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

Auswirkungen eines ausgeprägten Gewichtsverlusts auf intramyozelluläre Lipideinlagerungen, metabolische Parameter und kardiovaskuläre Risikofaktoren

INAUGURAL – DISSERTATION
Zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULÄT
der Eberhard Karls Universität,
zu Tübingen

vorgelegt von
EDITH SCHNEIDER
aus Stuttgart

2005

Dekan:	Professor Dr. C. D. Claussen
1. Berichterstatter:	Privatdozent Dr. S. Jakob
2. Berichterstatter:	Professor Dr. M. Kellerer

Inhaltsverzeichnis

1	**Einleitung**	1
1.1	Einführung und Definition von Übergewicht und Adipositas	1
1.2	Pathophysiologie der Adipositas	4
1.2.1	Monogenetische Ursachen	4
1.2.2	Jäger und Sammler - Hypothese	5
1.2.3	Körperliche Aktivität	6
1.3	Epidemiologie	7
1.4	Kosten der Adipositas	10
1.5	Risiken der Adipositas	11
1.6	Das metabolische Syndrom und Insulinresistenz	12
1.5.1	Atherogene Dyslipidämie	17
1.5.2	Prothrombotischer Status	17
1.5.3	Hochdruck	17
1.5.4	Gestörte Glukosetoleranz	18
1.6	Typ 2 Diabetes	19
1.6.1	Kardiovaskuläre Veränderungen	20
1.7	Bedeutung der Fettverteilung - ein neues Kompartiment, die intramyozellulären Lipideinlagerungen	22
1.8	Fragestellung der vorliegenden Untersuchung	24
2	**Material und Methoden**	26
2.1	Tübinger Familien-Früherfassung (TÜFF) Studie	26
2.1.1	Oraler Glukose-Toleranz-Test mit simultaner Messung der Insulinspiegel	27
2.1.2	Euglykämisch-hyperinsulinämischer Glukose-Clamp-Standard	27
2.1.3	Teilnehmer der Magnet-Resonanz-Spektroskopie Untersuchungen	28
2.1.4	Untersuchung muskulärer Lipide mit Hilfe der Magnet-Resonanz-Technik	28
2.1.5	Auswertung der MR-Studien	29
2.2	Beschreibung der Studie zur Gewichtsabnahme	30
2.2.1	Einschlusskriterien	30
2.2.2	Ausschlusskriterien	31
2.2.3	Teilnehmer der Studie Gewichtsreduktion (Gesamtgruppe)	32
2.2.4	Teilnehmer der Studie IMCL	33
2.2.5	Anthropometrie	33
2.2.6	Labor-Parameter	35
2.2.7	IMCL/Magnetresonanzspektroskopie zur Quantifizierung der IMCL	36
2.2.8	Diätprotokolle und Beratung	39

2.2.9	Statistik der erfassten Parameter	42
3	**Ergebnisse**	**43**
3.1	Ergebnisse der Gesamtgruppe der Teilnehmer der Magnet-Resonanz-Spektroskopie Untersuchungen (TÜFF)	43
3.1.1	Ergebnisse der Untergruppe mit BMI>30kg/m^2 der Teilnehmer der Magnet-Resonanz-Spektroskopie Untersuchungen	46
3.2	Resultate der Gesamtgruppe der Studie über Gewichtsverlust über den Beobachtungszeitraum von 3 Monaten	47
3.2.1	Anthropometrie: Gewicht, BMI, Körperfett, Fettanteil am Körpergewicht und Taillenumfang	48
3.2.2	Blutfette: Gesamtcholesterin, HDL- und LDL-Cholesterin und Triglyzeride	52
3.2.3	Glukosestoffwechsel: Glukose. Insulin, HOMA-Indices für Insulinresistenz, Insulinsensitivität und Insulinsekretion	55
3.2.4	Kardiovaskuläre Parameter (Blutdruck und Herzfrequenz)	57
3.3	Ergebnisse der IMCL-Untergruppe der Teilnehmer an der Studie über Gewichtsverlust	58
3.3.1	IMCL M. tibialis anterior	58
4	**Diskussion**	60
4.1	Korrelationen zwischen Insulinsensitivität, Body Mass Index und IMCL bei den Teilnehmern der Magnet-Resonanz-Spektroskopie Untersuchungen der Tübinger Familienstudie	60
4.1.1	Beziehungen zwischen Insulinsensitivität und Body Mass Index	60
4.1.2	Beziehungen zwischen Insulinsensitivität und IMCL M. tibialis ant.	61
4.1.3	Beziehungen zwischen Insulinsensitivität und IMCL M. tibialis ant. bei der Untergruppe mit BMI>30kg/m^2	62
4.2	Veränderungen bei der Gesamtgruppe der Teilnehmer an der Studie über Gewichtsverlust	64
4.2.1	Gewichtsverlust, Reduktion von Body Mass Index, Fettmasse, Anteil von Fettmasse am Körpergewicht	65
4.2.2	Abnahme des Taillenumfangs	65
4.2.3	Veränderungen der Cholesterinwerte, des LDL-Cholesterins, des HDL-Cholesterins sowie der Triglyzeride	65
4.2.4	Veränderungen von Nüchterninsulin und Glukose	66
4.2.5	HOMA-Indices für Insulinsekretion, Insulinsensitivität und Insulinresistenz	67
4.2.6	Kardiovaskuläre Parameter (Blutdruck und Herzfrequenz)	68
4.2.7	^{1}H-NMR-Messungen bei der IMCL-Gruppe	69
4.3	Prävention von Typ 2 Diabetes	70

5	**Zusammenfassung**	75
5.1	Fragestellung und Methodik	75
5.2	Ergebnisse	76
5.3	Schlussfolgerungen	77
6	**Literaturverzeichnis**	79
7	**Danksagung**	
8	**Lebenslauf**	

1 Einleitung

1.1 Einführung und Definition von Übergewicht und Adipositas

Übergewicht und Adipositas sind gegenwärtig weltweit die häufigsten nahrungsassoziierten Erkrankungen (15). Sie stellen eine rapid zunehmende Gefahr für die Gesundheit der Bevölkerung nicht nur in den Industrieländern, sondern auch ganz besonders gravierend in den sogenannten Entwicklungsländern dar. Tatsächlich sind sie dort in der Zwischenzeit so häufig, dass sie die traditionellen Plagen der Mangelernährung und der Infektionskrankheiten bereits abgelöst haben (185). Diese Epidemie von Übergewicht und Adipositas, die allgemein für die größte Bedrohung der Gesundheit dieses Milleniums gehalten wird, hat sich erst seit etwa 20 Jahren rapide verbreitet (62).

Übergewicht und Adipositas sind definiert als eine Vermehrung des Körpergewichts durch eine über das Normalmaß hinausgehende Vermehrung des Körperfettanteiles. Zur Abschätzung des Ausmaßes des Übergewichts bei Erwachsenen hat sich die Verwendung der einfach messbaren Parameter Körpergröße und Körpergewicht und des daraus abgeleiteten Body Mass Index [BMI = Körpergewicht / Körpergrösse^2 (kg/m^2)] weltweit durchgesetzt. Der BMI berücksichtigt die Relation von Körpergröße und Körpergewicht.

Normalgewicht wird laut der World Health Organization (WHO) und unlängst auch der National Institute of Health (NIH) Guidelines (131) zwischen einem BMI von 18,5 und 24,9 definiert. Übergewicht und Adipositas werden laut WHO anhand des BMI wie folgt klassifiziert (184,185):

Tabelle 1.1: Klassifikation des Gewichts nach der World Health Organization

Einteilung	**BMI kg/(m)^2**
Untergewicht	< 18,5
Normalgewicht	18,5 – 24,9
Übergewicht	25,0 – 29,9
Adipositas Grad I	30,0 – 34,9
Adipositas Grad II	35,0 – 39,9
Extreme Adipositas Grad III	> 40,0

Die Assoziation des BMI mit Gesamtmortalität ist in zahlreichen Studien beschrieben. Ein hoher BMI ist prognostisch für Mortalität infolge kardiovaskulärer Ereignisse und bei Adipositas Grad 1 und 2 (122) ist ganz allgemein das Mortalitätsrisiko erhöht.

Nach den Ergebnissen der Nurses Health Study bei der mehr als 114.000 Frauen im Alter zwischen 30 und 55 Jahren untersucht wurden, erhöht bereits ein BMI im oberen Normalgewichtsbereich von 23–24,9 kg/m^2 gegenüber einem BMI von ~18 kg/m^2 das Diabetesrisiko signifikant. Ab einem BMI > 30 kg/m^2 ist das Diabetesrisiko im Vergleich zu schlanken Frauen mit BMI < 22 kg/m^2 um mindestens das Dreißigfache erhöht. Ähnliche Befunde wurden auch bei erwachsenen Männern erhoben. Colditz et al. zeigen, dass der BMI für das Diabetesrisiko der wichtigste Indikator ist (38).

Es ist weiterhin bekannt, dass die lokale Fettverteilung, die über den BMI nicht erfasst werden kann, ebenso eine sehr bedeutsame Rolle spielt. Man beobachtet eine androide und eine gynoide Form der Fettverteilung. Daher haben nicht alle adipösen Menschen dasselbe Risiko eine Krankheit zu entwickeln. Epidemiologische Studien weisen auf die negativen Auswirkungen der androiden Fettverteilung hin: Schon Ende der 40er Jahre beschrieb Jean Vague die androide Adipositas im Gegensatz zur gynoiden Adipositas und wies darauf hin, dass eine androide Fettverteilung ein signifikanter Faktor für die negativen

Auswirkungen auf die Gesundheit sein könnte. Dabei betonte er die kardiovaskulären und metabolischen Abweichungen wie z.B. Erhöhungen des Blutdrucks, der Herzfrequenz und der Blutfette (178).

Die viszerale Adipositas lässt sich am einfachsten über den Taillenumfang bestimmen. Je größer der Wert umso höher das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. In der Zwischenzeit haben eine ganze Reihe epidemiologischer Studien bestätigt, dass ein überwiegend viszeraler Fettanteil, gemessen als Taillen bzw. Bauchumfang, ein besserer Prädiktor für Diabetes und kardiovaskuläre Erkrankungen ist als der BMI an sich (48,49).

Bezüglich des Handlungsbedarfs schlägt Lean et al. als Kriterien für zunehmendes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen einen Taillenumfang von > 94 cm bei Männern und > 80 cm bei Frauen als „action level 1“ vor, der bereits die Notwendigkeit einer Gewichtsabnahme vorgibt. Er definiert weiterhin einen „action level 2“, gleichbedeutend mit hohem Risiko und dringender Indikation zur Gewichtsreduktion bei > 102 cm Taillenumfang bei Männern und > 88 cm bei Frauen (114).

Er wird bestätigt von Han et al. (81), der - im Rahmen des niederländischen MORGEN Projektes - die Prävalenz kardiovaskulärer Risikofaktoren in Bezug auf Taillenumfang überprüfte und eine enge Assoziation zwischen Taillenumfang und kardiovaskulären Risikofaktoren fand. Seine Resultate zeigen demnach, dass die Messung des Taillenumfangs eine einfache Methode darstellt, um rechtzeitig diejenigen Patienten zu identifizieren, bei denen ein erhöhtes Risiko für chronische kardiovaskuläre Erkrankungen besteht und die von einer Gewichtsabnahme profitieren könnten.

1.2 Pathophysiologie der Adipositas

Die Adipositas ist eine multifaktoriell bedingte Erkrankung. Umweltbedingungen, die eine passive Lebenweise fördern und einen unbegrenzten Zugang zu hochkalorischer Nahrung erlauben, können zu einer Gewichtszunahme führen. Mit Hilfe von Zwillings- Adoptions- und Familienstudien konnte nachgewiesen werden, dass jedoch ein Großteil der interindividuellen Unterschiede des BMI erblich bedingt ist (29,169).

1.2.1 Monogenetische Ursachen

Jüngste genetische Studien haben eine ganze Reihe von Mutationen entdeckt, deren Vererbung bei bestimmten schweren, in der Kindheit beginnenden, Fällen monogen vonstatten geht. Bei diesen spielt die Umwelt lediglich eine permissive Rolle. So konnte Ristow die Mutation des PPAR γ Gens lediglich bei 4 von 121 adipösen Studienteilnehmern nachweisen (153). Hier handelt es sich allerdings um seltene Ausnahmen, die einige Formen syndromaler Adipositas darstellen.

Keines der an den verschiedenen syndromalen Formen beteiligten Gene scheint jedoch für die hohe Prävalenz von Adipositas in unserer Bevölkerung relevant zu sein (10). Man muss davon ausgehen, dass es sich in den meisten Fällen um verschiedene Gene handelt, die das Körpergewicht und die Pathogenese von Adipositas beeinflussen. Von diesen genetischen Varianten ist keine allein für die Ausprägung des jeweiligen Phänotyps ausreichend oder notwendig, sondern erhöht lediglich das Risiko der Erkrankung (10). In letzter Zeit konzentriert sich die Aufmerksamkeit vieler Forscher auf die Familie der Peroxisom Proliferator Activated Rezeptoren, Transkriptionsfaktoren für die Differenzierung von Adipozyten, die sich aus drei Genprodukten (α, β, γ) zusammensetzt, und von denen jedes eine andere und spezifische Gewebever-

teilung-und Funktion besitzt (109). Die forcierte Expression von PPARγ in Fibroblasten (175) und Myoblasten (91) reicht aus, um diese Zellen zu Adipozyten differenzieren zu lassen. Die Expression von PPARγ mRNA ist im Gewebe adipöser Menschen vermehrt (179). Bestimmte, aber seltene Mutationen des Gens für PPARγ können für Adipositas prädisponieren (39), wie Ristow et al. 1998 nachwiesen (153). Studien von Knoblauch et al. belegten 1999, dass zwischen PPARγ, dem BMI und Blutlipidwerten auch bei gesunden und nicht-adipösen Menschen ein Zusammenhang besteht (110).

