124. Fan, J., Unoki, H., Kojima, N., Sun, H., Shimoyamada, H., Deng, H., Okazaki, M., Shikama, H., Yamada, N., and Watanabe, T. Overexpression of Lipoprotein Lipase in Transgenic Rabbits Inhibits Diet-Induced Hypercholesterolemia and Atherosclerosis. *J.Biol.Chem.* 26-10-2001;276(43):40071-9.

125. Geelen, S. N., Jansen, W. L., Geelen, M. J., Sloet van Oldruitenborgh-Oosterbaan MM, and Beynen, A. C. Lipid Metabolism in Equines Fed a Fat-Rich Diet. *Int.J.Vitam.Nutr.Res.* 2000;70(3):148-52.
126. Geelen, S. N., Sloet van Oldruitenborgh-Oosterbaan MM, and Beynen, A. C. Indirect Measurement of the Production of Plasma Triacylglycerols by Horses Given a High-Fat Diet. *Int.J.Vitam.Nutr.Res.* 2002;72(3):142-6.
127. Mittendorfer, B. and Sidossis, L. S. Mechanism for the Increase in Plasma Triacylglycerol Concentrations After Consumption of Short-Term, High-Carbohydrate Diets. *Am.J.Clin.Nutr.* 2001;73(5):892-9.
128. Coulston, A. M., Hollenbeck, C. B., Swislocki, A. L., and Reaven, G. M. Persistence of Hypertriglyceridemic Effect of Low-Fat High-Carbohydrate Diets in NIDDM Patients. *Diabetes Care* 1989;12(2):94-101.
129. Ginsberg, H., Olefsky, J. M., Kimmerling, G., Crapo, P., and Reaven, G. M. Induction of Hypertriglyceridemia by a Low-Fat Diet. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 1976;42(4):729-35.
130. Chen, Y. D., Coulston, A. M., Zhou, M. Y., Hollenbeck, C. B., and Reaven, G. M. Why Do Low-Fat High-Carbohydrate Diets Accentuate Postprandial Lipemia in Patients With NIDDM? *Diabetes Care* 1995;18(1):10-6.



## 7 Abkürzungsverzeichnis

AU	arbitrary unit
BIA	Body Impedance Analysis
BMI	Body-Mass-Index
BZ	Blutzucker
CPT I	Carnitin-Palmityl-Transferase I
Cr	Creatin
EMCL	extramyozelluläre Lipide
FAD	flow-associated vasodilation
FFA	free fatty acids (freie Fettsäuren)
GC	Glukose Clamp
GIR	Glukose-Infusions-Rate
IMCL	intramyozelluläre Lipide
IR	insulinresistent
IS	insulinsensibel
ISI	Insulin-Sensitivitäts-Index
KH	Kohlenhydrate
M.sol.	Musculus soleus
M.tib.ant.	Musculus tibialis anterior
MCR	Metabolische Clearance Rate
n.s.	nicht signifikant
ProcFett	Körperfettanteil in Prozent
SEM	Standard error of the mean
VO <sub>2</sub> max	max. Sauerstoffaufnahme unter körperlicher Belastung
Vol	Volume of Interest
WHR	Waist-to-Hip-Ratio (Hüfte-Taille Umfang)

## 8 Danksagung

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. H.-U. Häring für die Ermöglichung dieser Studie und die freundliche Bereitstellung der benötigten Räume und Geräte. Außerdem möchte ich mich bei PD Dr. S. Jacob für das Überlassen des Themas und die intensive wissenschaftliche Betreuung dieser Studie bedanken. Den Herren Dr. K. Brechtel und Dipl.-Phys. J. Machann sowie den Mitarbeitern der Radiologischen Klinik Tübingen, Arbeitsgruppe Experimentelle Kernspinspektroskopie, danke ich für die Durchführung der MR-spektroskopischen Untersuchungen.

Besonderer Dank gilt den Herren Dr. C. Thamer und Dr. M. Haap sowie Frau E. Maerker, die mich hervorragend betreuten und ein äußerst angenehmes Arbeitsumfeld schufen.

Desweiteren bedanke ich mich bei Herrn Dr. W. Renn für die Durchführung der statistischen Berechnungen.

Zum Schluß möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mir dieses Studium ermöglichten und mir stets mit großer Unterstützung zur Seite standen.

## 9 Lebenslauf

15.11.1977	Geboren in Stuttgart
1984-1986	Johann-Brücker-Grundschule, Schönaich
1986-1988	German School New York, White Plains, USA
1988-1997	Albert-Einstein-Gymnasium, Böblingen
06/1997	Abitur
1997-1998	Zivildienst im St.Josefskrankenhaus, Heidelberg
10/1998	Aufnahme des Studiums der Human-Medizin an der Eberhard-Karls Universität, Tübingen
08/2000	Ärztliche Vorprüfung
08/2001	Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
03/2004	Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
2004-2005	Praktisches Jahr, Marienhospital Stuttgart und Diakonie-Klinikum Stuttgart
04/05/2005	Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung, Abschluß des Studiums der Human-Medizin an der Eberhard-Karls Universität, Tübingen