1.2.2 Jäger und Sammler – Hypothese

In einem Artikel, der bereits 1992 in Nature erschien, schlug Diamond die These vor, dass die epidemische Ausbreitung von Typ 2 Diabetes bei amerikanischen Indianern und den Einwohnern der pazifischen Inseln wahrscheinlich das Resultat eines Zusammentreffens deren alter Jäger-Sammler-Gene mit dem Lebensstil des 20. Jahrhunderts sein könnte (51). Die hohe genetische Empfänglichkeit dieser bislang traditionell lebenden Gruppen wird anhand eines evolutionären Phänomens erklärt, dem „thrifty genotype“, d.h. einem Gen oder Genen, die in früheren Zeiten das Überleben sicherten und durch Mehrproduktion an Insulin einen Energievorrat in Form von Fettdepots anlegten (132). Während der frühen Entwicklung des Menschen gab es unter natürlichen Lebensbedingungen kein zu allen Zeiten im Übermaß vorhandenes Nahrungsangebot. Die Menschen lebten als Jäger und Sammler. Ihr Lebensrhythmus war von „feast and famine“ (Festen und Hungern) gekennzeichnet. In Notzeiten konnten sie nur dann überleben, wenn sie von den Energiereserven zehren konnten, die sie in „üppigen“ Zeiten anlegten (132). Die Entstehung von Fettdepots ist deshalb etwas Physiologisches und ein Überlebensvorteil, solange es sich um ein temporäres Geschehen handelt (10). Da während des größten Teils der menschlichen Evolution Lebensbedingungen herrschten, die den Zugang zu Nahrungsangeboten limitierten und zusätzlichen Energieverbrauch durch

körperliche Bewegung konnten metabolische Eigenschaften, welche die Entstehung von Fettdepots förderten, genetisch fixiert werden und stellen einen Selektionsvorteil dar (60,181). Diese genetischen Veranlagungen, die „damals“ von Vorteil waren, sind heute in den Zeiten des Überflusses und des Rückgangs der körperlichen Aktivität jedoch fatal.

Bei den meisten Menschen ist Adipositas ein polygenes Geschehen, bei dem die genetische Veranlagung unter den Bedingungen der modernen Umwelt die homöostatische Adaption des Individuums umgehen kann und somit zu einer Unausgewogenheit im Energiehaushalt führt. Dabei wird die überschüssige Energie in Form von Fett gespeichert (10).

Genetische Faktoren allein sind allerdings nicht für die Zunahme der Adipositas verantwortlich. Der Genpool hat sich in den letzten 30 Jahren nicht signifikant verändert, während immerhin die Prävalenz der Adipositas im gleichen Zeitraum um 30% zugenommen hat (60). Während dieser Zeit haben jedoch die Auswirkungen zunehmenden Wohlstands und fortschreitender Technologie die Lebensgewohnheiten der Menschen bedeutend verändert. Die menschliche Existenz als Jäger und Sammler, bei der zum Überleben körperliche Anstrengungen unabdingbar waren, wurde durch eine Gesellschaftsform ersetzt, die ein „Überleben auf Knopfdruck“ ermöglicht (62).

1.2.3 Körperliche Aktivität

Lediglich 20% der Männer und 10% der Frauen leisten zur Zeit noch körperlich harte Arbeit (1). Die Freizeit vieler Menschen besteht heutzutage aus Fernsehen und anderen passiven Zerstreuungen (3). Der durchschnittliche Engländer verbringt heutzutage mehr als 26 Stunden pro Woche vor dem Fernsehapparat, verglichen mit nur 13 Stunden vor 30 Jahren (2). Das Fernsehen wird für die Zunahme von Übergewicht und Adipositas bei Kindern und Jugendlichen in den

USA verantwortlich gemacht (52,53,67). Aber auch bei Erwachsenen ist dieser Zusammenhang bewiesen worden (61). Eine französische Studie fand eine positive Korrelation zwischen erhöhter Fettmasse und Fernsehen bei Kindern und Jugendlichen (44). Die Belgian Luxemburg Child Study kam 1997 zum gleichen Ergebnis (76).

Körperliche Anstrengungen auf sich zu nehmen erfordert Überwindung, ein passiver Lebensstil hat sich durchgesetzt (62). Prentice und Cobb nehmen darüber hinaus an, dass interessanterweise wohl auch die Zentralheizung, die dem Körper die Energie für Thermoregulation erspart, zur Lethargie beiträgt (143).

So haben epidemiologische Untersuchungen in letzter Zeit gezeigt, dass die primären Ursachen des Problems in den Lebensumständen und im Verhalten großer Bevölkerungsgruppen zu suchen sind, denn die ansteigende Prävalenz findet innerhalb eines relativ konstanten Genpools und somit auch auf dem Hintergrund eines relativ stabilen Stoffwechselgeschehens statt. Fast immer kann aus diesem Grunde der adipöse Phänotyp als das Resultat einer Interaktion prädisponierender Erbanlagen mit Umweltfaktoren, wie hyperkalorischer, fettreicher Ernährung und Bewegungsmangel, interpretiert werden (10).

Daraus ergibt sich die Notwendigkeit und Möglichkeit, über die Kontrolle der Umgebung sehr viel zu erreichen, denn ohne die erforderlichen Umgebungsbedingungen wird trotz genetischer Prädisposition der adipöse Phänotyp nicht exprimiert (181).

1.3 Epidemiologie

Erst seit wenigen Jahren gibt es in der Bundesrepublik Deutschland verläßliche Daten zur Häufigkeit der Adipositas von der DHP (Deutsche Herz-Kreislauf-Präventionsstudie (16,89) und dem MONICA-Projekt (Monitoring of

International Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) (59) sowie den Erhebungen des Bundesgesundheitsamtes. Querschnittsuntersuchungen aus anderen Ländern sind nur beschränkt übertragbar, da die Häufigkeit der Adipositas wesentlich von ökonomischen, kulturellen, soziologischen und genetischen Faktoren geprägt wird.

Nach der DHP-Studie, die 1990 an 4.700 repräsentativ ausgewählten Männern und Frauen im Alter zwischen 25 und 69 Jahren durchgeführt worden war, betrug der mittlere BMI für Männer 26,8 und 51% der Bevölkerung waren übergewichtig (BMI > 25 kg/m^2). Von 1985 bis 1990 hat die Häufigkeit der Adipositas (BMI > 30 kg/m^2) bei Männern und Frauen erheblich zugenommen: 1985 waren 15,1% der Männer bzw. 16,5% der Frauen adipös, 1990 bereits 17,2% der Männer bzw. 19,3% der Frauen (16,89).

Im Rahmen des MONICA-Projektes (59) wurden 1989/1990 in Augsburg und zwei benachbarten Landkreisen über 500.000 Personen (25- bis 75-jährig) erfasst. Der durchschnittliche BMI betrug bei Männern 26,9 und bei Frauen 26,0.

Aufgrund der vom Bundesgesundheitsamt 1994 veröffentlichten Daten (33) muß davon ausgegangen werden, dass jeder zweite erwachsene Bundesbürger übergewichtig (BMI > 25) und jeder fünfte bis sechste adipös (BMI > 30) ist. Im internationalen Vergleich gehört die Bundesrepublik Deutschland zu den Ländern mit sehr hoher Prävalenz der Adipositas, mit allgemein steigender Tendenz (10).

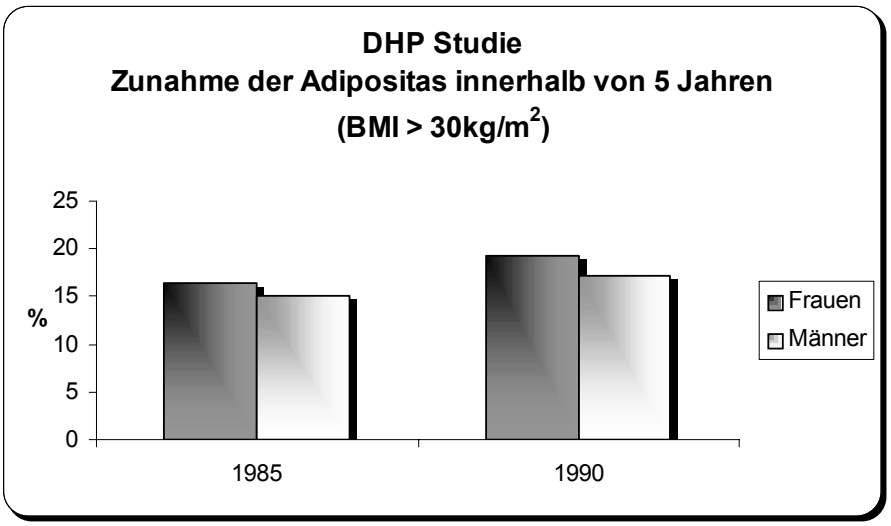

Abbildung 1.1: Zunahme der Adipositas zwischen 1985 und 1990 von 15,1% auf 17,2% bei Männern und von 16,5% auf 19,3% bei Frauen (Deutsche Herz-Kreislauf-Präventionsstudie)

In den Vereinigten Staaten leben zur Zeit 97,1 Millionen Übergewichtige, das entspricht mehr als 50% der Bevölkerung. Zwischen 1991 und 2000 ist der Anteil der Adipösen an der Bevölkerung in den USA von 12% auf 19,8% gestiegen, in 22 Staaten wurden 20% und mehr erreicht. Das bedeutet, dass gegenwärtig in den USA fast 40 Millionen Menschen adipös sind (134).

Parallel dazu ist die Prävalenz von Typ 2 Diabetes dramatisch angestiegen: „Dia-besity overtakes America!“ so schrieb die Saturday Evening Post im Juli 2001: Im Gefolge einer 57% Zunahme der Adipositas zwischen 1990 and 1998 hat die Inzidenz des Typ 2 Diabetes im gleichen Zeitraum um 33% bei allen Alters- und Bevölkerungsgruppen zugenommen (4). Neun Millionen Fälle waren es im Jahr 1991, und im Jahr 2000 wurde bei 15 Millionen Erwachsenen ein Diabetes Typ 2 diagnostiziert (5), eine Entwicklung die sich einfach nicht von der Zunahme der Adipositas und der Inaktivität abtrennen lässt (73).

Auch in anderen Industrieländern haben sich Übergewicht und Adipositas in den letzten Jahren explosionsartig vermehrt, wie zum Beispiel in

Großbritannien. Dort fand zwischen 1980 und 1991 eine Verdoppelung statt, so dass heute 17% der Männer und 13% der Frauen adipös sind (30).

Laut Bonora sind 80% aller Diabetiker und 70% aller Patienten mit koronarer Herzkrankheit übergewichtig sowie 44% aller Patienten mit hohem Blutdruck (27). Es gibt in der US-amerikanischen Bevölkerung bestimmte ethnische Hochrisikogruppen, bei denen die Prävalenz von Adipositas und Diabetes weit höher ist als bei der weißen Bevölkerung. Dabei handelt es sich um Menschen hispanischer und afrikanischer Herkunft. Eine Bevölkerungsgruppe, die besonders von Diabetes betroffen ist, sind die amerikanischen Ureinwohner, wobei beim Stamm der Pima-Indianer eine Prävalenz von Typ 2 Diabetes bei älteren Erwachsenen von bis zu 29% gefunden wird (37).

1.4 Kosten der Adipositas

In den USA betragen die Kosten im Gesundheitswesen für Übergewichtige 70 bis 100 Milliarden Dollar pro Jahr (143), mit steigender Tendenz. In Frankreich betrug die Prävalenz für Adipositas 8 -10% der erwachsenen Bevölkerung, wie Basdevant 2000 darlegte. Diese Prävalenz nimmt bei Kindern und Jugendlichen zu (15).

Auf der Grundlage einer vom Bundesministerium für Gesundheit in Auftrag gegebenen Analyse der Kosten ernährungsabhängiger Krankheiten (34) wurden in einer Infratestuntersuchung die Gesamtkosten der Adipositas unter Einschluss der Komorbiditäten kalkuliert und hochgerechnet. Entsprechend einem Anteil von etwa 5,4% der gesamten Krankheitskosten in Deutschland (10), dürften sich für das Jahr 1995 für Adipositas Folgekosten in Höhe von 20,7 Mrd. DM ergeben haben. Die auch in anderen westlichen Ländern in Zusammenhang mit Adipositas durchgeführten Kostenkalkulationen kamen zu vergleichbaren Ergebnissen und liegen zwischen 2% und 8% der gesamten

Gesundheitskosten des jeweiligen Landes (10). Die direkten und indirekten Kosten der Adipositas, die künftig auf das Gesundheitswesen der Industrieländer zukommen, stellen ein großes Problem dar, das dringend nach einer Lösung verlangt.

Ob und wie die Kostenproblematik in den Entwicklungsländern gelöst werden kann, ist ungewiss. Für diese Regionen sagt die Weltgesundheitsorganisation für die Jahre zwischen 1995 und 2025 einen Zuwachs an Diabetikern von 170% voraus. Das entspricht einer Steigerung von 84 Millionen Menschen auf 228 Millionen (144).

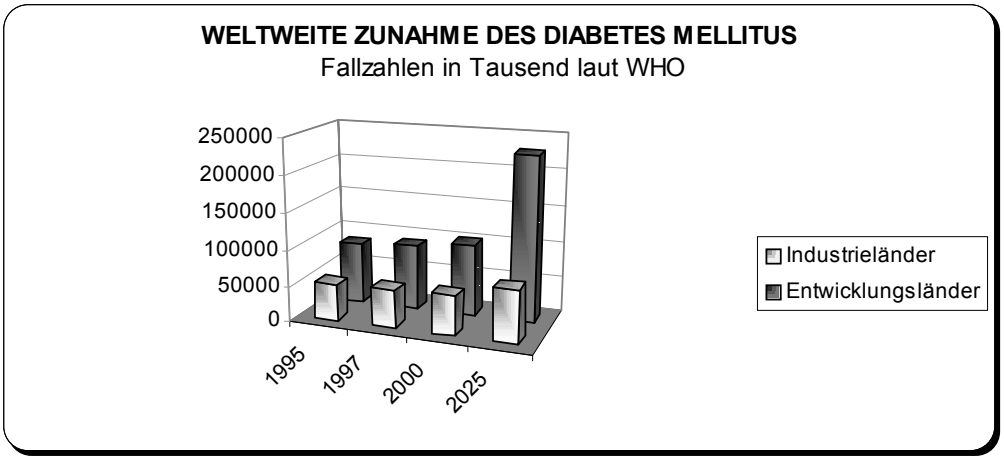

Abbildung 1.2: Voraussichtliche Zunahme des Typ 2 Diabetes mellitus laut Vorhersage der World Health Organisation (144)

1.5 Risiken der Adipositas

Die Adipositas wird in den USA heute als chronische Krankheit und nicht nur als biologische Variante angesehen (46). Dort werden ca. 280.000 Todesfälle/Jahr auf die Adipositas mit ihren Folgeerkrankungen zurückgeführt. Sie ist damit die zweithäufigste Todesursache im Erwachsenenalter nach dem Rauchen (134). Wie ernst die Amerikaner die Gefahren der Adipositas nehmen, zeigt IMPACT (Improved Nutrition and Physical Activity Act) (8), eine Gesetzesvorlage, die im

Juli 2002 vorgelegt wurde. Damit sollen durch verschiedene öffentlicheTrainings – und Präventionsprogramme die epidemisch fortschreitende Adipositas und ihre Folgen in den USA bekämpft werden.

Begleiterkrankungen der Adipositas wie z.B. das Schlafapnoe-Syndrom, Hyperurikämie und Gicht, Gallenblasenerkrankungen, Krebserkrankungen, orthopädische Komplikationen und psychosoziale Schwierigkeiten, bedürften jede für sich einer genauen Betrachtung. Hier sollen aber lediglich das metabolische Syndrom, die Insulinresistenz, die Störungen der Blutlipide und die sich aus ihnen ergebenden Risiken für die Entstehung eines Typ 2 Diabetes, beschrieben werden.

Tabelle 1.2: mit Übergewicht und Adipositas assoziierte Erkrankungen (134)

Übergewicht und Adipositas sind bekannte Risikofaktoren für:	
● Diabetes	● Schlafapnoe
● Herzkrankheiten	● Bestimmte Krebsarten (Brust, Uterus, Kolon, Niere, Gallenblase)
● Schlaganfall	● Gallenblasenerkrankungen
● Bluthochdruck	● Osteoarthritis
Adipositas ist assoziiert mit:	
● Dyslipidämie	● Psychischen Störungen wie Depressionen
● Schwangerschaftskomplikationen	● Vermehrtem Risiko bei Operationen
● Menstruationsunregelmäßigkeiten	● Stressinkontinenz
● Hirsutismus	

1.6 Das metabolische Syndrom und Insulinresistenz

Gerald Reaven beschrieb 1988 das Zusammentreffen kardiovaskulärer Risikofaktoren, wie Bluthochdruck, Glukoseintoleranz, Dyslipidämie (hohe Triglyze-

ridwerte, niedriges HDL-Cholesterin) als Syndrom X (148). Doch das Syndrom ist schon viel länger bekannt. Bereits 1923 beschrieb Kylin (113) eine Koinzidenz von Hyperglykämie, Hypertension und Gicht. Später wurden weitere metabolische Abweichungen, wie Adipositas (18), Mikroalbuminurie (72,129) und Gerinnungsstörungen (192) damit verbunden. Das Syndrom erhielt im Laufe der Zeit mehrere verschiedene Bezeichnungen, wie Insulinresistenzsyndrom (42), plurimetabolisches Syndrom (47), das „tödliche Quartett (100) und wurde schon 1981 von Hanefeld (82) „metabolisches Syndrom“ genannt. Es handelt sich dabei um eine besondere Konstellation von Risikofaktoren für Typ 2 Diabetes und besonders für kardiovaskuläre Erkrankungen. Man beobachtet eine Kombination aus Glukoseintoleranz, Hyperinsulinämie, einer charakteristischen Dyslipidämie (hohe Triglyzeride, niedriges HDL-Cholesterin, und kleinen, dichten LDL-Cholesterinpartikeln), Adipositas, viszeraler Fettverteilung, Bluthochdruck und vermehrten prothrombotischen und antifibrinolytischen Faktoren (71,90). Diese Risikofaktoren werden für sich allein betrachtet in ihrer Tragweite häufig nicht erkannt. Die Abweichungen von den einzelnen Normalwerten sind oftmals moderat und werden häufig als nicht behandlungsbedürftig erachtet (28).

Die erste prospektive Studie über den Zusammenhang zwischen dem metabolischen Syndrom und kardiovaskulären Erkrankungen wurde von Isomaa et al. 2001 veröffentlicht (93). Sie fanden das metabolische Syndrom bei ungefähr 10% der Menschen mit normaler Glukosetoleranz, bei circa 50 % der Menschen mit eingeschränkter Glukosetoleranz und bei etwa 80% der Menschen mit Diabetes Typ 2. Es führt zu massiv erhöhter kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität (150). Die Prävalenz des metabolischen Syndroms wird mit einem westlichen Lebensstil in Verbindung gebracht, der sich durch eine bewegungsarme Lebensweise und den Verzehr hochkalorischer Nahrungsmittel in immer größeren Mengen auszeichnet (193,194).

Eine internationale Vereinbarung zur Definition des metabolischen Syndroms existiert bisher noch nicht. Die World Health Organization hat 1999 eine Definition vorgeschlagen, die eine beeinträchtigte Glukosetoleranz und/oder Insulinresistenz in Verbindung mit zwei oder mehr der folgenden Komponenten voraussetzt:

- Erhöhter arterieller Blutdruck
- Erhöhte Plasmatriglyzeride und/oder niedriges HDL
- Zentrale Adipositas und/oder hoher BMI,
- Mikroalbuminurie (190)

Das Adult Treatment Panel III (ATP III Panel) des National Cholesterol Educational Program (NCEP) des National Institute of Health, USA, beschreibt eine gestörte Glukosetoleranz als Indikator für Insulinresistenz, die häufig mit anderen metabolischen Risikofaktoren einhergeht. In ihrem 2002 veröffentlichten Bericht über Diagnose, Evaluation und Behandlung des hohen Blutdrucks (54) beschreiben sie das metabolische Syndrom als Ansammlung folgender Risikofaktoren:

Tabelle 1.3: Klinische Identifikation des Metabolischen Syndroms (54)

Risikofaktor	**Definition**
Abdominelle Adipositas	Taillenumfang
- bei Männern	> 102 cm
- bei Frauen	> 88 cm
Triglyzeride	≥ 150 mg/dl
HDL Cholesterin	
- bei Männern	< 40 mg/dl
bei Frauen	< 50 mg/dl
Blutdruck	≥ 135/85 mmHg
Nüchternglukose	≥ 110 mg/dl

Da die Insulinresistenz ein gemeinsamer grundlegender Faktor zu sein scheint, auf den sich alle anderen Abweichungen beziehen, liegt es nahe, von einem Insulinresistenz-Syndrom zu sprechen, eine Bezeichnung, die zunehmend favorisiert wird. Dafür setzt sich die European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR) ein (13).

Es existiert noch kein Labortest für das Insulinresistenz Syndrom. Es ist ein klinisch evidentes Syndrom, das aufgrund von körperlichen und Laborbefunden vermutet werden kann. Hyperinsulinämie korreliert eng mit Insulinresistenz, deshalb wird stellvertretend für die Insulinresistenz das Insulin gemessen. Bisher erscheint laut den Vertretern der EGIR, Balkau und Charles (13) als Indikator für Insulinresistenz der Nüchternplasmainsulinspiegel am besten geeignet für epidemiologische Fragestellungen. Sie schlagen vor, diejenigen Individuen als insulinresistent zu bezeichnen, die den 25% der nicht-diabetischen Bevölkerung angehören, bei denen die höchsten Insulinkonzentrationen gemessen werden. Sie definieren das Syndrom folgendermaßen:

- **Insulinresistenz**

Die höchsten 25% des Nüchterninsulins zusammen mit Nüchternhyperglykämie (Nüchternplasmaglukose ≥ 6.1 mmol/l, aber nicht im diabetischen Bereich), im Zusammenhang mit

- **Hochdruck**

≥ 140/90 mmHg, Dyslipidämie (Trigyzeride > 180 mg/dl oder HDL Cholesterin < 40 mg/dl, oder Behandlung der Dyslipidämie),

- **zentrale Fettverteilung**

Taillenumfang > 94 cm bei Männern und > 80 cm bei Frauen.

Unter Insulinresistenz versteht man eine Störung der insulinvermittelten Glukoseaufnahme im peripheren Gewebe, insbesondere der Skelettmuskulatur. Durch die verminderte Insulinsensitivität wird Glukose weniger in die Gewebe aufgenommen, dadurch bleibt - besonders postprandial - der Blutzucker relativ erhöht und bedingt so einen Sekretionsreiz für die Betazelle und verursacht dadurch eine reaktive Hyperinsulinämie (168). Die Insulinresistenz ist ein vorherrschendes Merkmal und wahrscheinlich die (Mit)Ursache des metabolischen Syndroms und des Typ 2 Diabetes. Insulinresistenz, von einem Zusammenwirken genetischer und Umweltfaktoren verursacht, ist eine Multisystemkrankheit, die multiple metabolische Veränderungen hervorruft. Sie ist nicht nur ein zur Hyperglykämie beitragender Mechanismus, sondern wird jetzt als frühe metabolische Störung erkannt. Epidemiologische Hinweise für die Insulinresistenz als unabhängigem Risikofaktor für Atherosklerose und koronare Herzkrankheit legen nahe, dass Insulinresistenz ein Vorbote des Typ 2 Diabetes sowie der koronaren Herzkrankheit ist (63). Umstände, die zu Insulinresistenz führen können, sind:

- genetische Faktoren (183),
- Adipositas (23),
- körperliche Inaktivität (139) und
- fortgeschrittenes Alter (157).

Patienten mit Insulinresistenz sind oftmals abdominal adipös (6). Reaven hat u.a. folgende metabolische Risikofaktoren als Metabolisches Syndrom beschrieben (149) :

- Dyslipidämie,
- ein prothrombotischer Zustand
- Hochdruck und
- Glukoseintoleranz

Jeder dieser Risikofaktoren soll kurz betrachtet werden:

1.6.1 Atherogene Dyslipidämie

Sie ist charakterisiert durch drei Lipoproteinstörungen: erhöhte VLDL-Lipoproteine, kleine LDL-Partikel und niedrige HDL-Cholesterinspiegel (Lipidtrias). Sie kommt bei jüngeren Patienten mit kardiovaskulären Krankheiten häufig vor und scheint ein atherogener Lipoproteinphänotyp, unabhängig von erhöhtem LDL-Cholesterin, zu sein (12). Die meisten Patienten mit atherogener Dyslipidämie sind insulinresistent (75). Diese atherogene Dyslipidämie wird bei Diabetikern oft „diabetische Dyslipidämie“ genannt. Es gibt immer mehr Hinweise, dass jede der Komponenten der Lipidtrias für sich allein schon atherogen ist (73).

1.6.2 Prothrombotischer Status

Als weiterer Risikofaktor bekannt ist der prothrombotische Status, eine Komponente des metabolischen Syndroms (150). Patienten mit Insulinresistenz haben oftmals Veränderungen im Gerinnungssystem, wodurch sie zu arterieller Thrombosenbildung neigen. Zu diesen Veränderungen gehören erhöhte Spiegel von Fibrinogen (92) und Plasminogen Inhibitor 1 (35,118) sowie mehrere Thrombozytenveränderungen (176), z.B. erhöhte Thrombozytenaggregation, verstärkte Adhäsion der Thrombozyten am Endothel, erhöhte Produktion vasokonstriktorischer Prostanoide, verminderte NO-Produktion und daraus folgende Verminderung der Gefäßdilatation (101).

1.6.3 Hochdruck

Bluthochdruck ist ein bekannter Hauptrisikofaktor für kardiovaskuläre Krankheiten (188). Er erhöht das Risiko für koronare Herzkrankheit sowie Schlaganfall und trägt zur diabetischen Nephropathie bei (133). Es besteht eine positive Assoziation zwischen Insulinresistenz und Hochdruck (162,164), ein Indiz dafür, dass der Hochdruck zu den Komponenten des metabolischen Syndroms ge-

hört. Doch auch schon bei normotensiven Probanden wurde in einer Studie der European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR) (58), an der 20 klinische Zentren in Europa teilnahmen, ein eindeutiger Zusammenhang zwischen Insulinsensitivität und der Höhe des Blutdrucks festgestellt, der sich auch unabhängig vom BMI manifestierte.

Die Resultate dieser Querschnittstudie der EGIR wurde ein Jahr später durch die Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study, eine über 4 Jahre gehende, prospektive Studie, bestätigt (158). Hier zeigte sich auch ein enger Zusammenhang zwischen Hochdruck, Dyslipidämie und Insulinresistenz, unabhängig von Körpergewicht und Adipositas. Tritt Hochdruck zusammen mit manifestem Diabetes auf, erhöht sich das Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten, inklusive Nephropathie, um das Doppelte (73).

1.6.4 Gestörte Glukosetoleranz

Viele Jahre bleiben die Nüchternglukosewerte und die postprandialen Glukosewerte im normalen Bereich trotz Vorliegen einer Insulinresistenz. Während dieser Periode sind die pankreatischen Betazellen in der Lage, die Insulinausschüttung als Reaktion auf die Insulinresistenz zu erhöhen und dadurch normale Blutzuckerspiegel aufrecht zu erhalten. Man vermutet, dass ein Typ 2 Diabetes sich erst dann entwickelt, wenn insulinresistente Personen diese kompensatorische Hyperinsulinämie nicht mehr aufrecht erhalten können (74). Doch nicht bei allen insulinresistenten Personen entwickelt sich ein manifester Typ 2 Diabetes. Es gibt aber auch Menschen, die insulinresistent bleiben, mit relativ normaler Glukosetoleranz, d.h. formal normaler oGt und den übrigen Symptomen des Insulinresistenzsyndroms (149). Man geht davon aus, dass 7% der Erwachsenen in den USA an verminderter Glukosetoleranz leiden (73), die einen Risikofaktor für Typ 2 Diabetes und kardiovaskuläre Krankheiten darstellt.

1.7 Typ 2 Diabetes

Diabetes mellitus umfasst eine Gruppe von Stoffwechselstörungen, denen die Hyperglykämie gemeinsam ist. Es gibt mehrere unterschiedliche Typen des Diabetes. Sie werden durch komplexe Interaktionen von genetischen und Umweltfaktoren verursacht, wobei auch der jeweilige Lebensstil eine große Rolle spielt. Je nach Ätiologie des Diabetes mellitus können mehrere Faktoren zur Hyperglykämie beitragen, wie reduzierte oder fehlende Insulinproduktion bzw. Insulinsekretion, verminderter Glukoseumsatz, vermehrte Glukoseproduktion.

Ungefähr 90% aller Diabetiker leiden an Typ 2 Diabetes (130). Zur Zeit der Diagnosestellung ist die Krankheit meistens schon mehrere Jahre vorhanden (130). Da die Prognose eines diabetischen Patienten von der Verhinderung bzw. Reduktion der Begleiterkrankungen abhängt, kann durch effektives Screening viel gewonnen werden. Die American Diabetes Association (ADA) empfiehlt daher, alle Erwachsenen über 45 Jahre, Risikopatienten auch jünger, alle drei Jahre zu untersuchen (7).

Dafür sind jüngst von der American Diabetes Association (ADA) neue Schwellenwerte etabliert worden (173). Der obere Wert für Nüchternplasmaglukose wurde von ≥140 mg/dL (7,8 mmol/l) auf ≥ 126 mg/dL (7 mmol/l) herabgesetzt. Der obere Wert für Normoglykämie wurde von ≤ 115 mg/dL (6,3 mmol/l) reduziert auf < 110 mg/dL (6,1mmol/l). Eine Nüchternplasmaglukose zwischen 110 mg/dL und 125 mg/dL (6,1 mmol/l - 6,9 mmol/l) gilt jetzt als eingeschränkte Glukosetoleranz.

Von Eckardstein et al. untersuchten im Rahmen ihrer PROCAM (Prospective Cardiovascular Münster) Studie (182) ihre Daten im Hinblick auf denjenigen Wert für Nüchternblutzucker, der das Risiko für Typ 2 Diabetes bei Männern am

zuverlässigsten angibt. Sie fanden, dass die von der ADA vorgeschlagenen Nüchternblutzuckerwerte das Risiko für Diabetes zuverlässig voraussagen.

Die Hyperglykämie beschleunigt das Fortschreiten der Atherosklerose. Das kann unter anderem durch die erhöhte Bildung glykosylierter Proteine oder AGEs (advanced glycation end-products) (83), oxidativen Stress (103,191) und/oder durch die Verstärkung der endothelialen Dysfunktion (31) verursacht sein (80).

Die metabolische Dysregulation, die mit Diabetes mellitus verbunden ist, verursacht sekundäre pathophysiologische Veränderungen in multiplen Organsystemen, die für die betroffenen Menschen eine erhebliche Beeinträchtigung darstellen und auch das Gesundheitswesen in hohem Ausmaß belasten. Hier sollen allerdings ausschließlich die kardiovaskulären Veränderungen beschrieben werden.

1.7.1 Kardiovaskuläre Veränderungen

An erster Stelle bei den diabetischen Komplikationen stehen Erkrankungen des kardiovaskulären Systems (163). Sie stellen bei Diabetikern die führende Todesursache dar. Erwachsene mit Typ 2 Diabetes haben eine 2 - 5fach erhöhte Prävalenz von Herzkrankheiten (145). Ihr Risiko für Schlaganfälle ist um das 2 - 4fache erhöht, und etwa 60 bis 65% der Diabetiker leiden an Bluthochdruck (130).

Roper et al. (154) berichten von einem erhöhten Mortalitätsrisiko bei Diabetikern in England, das sich dem sozioökonomischem Status entsprechend erhöht, vom 1,3 fachen entsprechend dem nationalen Durchschnitt bis zum 2,3 fachen bei sozial niedrigen Schichten. Bei diesen ist zudem die Prävalenz der Adipositas sehr hoch, insbesondere die koronare Herzkrankheit. Insulin-

resistenz und die sie begleitenden Stoffwechselstörungen sind die Hauptursachen für Atherosklerose bei diabetischen Patienten, wobei es scheint, dass die Insulinresistenz selbst auch bei Normoglykämie mit beschleunigter Atherosklerose vergesellschaftet ist (154).

Typ 2 Diabetes ist neben anderen bekannten Risikofaktoren ein unabhängiger Risikofaktor für Herzkrankheiten bei Männern und Frauen. Laut Grundy (73) müsste Diabetes eigentlich als kardiovaskuläre Krankheit per se betrachtet werden. Bei Diabetikern tragen kardiovaskuläre Krankheiten zu 65% der Mortalität bei (130) und Diabetikerinnen sind nicht mehr wie andere Frauen gegen kardiovaskuläre Krankheiten geschützt (101,188). Myokardiale Ischämie aufgrund von atherosklerotischen Veränderungen zeigt anfänglich bei Diabetikern meistens keine Symptome. Daher ist die Mehrgefäßerkrankung oft schon lange Zeit vorhanden, bevor Symptome auftreten (77), da häufig aufgrund der mit Typ 2 Diabetes einhergehenden Polyneuropathie auch keine Schmerzen empfunden werden (84-86).

Erwachsene Diabetiker haben eine jährliche Mortalitätsrate von 5,4%, was einer Verdoppelung der Rate bei Menschen ohne Typ 2 Diabetes entspricht. Ihre Lebenserwartung ist um 5 bis 10 Jahre reduziert (189). Patienten mit Diabetes und kardiovaskulärer Krankheit haben ohnehin schlechtere Prognosen und Überlebenschancen als Menschen mit kardiovaskulärer Krankheit, die aber keinen Diabetes haben (130). Ein Grund für die schlechte Prognose bei Diabetikern mit ischämischer Herzkrankheit scheint eine erhöhte myokardiale Dysfunktion zu sein (diabetische Kardiomyopathie). Patienten mit Diabetes neigen ungewöhnlich häufig zu Herzversagen (68,120,165). Einige Faktoren tragen dazu bei: gravierende koronare Atherosklerose, lang bestehender Hochdruck, chronische Hyperglykämie, mikrovaskuläre Erkrankungen, Glykolysierung myokardialer Proteine, autonome Neuropathie (73). Die American Heart Association

hat daher Typ 2 Diabetes zu einem Hauptrisikofaktor für kardiovaskuläre Krankheiten erklärt (73).

1.8 Bedeutung der Fettverteilung – ein neues Kompartiment, die intramyozellulären Lipideinlagerungen

Bekannt ist die Assoziation zwischen BMI und Insulinresistenz. Epidemiologische Studien zeigen einen engen Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Insulinresistenz und dem Körpergewicht (BMI) bzw. der Menge an Fettgewebe (78,79). Hierbei spielt die Fettverteilung eine besondere Rolle, eine eher androide (viszerale) Fettverteilung wirkt sich sehr ungünstig auf die Insulinsensitivität aus, während bei einer gynäkoiden (subkutanen) Verteilung die metabolischen Effekte deutlich geringer sind. Gerade die androide Fettverteilung, gemessen als WHR oder Taillenumfang, geht mit einer deutlich erhöhten Inzidenz von Insulinresistenz und Typ 2 Diabetes einher (78,79).

In den letzten Jahren ergaben sich Hinweise dafür, dass neben den subkutan und viszeral gelegenen Fettdepots auch intramuskulär gelegene Lipide existieren, die in der Pathogenese der Insulinresistenz eine Rolle spielen könnten.

In neuesten Studien wird ein neues, ein drittes Kompartiment der Fettverteilung beschrieben, welches eine wesentliche Bedeutung für die Pathogenese der Insulinresistenz und des Typ 2 Diabetes zu haben scheint, die intramyozellulär liegenden Fette, IMCL. Diese im Skelettmuskel liegenden Fette korrelieren eng und negativ mit der Insulinsensitivität der Glukoseaufnahme (95).

Bei der Entstehung des Typ 2 Diabetes mellitus kommt der Insulinresistenz der Skelettmuskulatur eine große Rolle zu (41). Sie ist eine bedeutende Abweichung in der Glukosehomöostase und kann schon bei normoglykämischen Personen mit erhöhtem Risiko für Diabetes nachgewiesen werden (124,183). Die

gestörte Insulinwirkung wirkt sich am meisten in der Skelettmuskulatur aus. Dort besteht eine Störung der insulinstimulierten Glykogensynthese (160) aufgrund von Defekten im Glukosetransport und der Glukosephosphorylierung (25,156). Dieselben Merkmale finden sich auch bereits bei jungen, schlanken, nicht-diabetischen, direkten Nachkommen von Typ 2 Diabetikern, bei denen ein hohes Risiko für die Entwicklung eines Typ 2 Diabetes mellitus besteht (138,155).

Bei schlanken, gesunden Menschen besitzt die Skelettmuskulatur eine hohe metabolische Flexibilität. Sie kann zwischen Lipidoxidation und hoher Aufnahme von Fettsäuren im Hungerzustand und der Unterdrückung der Lipidoxidation zugunsten einer vermehrten Glukoseaufnahme- und oxidation im insulinstimulierten Zustand selektieren (107). Insulinresistenz aber ist gekennzeichnet durch eine eingeschränkte Fähigkeit der Muskulatur sich auf einen durch Glukose stimulierten Stoffwechsel einzustellen. Insulin kann die Lipidoxidation nicht mehr effektiv supprimieren. Die Schlüsselfunktion der metabolischen Fitness des Skelettmuskels, die Fähigkeit zwischen Substraten zu selektieren, ist im Zustand der Insulinresistenz gestört.

Ein Beispiel für den veränderten Fettstoffwechsel bei Insulinresistenz ist ein vermehrter Triglyzeridgehalt der Skelettmuskulatur (105). Dieser Fettgehalt der Muskulatur korreliert mit der Insulinsensitivität (123,127).

Erst in der letzten Zeit wurde von verschiedenen Arbeitsgruppen mit Hilfe von Muskelbiopsien oder CT gezeigt (66,137,141), dass nicht-diabetische Personen mit verminderter Insulinsensitivität einen erhöhten Pool an intramuskulärem Fett aufweisen.

Eine Untersuchung von schlanken, nicht-diabetischen direkten Nachkommen von Typ 2 Diabetikern mittels ^{1}H-MR-Spektroskopie (97) zeigt, dass die insulinresistenten Probanden - im Vergleich zu den insulinsensitiven Probanden –

einen signifikant höheren intramyozellulären Lipidgehalt in M. soleus und M. tibialis anterior aufweisen. In beiden Muskelgruppen korrelierte der erhöhte IMCL-Gehalt mit Insulinsensitivität. Da sich die Probandenkollektive hinsichtlich anthropometrischer Parameter nicht unterschieden, könnte der unterschiedliche Gehalt an IMCL eine der wesentlichen Ursachen für die Insulinsensitivität sein.

In einer Studie mit 20 gesunden Männern, Virkamäki et al. 2001 (180), wurden die Probanden in eine Gruppe mit hohem IMCL-Gehalt und eine Gruppe mit niedrigem IMCL-Gehalt aufgeteilt. Hier zeigte sich in der Gruppe mit hohem IMCL-Gehalt eine Einschränkung der insulinvermittelten Tyrosinphosphorylierung des Insulinrezeptors. Virkamäki et al. kommen zu dem Schluss, dass die IMCL-Akkumulation mit einer, den ganzen Körper betreffenden, Insulinresistenz zu tun hat, verursacht durch eine Störung der Insulinsignalvermittlung, unabhängig von Körpergewicht und körperlicher Fitness.

1.9 Fragestellung der vorliegenden Untersuchung

Adipositas, als Bestandteil des metabolischen Syndroms, ist ein wichtiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen und Typ 2 Diabetes. Es wird vermutet, dass die Stoffwechselstörungen in der Skelettmuskulatur zur Insulinresistenz beitragen.

Folgende Fragestellung soll in der vorliegenden Studie untersucht werden:

- Besteht zwischen Insulinresistenz und IMCL in Abhängigkeit von BMI eine Assoziation?

- Ergibt sich aus dem Gewichtsverlust eine Verringerung der intramyozellulären Lipide?

- Ergibt sich eine Verbesserung der Insulinsensitivität als Folge der Gewichtsreduktion?

- Wie verändern sich metabolische Parameter und kardiovaskuläre Risikofaktoren als Resultat der Gewichtsabnahme?

2 Material und Methoden

In der vorliegenden Arbeit werden drei Teilnehmergruppen vorgestellt und miteinander verglichen:

- die Teilnehmer der IMCL-Untergruppe der TÜFF - Studie
- die Gesamtgruppe der Teilnehmer einer Studie zur Gewichtsreduktion und
- die daraus ausgewählte Untergruppe bei der das intramyozelluläre Fett vor und nach der erfolgten Gewichtsreduktion gemessen wurde.

2.1 Tübinger Familien-Früherfassung (TÜFF) – Studie

Die untersuchten Personen sind Teilnehmer des **Tü**binger **F**amilien-**F**rüherfassung (TÜFF) Projektes, einer großangelegten (prospektiven) Studie zur (Früh-) Erfassung metabolischer Störungen bei Verwandten Ersten Grades von Patienten mit Typ 2 Diabetes.

Primäres Ziel dieser Studie ist, an diesem Kollektiv mit einem deutlich erhöhten genetischen Risiko für einen Typ 2 Diabetes mellitus zu untersuchen, in welchem Ausmaß Störungen der Insulinsekretion und der Insulinsensitivität vorliegen.

Alle Teilnehmer durchliefen im Rahmen des TÜFF-Protokolls (an mehreren Tagen) eine Basisuntersuchung mit oGTT, Labor, BIA, VO_2-max, Glukose-clamp, indirekte Kaloriemetrie, Endothelfunktion und Untersuchung bestimmter Polymorphismen in Kandidatengenen. Die Basis-Untersuchung wurde zur exakten Phänotypisierung von allen durchlaufen, während die Spezialuntersuchungen,

wie z.B. die Bestimmung des intramyozellulären Fetts, nur bei einem kleinen Teil durchgeführt wurden.

Die hier untersuchten Probanden waren alle körperlich gesund und nahmen (außer Antikonzeptiva) keine Medikamente ein. Weiterhin hatten alle ausnahmslos eine unauffällige orale Glukose-Toleranz.

2.1.1 Oraler Glukose-Toleranz-Test mit simultaner Messung der Insulinspiegel

Der Test wurde im Sitzen durchgeführt. Nach Entleeren der Blase und Wiegen, wurde eine Dauerverweilkanüle in eine Kubitalvene gelegt. Nach Blutabnahme zur Bestimmung der Basalwerte sowie weiterer hormoneller Parameter (s.u.) tranken die Probanden eine wässrige Lösung mit 40g Glukose/m^2 Körperoberfläche innerhalb von 5 Minuten.

Weitere Blutentnahmen zur Messung von Glukose, FFS, Insulin, Pro-Insulin und C-Peptid folgten 15, 30, 45, 60, 90 und 120 min post ingestionem.

2.1.2 Euglykämisch-hyperinsulinämischer Glukose-Clamp (Standard)

Die hyperinsulinämisch-euglykämische Glukose-Clamp-Technik erlaubt die Quantifizierung der insulin-stimulierten Glukoseaufnahme unter standardisierten Bedingungen. Die Insulinspiegel werden durch einen Bolus auf ein hochphysiologisches Niveau angehoben und durch eine kontinuierliche Insulininfusion mit einer Insulindosis (=1,0 mU/kg∗min) in diesem Bereich gehalten (43). Die Plasma-Glukose wird durch eine exogene Glukose-Infusion im euglykämischen Bereich konstant gehalten. Die zur Aufrechterhaltung der Euglykämie erforderliche Glukose-Infusions-Rate (GIR) in der zweiten Stunde wird als indirektes Maß der Insulinsensitivität genommen. Dieses Verfahren wird international als

der „Goldene Standard“ zur Quantifizierung der Insulinsensitivität angesehen (57).

Parameter der Insulinsensitivität: Die im Steady-State erreichten Plasma-Spiegel für Glukose (=SSPG) sowie für Insulin (=SSPI) werden in Relation zur infundierten Glukose-Infusions-Rate (=GIR, in mg/kg∗min) gesetzt. Dadurch wird die Metabolische Clearance-Rate für Glukose (=MCR, in ml/kg∗min) und der Insulin-Sensitivitäts-Index (=ISI, in mg/kg∗min pro µU/ml)∗100) angegeben, um für unterschiedliche Werte im Steady State zu korrigieren (57,98,117,135,186).

2.1.3 Teilnehmer der Magnet-Resonanz-Spektroskopie Untersuchungen

Alle hier teilnehmenden Probanden hatten das Basis-Programm der TÜFF-Studie durchlaufen.

2.1.4 Untersuchung muskulärer Lipide mit Hilfe der Magnet-Resonanz Technik

Alle MR-Untersuchungen der Wadenmuskulatur wurden an einem 1,5 Tesla Ganzkörpertomographen (Vision, Siemens, Erlangen) durchgeführt. Zur Einstrahlung und zum Auslesen der Signale wurde die zirkular polarisierte Extremitätenspule des Herstellers verwendet. Um Bewegungsartefakte bei den Untersuchungen zu vermeiden, wurde der rechte Unterschenkel der Probanden auf einer festen Schaumstoffunterlage so in der Spule gelagert, dass das Bein bei möglichst bequemer Positionierung fest fixiert war. Die dickste Stelle der Wade wurde im Spulenzentrum positioniert. Nach der Akquisition der Basisbilder in allen drei Raumrichtungen wurden zur Darstellung der Topographie der Wadenmuskulatur T1-gewichtete Spin-Echo-Tomogramme in transversaler Schnittrichtung aufgenommen. Anhand dieser Tomogramme konnten die ein-

zelnen Muskelgruppen gut voneinander abgegrenzt werden. Die T1-gewichteten Tomogramme dienten im folgenden zur Selektion der Volumenelemente (Vol) für die volumenselektive Spektroskopie sowie zum Einzeichnen der Regionen für die Auswertung der fettselektiven Tomogramme.

Alle Magnet-Resonanz-Untersuchungen wurden frühmorgens (zwischen 5 h und 7 h) nach Übernachtfasten durchgeführt. Um bestmögliche Standardisierung zu erreichen, wurde direkt anschließend die euglykämisch-hyperinsulinämische Glukose-Clamp Untersuchung angeschlossen.

2.1.5 Auswertung der MR-Studien

Zunächst wurde eine unselektierte Gruppe untersucht, in der die Zusammenhänge zwischen intramuskulärem Fett und Insulinsensitivität betrachtet wurden (MRI und MRS). Dabei wurde die Gruppe anhand der Insulinsensitivität in eine insulin-sensible und eine insulin-resistente Gruppe eingeteilt.

Weiterhin wurde dann eine Analyse mit gepaarten Gruppen von schlanken Personen mit und ohne Insulinresistenz durchgeführt, die hinsichtlich ihrer anthropometrischen Daten gepaart wurden.

Das Vorhandensein von möglichen Unterschieden in Bezug auf die Geschlechtsverteilung in den verschiedenen Studiengruppen wurde mit Hilfe des Π^2- Tests ausgeschlossen.

Unterschiede der anthropometrischen und basalen metabolischen Daten zwischen den verschiedenen Gruppen wurden mit dem ungepaarten T - Test ermittelt.

2.2 Beschreibung der Studie zur Gewichtsabnahme

In dieser Studie, durchgeführt im Rahmen der kontrollierten Studie, wurden die Auswirkungen eines ausgeprägten Gewichtsverlusts (5% des Baseline-Körpergewichts) auf intramyozelluläre Lipide (IMCL) und auf metabolische und hämodynamische Parameter bei 24 adipösen Probanden nach 3 Monaten einer hypokalorischen Diät unterschiedlicher Intensität (-500 kcal /- 1000kcal) untersucht.

2.2.1 Einschlusskriterien

Die Probanden wurden über die Studie, die von der Ethik-Kommission der Eberhard-Karl-Universität genehmigt wurde, umfassend aufgeklärt. Von allen Teilnehmern liegen schriftliche Einverständniserklärungen vor. Die Teilnehmer wurden anhand der folgenden Einschluss-und Ausschlusskriterien in die Studie aufgenommen:

- Männer oder nicht schwangere Frauen (Frauen wurden eingeschlossen, wenn post-menopausal ≥ 1 Jahr oder operativ sterilisiert oder wenn eine akzeptable Verhütungsmethode praktiziert wurde)

- Alter ≥ 18 Jahre und ≤ 70 Jahre zur Zeit der Screening Untersuchung

- Körpergewicht ≥ 90 kg

- BMI ≥ 30 kg/m^2 und < 43 kg/m^2

- Taillenumfang mindestens 88 cm für Frauen und 102 cm für Männer

- Einverständnis eine hypokalorische Diät über einen Zeitraum von 52 Wochen einzuhalten und drei Mahlzeiten am Tag zu sich zu nehmen

- Standarduntersuchung ohne klinisch signifikante Besonderheiten

- EKG ohne klinisch signifikante Besonderheiten

2.2.2 Ausschlusskriterien

- Gewichtsverlust von ≥ 3 kg innerhalb von drei Monaten vor der Screening Untersuchung

- Myokardinfarkt während der vergangenen 6 Monate

- Instabile Angina pectoris und/oder unkontrollierter Hochdruck (systolischer Druck ≥ 160 mmHg und/oder diastolischer Druck ≥ 100 mmHg

- Signifikante renale, hepatische oder gastrointestinale Krankheiten in der Anamnese

- Patienten mit Diabetes

- Hypo/Hyperthyreoidismus in der Anamnese, wenn nicht euthyreoid oder mit stabiler Medikation über mindestens 6 Monate

- Akute oder chronische ernste Erkrankungen, die unter Umständen die Auswertung der Sicherheit des Patienten und die Ergebnisse der Studie beeinflussen können (z.B. AIDS, Tumorerkrankungen, maligne Hypertension, Herzinsuffizienz nach NYHA III-IV)

- Erstmalige Einnahme oder Absetzen während der letzten 6 Monate von Medikamenten, die einen signifikanten Einfluss auf das Körpergewicht haben (z.B. serotoninerge Stoffe, Antidepressiva, zentral-adrenerg wirkende Substanzen, Medikamente, welche die Digestion und Absorption verhindern, Appetitzügler, Schilddrüsenhormone)

- Teilnahme an einem Gewichtsabnahme/Gewichtserhaltungsprogramm, Diät oder klinischer Gewichtsabnahmestudie innerhalb der letzten 6 Monate

- Teilnahme an klinischer Studie innerhalb der letzten 3 Monate

- Operative Behandlung der Adipositas

- Pathologisches Essverhalten (Bulimie)

- Beendigung des Rauchens innerhalb der letzen 6 Monate

- Psychologische Erkrankung oder Zustand, der mit dem Verständnis für die Erfordernisse der klinischen Studie, der Teilnahme des Patienten an der Studie oder mit seiner Fähigkeit informiertes Einverständnis zu geben, interferiert

- Schwangere oder stillende Frauen

- Angehörige des untersuchenden Teams oder deren Angehörige

2.2.3 Teilnehmer der Studie Gewichtsreduktion (Gesamtgruppe)

An der Studie nahmen 16 Frauen und 8 Männer im Alter von 21 bis 56 Jahren mit einem BMI zwischen 31,0 und 43,4 teil. Die Teilnehmer der Gesamtgruppe

wurden randomisiert auf zwei Diätgruppen aufgeteilt, wovon einer Gruppe eine Kalorienreduktion von – 1000 k/cal/Tag und der anderen Gruppe eine Kalorienreduktion von – 500 k/cal/Tag zugeteilt wurde.

2.2.4 Teilnehmer der Studie IMCL

Von den oben beschriebenen Teilnehmern erklärten sich 11 bereit an der IMCL-Untersuchung teilzunehmen. Bei ihnen wurde, zusätzlich zu den Untersuchungen der Gesamtgruppe, zum Baseline-Termin und nach drei Monaten der intramyozelluläre Lipidgehalt des M. tibialis anterior gemessen.

2.2.5 Anthropometrie

Gewicht, Körpergröße und Taillenumfang jedes Probanden wurden zu Beginn der Studie ermittelt. Danach wurden bei jedem folgenden Untersuchungstermin Gewicht und Taillenumfang gemessen.

Bei den Gewichtsmessungen trugen die Teilnehmer Straßenkleidung ohne Schuhe, Überkleidung oder Accessoires. Die Einheit der Messung ist Kilogramm (kg) gemessen zur ersten Dezimale.

Für die Messung der Körpergröße standen die Teilnehmer aufrecht ohne Schuhe, schauten gerade nach vorne und hielten mit Fersen und Rücken Kontakt mit dem vertikalen Teil eines an der Wand befestigten Stadiometers. Eine Wasserwaage wurde auf den Kopf platziert um zu gewährleisten, dass die Patienten gerade nach vorne schauten. Der Schnittpunkt des unteren Schenkels der Wasserwaage mit dem vertikalen Anteil des Stadiometers kennzeichnete die Körperhöhe. Die Messeinheit ist Zentimeter (cm).

Die Kalkulation des BMI wurde als Gewicht/Körpergröße^2 bestimmt. Gewicht, Fettmasse und prozentualer Fettanteil am Körpergewicht wurden mittels Bioimpedanzanalyse zu Studienbeginn und bei jedem nachfolgenden Untersuchungstermin mit einer entsprechenden, geeichten Waage (TANITA) ermittelt. Hydrodensitometrie ist der Goldstandard zur Ermittlung von fettfreier Körpermasse und von Fettmasse (119), ist aber umständlich in der Anwendung. Bioimpedanzanalyse (BIA) bietet hier eine sichere, nicht invasive Alternative, die sich als genau so akkurat wie Hydrodensitrometrie erwiesen hat (94).

Die bio-elektrische Impedanzanalyse (BIA) misst den elektrischen Wechselstromwiderstand im Körper. Dabei wird ein Wechselstrom mit 50 kHz und eine Stromstärke von 800 mA an den Körper angelegt. Der Wassergehalt des Körpers ist bei Gesunden weitgehend von Alter und Geschlecht unabhängig und verhält sich umgekehrt proportional zum Widerstand. Das Fettgewebe besitzt einen niedrigen Wassergehalt und hat daher einen hohen elektrischen Widerstand. Die fettfreie Körpermasse ist dagegen reich an Wasser. Der Strom fließt aufgrund des Weges des geringsten Widerstandes hauptsächlich durch die fettfreie Körpermasse. Gemessen wird neben dem Wechselstromwiderstand auch die Phasenverschiebung des Stroms zur Spannung. Aus diesen Meßgrößen lassen sich die Resistanz (induktiver Widerstand, weitgehend linear zum Wasservolumen und Elektrolytgehalt) und die Reaktanz (kapazitativer Widerstand, proportional zum Zellvolumen) ermitteln. Die Messung bezieht sich fast ausschließlich auf das Wasser im Körper. Durch Regression lassen sich daraus die fettfreie Masse und die Fettmasse errechnen.

Die Messung des Taillenumfangs erfolgte am stehenden Teilnehmer in Unterkleidung. Im Stehen sollte das Gewicht des Probanden gleichmäßig auf beide Beine verteilt sein. Die Messeinheit beträgt Zentimeter (cm). Der Taillenumfang wurde in der Mitte zwischen dem lateralen unteren Rippenbogen und der Crista iliaca superior nach einer normalen Exspiration gemessen.

2.2.6 Labor- Parameter

Zum Baseline-Termin und an vier weiteren Terminen wurde nüchtern (10 stündige Nahrungskarenz) Blut entnommen und auf die in der Tabelle dargestellten Parameter analysiert.

Tabelle 2.1: Metabolische Analysen

Erys	Hämoglobin	Hämatokrit	Leukos
Neutrophile	Lymphozyten	Monozyten	Eosinophile
Basophile	Thrombozyten	S-Eiweiss gesamt	S-Bilirubin gesamt
S-ALT	S-AST	S-GGT	AP
S-Kalium	S-Natrium	S-Chlorid	S-Calcium
S-Kreatinin	S-Albumin	Glukose	Nüchterninsulin
HbA1c	Cholesterin	Triglyceride	HDL

Bestimmungen der Labor-Parameter:

Die Blutproben wurden mit dem Hitachi 917 Analyzer und systemgerechten Reagenzien der Firma Roche Diagnostics, Mannheim ausgewertet. Der Hitachi 917 ist Bestandteil des Zentrallaboratoriums der Universität Tübingen und wird dort täglich kalibriert. Die Richtigkeit und Präzision werden in jeder Serie kontrolliert und durch die vorgeschriebenen Ringversuche regelmäßig überprüft.

Zur Bestimmung von Insulin wurde das IM®X System Abbott Laboratories B2A101 82-8822/R4 Mikropartikel-Enzymimmunoassay (MEIA) zur quantitativen Bestimmung von humanem Insulin in Humanserum und -plasma verwendet.

Berechnung der Insulinsensitivität

für HOMA-Sensitivität, HOMA-Sekretion und HOMA-Resistenz errechnet (126).

Bestimmung der Betazellfunktion:

HOMA – Sekretion = (Nüchterninsulin (mU/l) x 20 ÷ Nüchternglukose (mmol/l)

Bestimmung der Insulinresistenz (IR):

HOMA – Resistenz = (Nüchterninsulin x Nüchternglukose) ÷ 22,5

Bestimmung der Insulinsensititivität (IS):

HOMA- Sensitivität = 1÷ Insulinresistenz

Dieses mathematische Modell basiert auf der Theorie eines negativen Feedbacks zwischen Leber und Betazellen, das die Nüchternglukose und auch das Nüchterninsulin reguliert. Somit können die pankreatische Betazellfunktion und das Ausmaß von Insulinresistenz und Insulinsensitivität ermittelt werden. Die quantitativen Messungen mit Hilfe dieses Modells sind anhand eugklykämischer und hyperglykämischer Clamp-Studien und intravenöser Glukosetoleranztest validiert worden(102).

Die Bestimmung von Hämoglobin, Hämatokrit, Blutbild erfolgte mittels Durchflusszytometrie, ADVIA^{TM} 120 Hematology System 1090 Bayer und die Bestimmung der Elektrolyte durch die ionenselektive Elektrode des Hitachi 917.

2.2.7 IMCL/Magnet-Resonanzspektroskopie zur Quantifizierung der IMCL

Ein weiterer Aspekt der regionalen Fettverteilung in Bezug auf Insulinresistenz ist der Fettgehalt in der Skelettmuskulatur. Theriault, Goodpaster und Kelley berichteten 1998, dass ein erhöhter Fettgehalt im Skelettmuskel ein Indiz für Insulinresistenz bei adipösen Patienten ist. Allerdings unterschieden sie bei

ihrer Studie nicht zwischen intramuskulären Fettdepots und Fett, das intramyozellulär abgelagert ist (174). Reichert sich Fett aber innerhalb der Zellen selbst an, ist anzunehmen, dass die Lipide und ihr Metabolismus zur Entwicklung der Insulinresistenz und damit auch zu der Entwicklung von Typ 2 Diabetes beitragen. Jacob et al. zeigten 1999, dass insulinresistente, schlanke Probanden einen signifikant erhöhten IMCL-Gehalt verglichen mit insulinsensitiven Probanden haben. Krssak et al. (112) sowie Perseghin (140) bestätigen, dass intramyozelluläre Lipideinlagerungen mit der Insulinsensitivität korrelieren.

Da mittels Muskelbiopsie nicht zwischen intrazellulärem und extrazellulärem Fett unterschieden werden kann, musste, um das zu ermöglichen, eine neue Methode gefunden werden.

Die ^{1}H-MR-Spektroskopie bietet eine elegante Möglichkeit zu nicht-invasiven Bestimmung der muskulären Lipide mit Differenzierung der Anteile von extramyozellulärem Fett und dem Fett innerhalb der Lipozyten. Die Methode bedient sich der chemischen und physikalischen Eigenschaften der in den Fettsäuren gebundenen Protonen. Neben Frequenzverschiebungen der Signale durch „chemical shift“ kommt es hierbei zu Suszeptibilitätseffekten aufgrund verschiedener geometrischer Anordnungen der Fettkompartimente, welche die genannte Differenzierung ermöglichen. Intramyozelluläre Lipide findet man eher tröpfchenförmig vor, während die extrazellulären Fettanteile eher parallel zur Muskelfaserrichtung angeordnet sind und somit eine Frequenzverschiebung aufgrund von Suszeptibilitätseffekten zwischen Fett und anderen Gewebeanteilen stattfindet (20,21).

Die Ermittlung des intramyozellulären Lipidgehalts im M. tibialis anterior und im M. soleus erfolgten an einem 1,5-Tesla Ganzkörpertomographen (Magnetom Vision, Siemens, Erlangen) unter Verwendung einer zirkular polarisierten Volumenspule (Standard-Extremitätenspule Siemens, Erlangen). Der Unterschenkel

des Probanden wurde mit einer festen Schaumstoffunterlage so in der Spule gelagert, dass bei möglichst bequemer Lage das Bein fest fixiert war. Somit wurden Bewegungen weitgehend ausgeschlossen.

An zwei Muskelgruppen des Unterschenkels wurden spektroskopische Untersuchungen ausgeführt und zwar in einem möglichst fettseptenfreien Bereich des M. tibialis anterior und am M. soleus, der gleichmäßig von Fettlamellen durchzogen ist. Die Größe des VOI (Voxel of interest) bei der Untersuchung beider Muskeln betrug jeweils 2,4 cm^3 (11 x 11 x 20 mm). Es wurde ein relativ kleines Voxel gewählt, damit eine gezielte Auswahl eines fettfreien Areals besonders im M. tibialis anterior möglich war. Abbildung Nr. 2.1 zeigt typische MR-spektroskopische Ergebnisse von beiden Muskelgruppen.

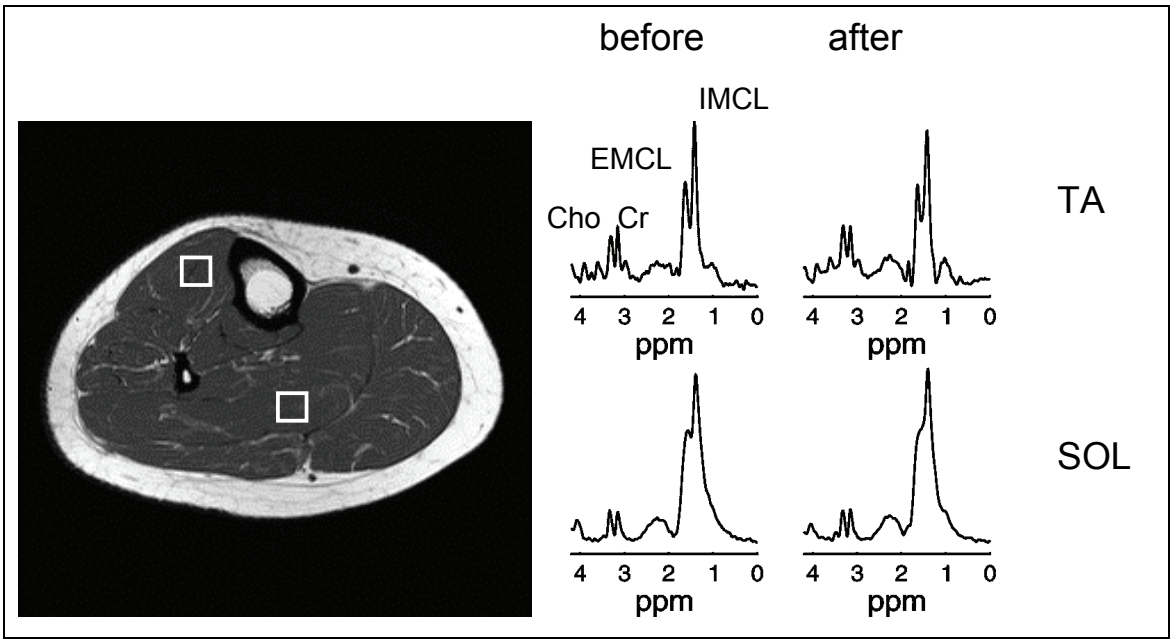

Abbildung 2.1: Repräsentative Spektra des M. tibialis anterior (TA), einem Muskel mit Typ I und Typ II Fasern, und des M. soleus (SOL) mit Typ I Fasern von hoher oxidativer Kapazität

2.2.8 Diätprotokolle und Beratung - Studiengruppen

Ein wesentlicher Bestandteil der Adipositastherapie ist die Reduktion der Energieaufnahme. Den Studienteilnehmern wurde eine kalorienreduzierte Mischkost mit einem Energiedefizit von 500 bzw. 1000 kcal/die verordnet. 50–55% der Energie sollten aus Kohlenhydraten, 30% aus Fett und 15–20% aus Eiweiß (mindestens 50 g biologisch hochwertiges Protein) zur Verfügung stehen (DGE 1991).

Wie von den Durchführungsrichtlinien der kontrollierten Studie vorgegeben, wurde die BMR (basale metabolische Rate) in mJ/Tag wie folgt berechnet:

<u>BMR für Männer:</u>
18 – 30 Jahre = 0,063 x aktuelles Gewicht in kg + 2,8957
31 – 60 Jahre = 0,0484 x aktuelles Gewicht in kg + 3,6534
> 60 Jahre = 0,0491 x aktuelles Gewicht in kg + 2,4587

<u>BMR für Frauen:</u>
18 – 30 Jahre = 0,0621 x aktuelles Gewicht in kg + 2,0357
31 – 60 Jahre = 0,0342 x aktuelles Gewicht in kg + 3,5377
> 60 Jahre = 0,0377 x aktuelles Gewicht in kg + 2,7545

Konversion in kcal/Tag durch Multiplikation des Resultats mit 240.

<u>Täglicher Gesamtbedarf (in kcal/Tag) (Kalkulierte Kalorienaufnahme):</u>
Der tägliche Gesamtbedarf kam auf 1,3 x (BMR x 240) für adipöse Patienten mit leichter täglicher Aktivität.

Kalkulation der verordneten Kalorienmenge:

Für Studien-Gruppe A = Täglicher Gesamtbedarf – 500 kcal/Tag.
Für Studien-Gruppe B = Täglicher Gesamtbedarf – 1000 kcal/Tag

Die Minimumaufnahme an Kalorien war bei beiden Gruppen 1200 kcal/Tag.

Zu Studienbeginn erhielten die Teilnehmer eine Einführung in die Durchführung der fettreduzierten Diät. Beispiele für Tageskostpläne mit unterschiedlichen Kalorienmengen wurden verteilt.

Die Teilnehmer wurden beauftragt, regelmäßig Ernährungsprotokolle zu führen, die dann bei den Untersuchungsterminen im Rahmen eines Beratungsgespräches ausgewertet wurden. Den Teilnehmern wurden die Mengen von Fett, Kohlenhydraten und Eiweiß, die sie zu sich genommen hatten, mitgeteilt und je nach Bedarf Änderungsvorschläge gegeben.

Eine engmaschige, individuelle Führung fand bei den Besprechungen der Diätprotokolle bei jedem Besuch statt. Die Zielvereinbarung verlangte den Verlust von mindestens 5% des Körpergewichts innerhalb der ersten drei Monate.

Das Training des Ess- und Ernährungsverhaltens erstreckte sich über den gesamten Zeitraum der Studie, also über ein ganzes Jahr, denn eine Gewichtsstabilisierung oder zumindest die Minimalisierung einer Wiederzunahme wird nur erreicht, wenn die Therapie möglichst langfristig durchgeführt und regelmäßig kontrolliert wird.

Im Rahmen der langfristigen Betreuung muss auch ein geringer, passagerer Anstieg des Gewichtes (3–5 kg) als "normaler Begleiteffekt" einer erfolgreichen Gewichtsreduktion angesehen werden, ohne ihn als Mißerfolg und Non-Com-

pliance des Patienten zu werten (Mißerfolgsprophylaxe). Das Training effektiver und im täglichen Leben durchhaltbarer Selbstkontrollstrategien erfolgte deshalb bereits während der aktiven Gewichtsabnahme, um den Studienteilnehmern die bestmögliche Stabilisierung des Gewichtes auch ohne therapeutische Fremdkontrolle zu ermöglichen. Eine Reduktion des Fettverzehrs, bei gleichzeitiger flexibler Kontrolle des Kohlenhydratverzehrs, scheint die Modifikation des Essverhaltens zu sein, die am besten durchzuhalten ist. Körperliche Aktivität, bei der nicht Leistung und Pflicht, sondern Spaß, Spiel und soziales Erlebnis zentrale Motivationselemente sind, wurden außerdem empfohlen.

Unter einer Reduktionskost wird nicht nur Körperfett, sondern auch Körperprotein (z. B. im Skelettmuskel) abgebaut, was zu einer Abnahme des Ruheenergieumsatzes führt. Nach 6 und 9 Monaten wurde daher der Tagesbedarf an Kalorien, lt. Durchführungsrichtlinien der Studie, neu berechnet:

<u>Für die Gruppe A nach der Formel:</u>

Neuer täglicher Gesamtbedarf = (Tagesbedarf – 500 kcal/Tag) – (Gewichtsabnahme in kg x 15 kcal)

<u>Für die Gruppe B:</u>

Neuer täglicher Gesamtbedarf = (Tagesbedarf – 1 000 kcal/Tag) – (Gewichtsabnahme in kg x 15 kcal)

Die Veränderungen im Kalorienbedarf wurden mit den Studienteilnehmern besprochen, gleichzeitig wurden entsprechende Änderungen im Diätplan vorgeschlagen.

2.2.9 Statistik der erfassten Parameter

Bei den ermittelten Daten wurde eine Varianzanalyse für wiederholte Messungen (ANOVA) durchgeführt. Die Ergebnisse werden als Mittelwert ± SEM dargestellt. Aufgrund der kleinen Fallzahlen für die IMCL anhand deskriptiver Statistik.

3 Ergebnisse

3.1 Ergebnisse der Gesamtgruppe der Teilnehmer der Magnet-Resonanz-Spektroskopie Untersuchungen (TÜFF)

Die Auswertung der Daten der gesamten Gruppe von 96 Personen ergab einen signifikanten, positiven Zusammenhang zwischen Body Mass Index (BMI) und intramyozellulärem Fett.

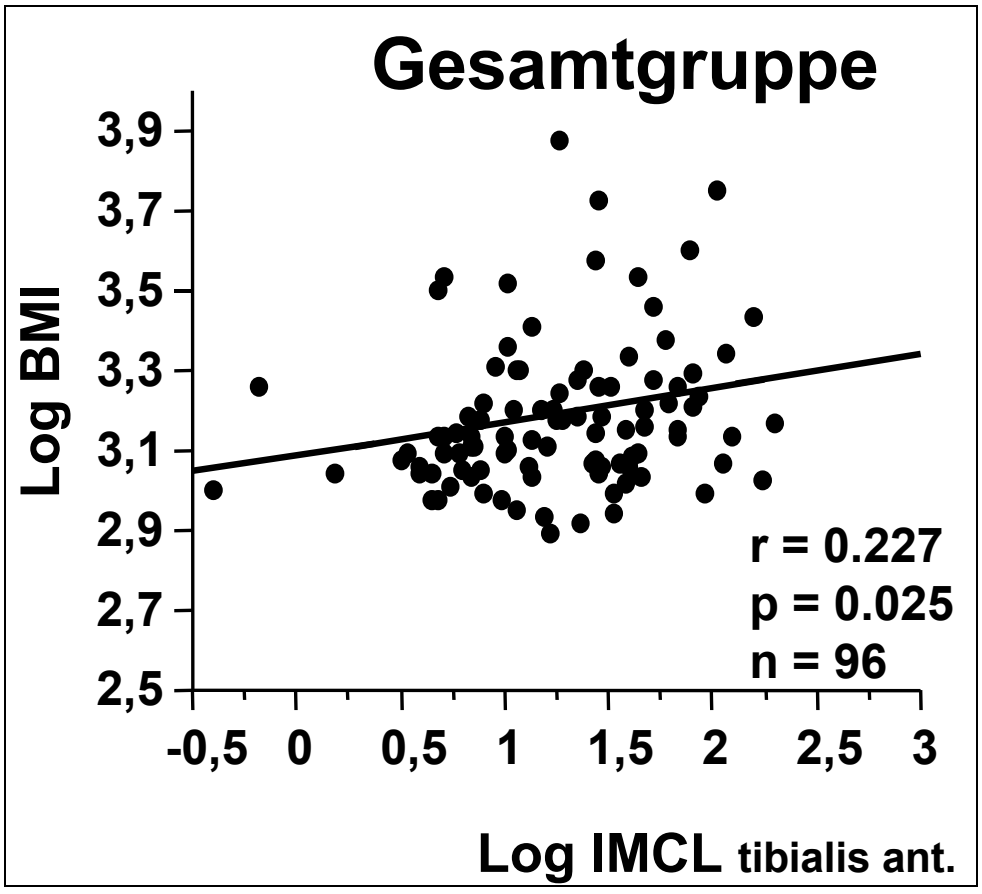

Abbildung 3.1: Zusammenhang zwischen Body Mass Index und intramyozellulärem Fett (IMCL) in der Gesamtgruppe

Zwischen der Insulinsensitivität und dem Body Mass Index der Gesamtgruppe wurde ein signifikanter negativer Zusammenhang beobachtet.

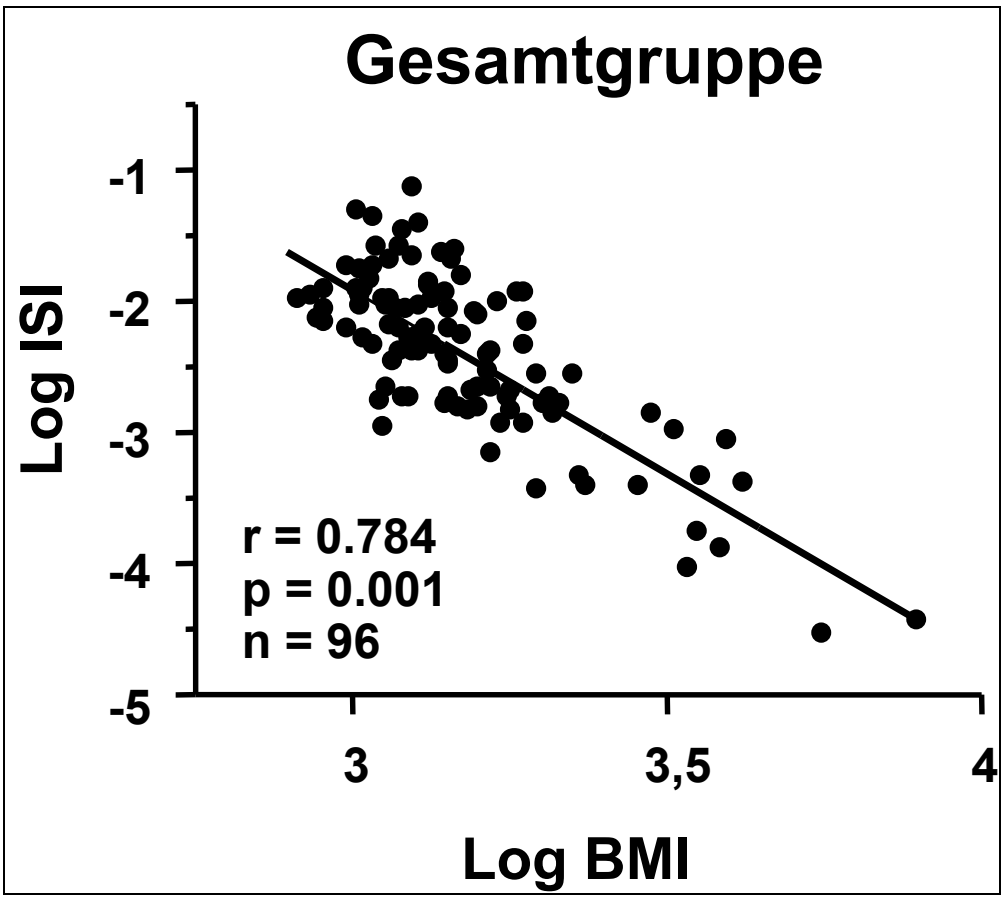

Abbildung 3.2: Zusammenhang zwischen Body Mass Index und Insulinsensitivität (ISI) in der Gesamtgruppe

Tabelle 3.1: Charakteristika der IMCL-Kontrollgruppe aus der TÜFF-Studie

Geschlecht	68 m/28w
Alter	28,60 ± 6,07
BMI (kg/m2)	24,91 ± 5,39
Körperfett (%)	21,81 ± 8,33
WHR (waist-hip-ratio)	0,84 ± 0,08
ISI (µmol / (kg * pM * min)	0,097 ± 0,051

Gleichfalls zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen IMCL im M. tibialis anterior und der Insulinsensitivität.

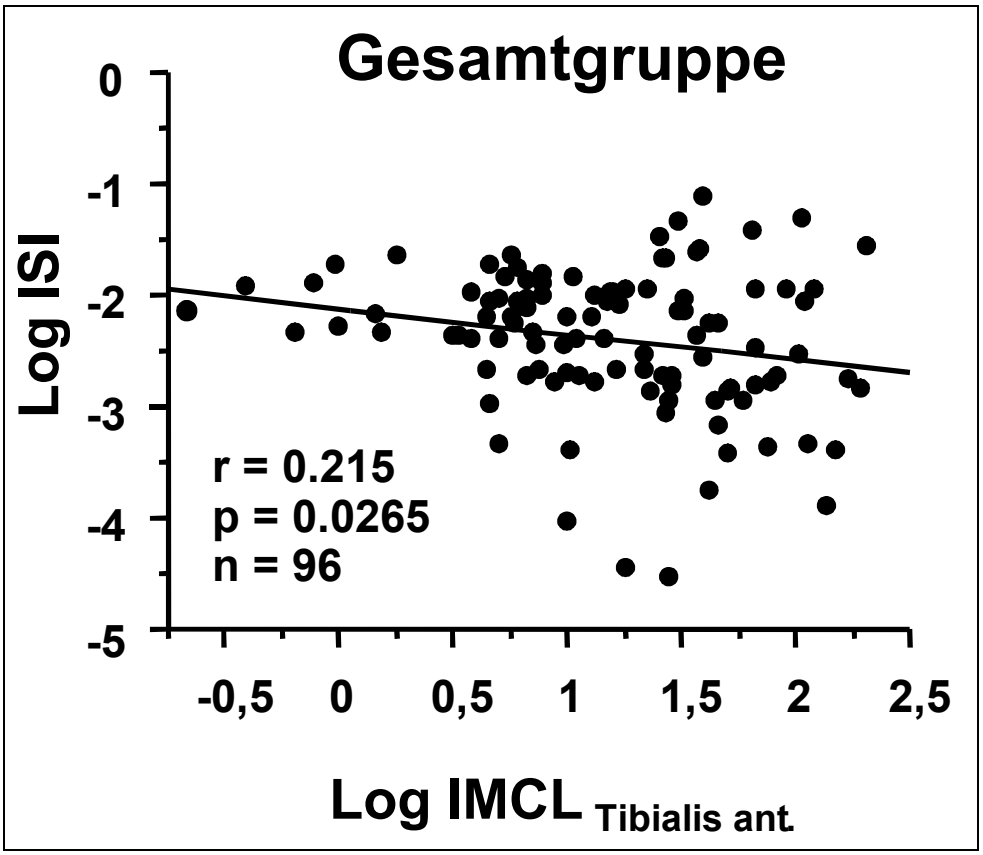

Abbildung 3.3: Zusammenhang zwischen IMCL tibialis anterior und Insulinsensitivität (ISI) in der Gesamtgruppe.

3.1.1 Ergebnisse der Untergruppe mit BMI >30kg/m^2 der Teilnehmer der Magnet-Resonanz-Spektroskopie Untersuchungen (TÜFF)

Beim Betrachten einer Untergruppe von 11 Personen mit einem BMI von >30kg/m^2 konnten beim M. tibialis anterior jedoch kein Zusammenhang zwischen IMCL und Insulinsensitivität gefunden werden.

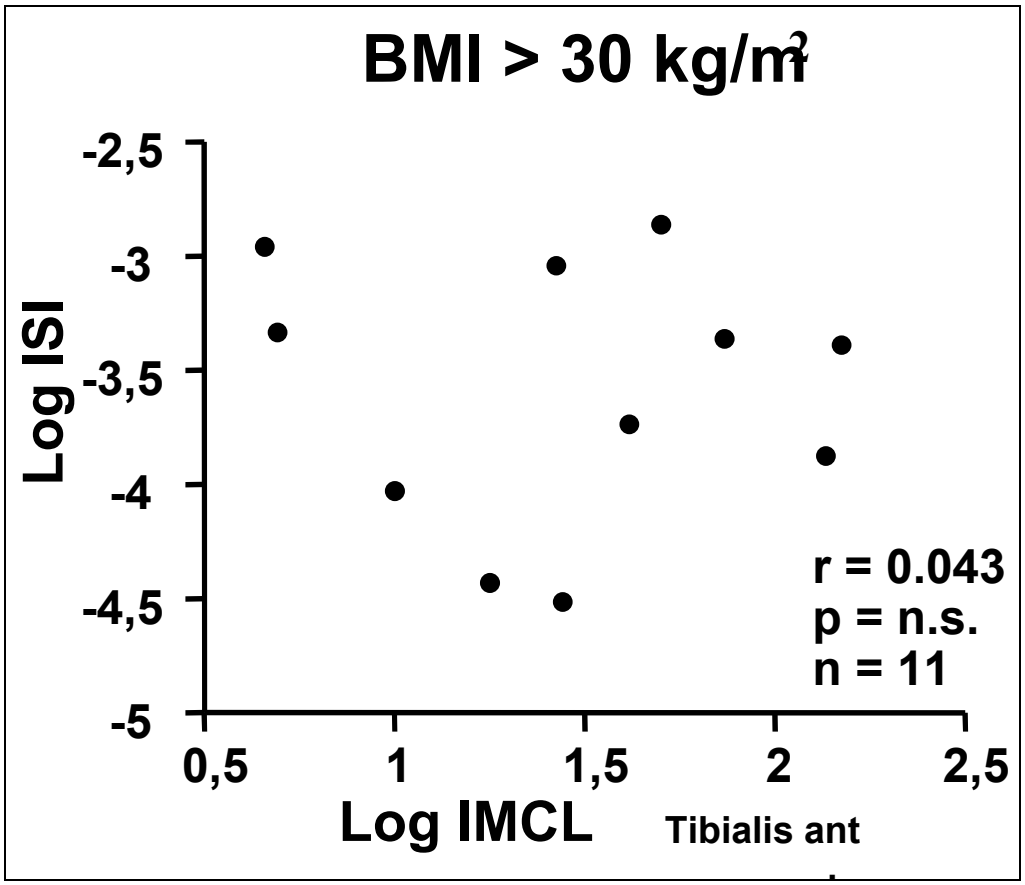

Abbildung 3.4: Keine Korrelation zwischen Insulinsensitivität (ISI) und IMCL tibialis anterior in der Untergruppe mit BMI > 30kg/m

In dieser Untergruppe wurde auch kein Zusammenhang zwischen BMI und IMCL gefunden.

3.2 Resultate der Gesamtgruppe der Studie über Gewichtsverlust über den Beobachtungszeitraum von drei Monaten

Die Probanden hatten nach drei Monaten einen ausgeprägten Gewichtsverlust von mindestens 5% ihres Ausgangsgewichts erzielt. Damit gingen Veränderungen zahlreicher Parameter einher. Dargestellt werden jeweils die Baselinemessungen sowie die Messungen nach 3 Monaten.

Tabelle 3.2: Charakteristika der Teilnehmer an der Studie Gewichtsreduktion

Geschlecht	8m / 16w	Range
Alter (Jahre)	39,6 ± 12,34	21,01 – 56,61
Körpergröße (m)	1,69 ± 0,018	1,54 – 1,85
Gewicht (kg)	108,05 ± 2,45	92,9 – 129,3
BMI (kg/m2)	37,7 ± 3,99	31,0 – 42,6
Taillenumfang (cm)	115,31 ± 2,46	101,0 – 137,0
Fettanteil (kg)	48,0 ± 11,73	26,7 – 61,2

Tabelle 3.3 Charakteristika der Teilnehmer mit 1000 k/cal Reduktion

Geschlecht	4m / 8w	Range
Alter (Jahre)	39,6 ± 13,14	24,76 – 56,61
Körpergröße (m)	1,71 ± 0,08	1,62 – 1,84
Gewicht (kg)	111,38 ± 13,78	92,9 – 129,3
BMI (kg/m2)	37,56 ± 3,57	31,5 – 41,7
Taillenumfang (cm)	115,31 ± 2,46	101,0 – 136,0
Fettanteil (kg)	49,45 ± 15,14	29,2 – 61,2

Tabelle 3.4 Charakteristika der Teilnehmer mit 500 k/cal Reduktion

Geschlecht	4m / 8w	Range
Alter (Jahre)	39,6 ± 12,07	21,01 – 52,98
Körpergröße (m)	1,69 ± 0,018	1,54 – 1,85
Gewicht (kg)	108,05 ± 2,45	94,6 – 107,5
BMI (kg/m2)	37,30 ± 4,28	31,0 – 42,6
Taillenumfang (cm)	115,31 ± 2,46	113,1 – 137,0
Fettanteil (kg)	42,2 ± 12,70	27,6 – 50,9

3.2.1 Anthropometrie: Gewicht, BMI, Körperfett, Fettanteil am Körpergewicht und Taillenumfang

Im Verlauf der Studie erzielten die Teilnehmer hochsignifikante Verringerungen an Körpergewicht, Body Mass Index, Körperfett und Fettanteil am Körpergewicht sowie des Taillenumfangs.

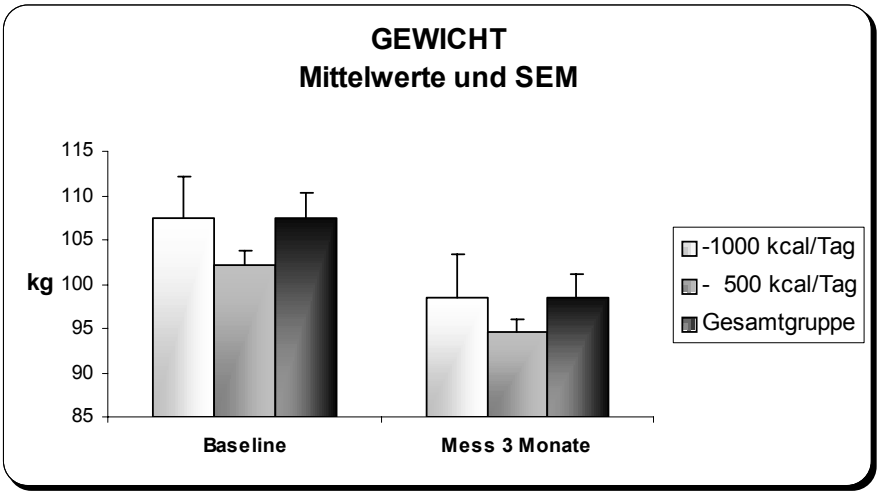

Abbildung 3.5: Verlauf der Gewichtsabnahme beider Studiengruppen im Vergleich zur Gesamtgruppe

Tabelle 3.5: Darstellung der Gewichtsabnahme beider Studiengruppen und der Gesamtgruppe über den Verlauf von drei Monaten

Gewicht (kg)	**- 1000 kcal/Tag Mittelwerte ± SEM**	**- 500 kcal/Tag Mittelwerte ± SEM**	**Gesamtgruppe Mittelwerte ± SEM**
Baseline	112,07 ± 4,76	102,14 ± 1,62	107,39 ± 2,84
Mess 3 Monate	101,98 ± 4,81	94,53 ± 1,47	98,47 ± 2,72
Differenz	10,09	7,61	8,92

Tabelle 3.6: Darstellung der Abnahme des Body Mass Index (BMI) beider Studiengruppen und der Gesamtgruppe über den Verlauf von drei Monaten

Body Mass Index kg/m2	**- 1000 kcal/Tag Mittelwerte ± SEM**	**- 500 kcal/Tag Mittelwerte ± SEM**	**Gesamtgruppe Mittelwerte ± SEM**
Baseline	38,71 ± 1,26	35,48 ± 1,48	37,19 ± 1,01
Mess 3 Monate	35,22 ± 1,31	32,87 ± 1,47	34,11 ± 0,99

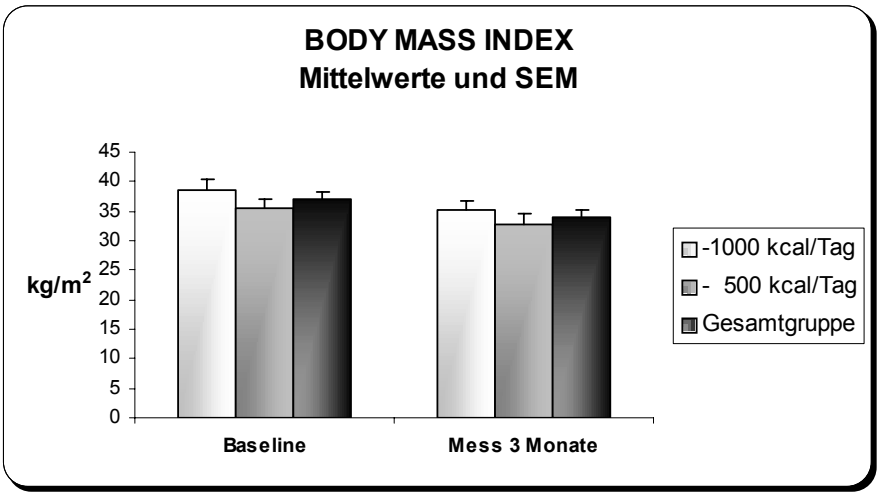

Abbildung 3.6: Darstellung der Veränderungen des Body Mass Index beider Studiengruppen im Vergleich zur Gesamtgruppe

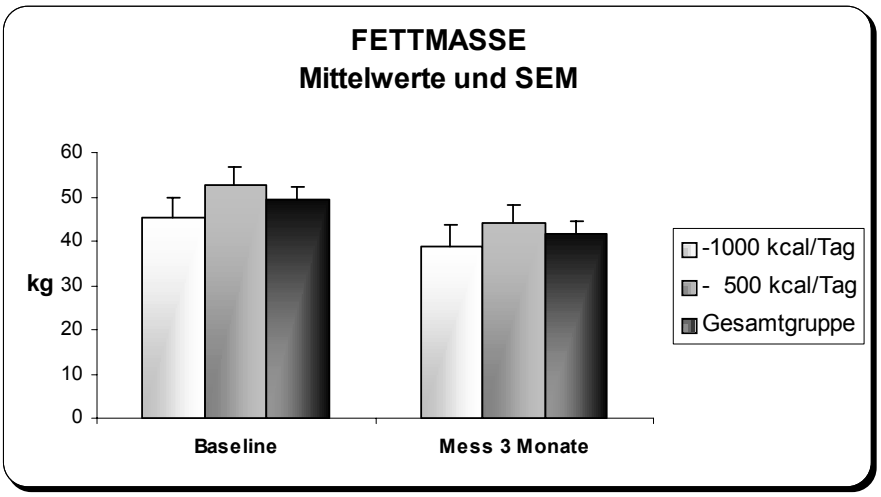

Abbildung 3.7: Darstellung der Abnahme an Fettmasse bei beiden Studiengruppen im Vergleich zur Gesamtgruppe

Tabelle 3.7: Darstellung der Abnahme der Fettmasse beider Studiengruppen und der Gesamtgruppe über den Verlauf von drei Monaten

Fettmasse (kg)	- 1000 kcal/Tag Mittelwerte ± SEM	- 500 kcal/Tag Mittelwerte ± SEM	Gesamtgruppe Mittelwerte ± SEM
Baseline	52,48 ± 4,71	45,20 ± 2,30	49,36 ± 3,89
Mess 3 Monate	44,13 ± 5,23	38,68 ± 7,93	41,79 ± 4,25
Differenz	8,35	6,52	7,57

Tabelle 3.8: Darstellung der Reduktion des Fettanteils am Körpergewicht beider Studiengruppen und der Gesamtgruppe über den Verlauf von drei Monaten

Fettanteil (%)	**- 1000 kcal/Tag Mittelwerte ± SEM**	**- 500 kcal/Tag Mittelwerte ± SEM**	**Gesamtgruppe Mittelwerte ± SEM**
Baseline	45,45 ± 2,87	44,30 ± 5,73	44,96 ± 2,66
Mess 3 Monate	41,98 ± 3,38	40,67 ± 7,70	41,41 ± 3,44
Differenz	3,47	3,63	3,55

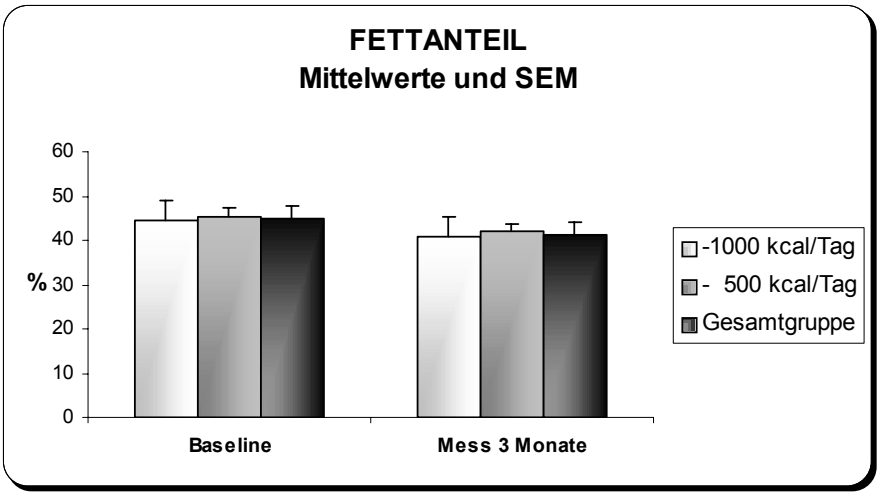

Abbildung 3.8: Darstellung der Verringerung des Fettanteils am Körpergewicht bei beiden Studiengruppen im Vergleich zur Gesamtgruppe

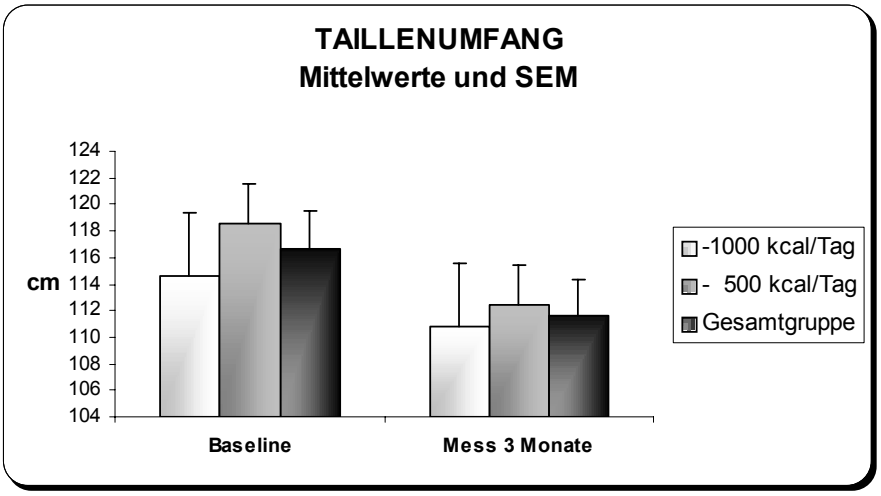

Abbildung 3.9: Darstellung der Veränderungen im Taillenumfang beider Studiengruppen im Vergleich zur Gesamtgruppe

Tabelle 3.9 Darstellung der Abnahme des Taillenumfangs beider Studiengruppen und der Gesamtgruppe über den Verlauf von drei Monaten

Taillenumfang (cm)	**- 1000 kcal/Tag Mittelwerte ± SEM**	**- 500 kcal/Tag Mittelwerte ± SEM**	**Gesamtgruppe Mittelwerte ± SEM**
Baseline	118,50 ± 4,04	114,62 ± 4,62	116,68 ± 2,99
Mess 3 Monate	112,39 ± 3,82	110,75 ± 4,84	111,62 ± 2,95
Differenz	6,11	3,87	5,06

3.2.2 Blutfette: Gesamtcholesterin, HDL- und LDL-Cholesterin und Triglyzeride

Die Studienteilnehmer zeigten ein dyslipidämisches Muster, das sich durch erhöhte Gesamt- und LDL-Cholesterinwerte sowie verminderte HDL-Cholesterinwerte auszeichnete. Zusätzlich fanden sich erhöhte Triglyzeridwerte. Einhergehend mit dem Gewichtsverlust verringerten sich Gesamt- und LDL-Cholesterin signifikant, wobei auch eine geringfügige Abnahme des HDL-Cholesterins zu verzeichnen war. Die Triglyzeridwerte verringerten sich - aber nicht signifikant - über den Verlauf des Beobachtungszeitraums ($p = 0,09$) und werden daher nicht dargestellt. Der LDL/HDL-Quotient verbesserte sich, das Ergebnis war jedoch nicht signifikant

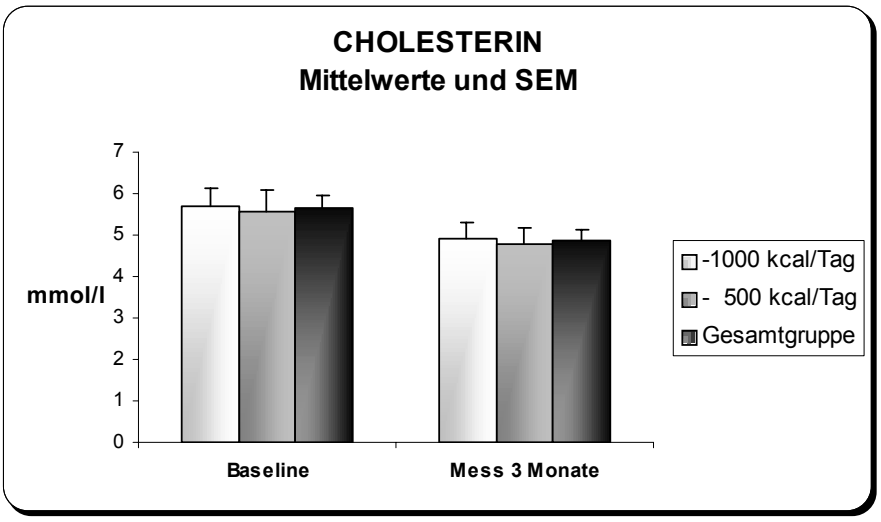

Abbildung 3.10: Darstellung der Auswirkungen des Gewichtsverlusts auf den Cholesterinspiegel bei beiden Studiengruppen im Vergleich zur Gesamtgruppe

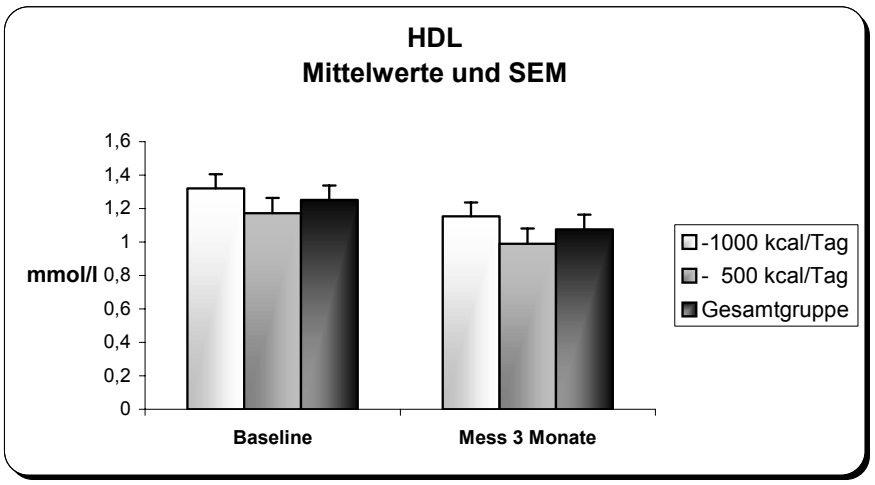

Abbildung 3.11: Darstellung der Abnahme an HDL-Cholesterin einhergehend mit dem Gewichtsverlust bei beiden Studiengruppen im Vergleich zur Gesamtgruppe

Tabelle 3.10: Darstellung der Abnahme des Gesamtcholesterins beider Studiengruppen und der Gesamtgruppe über den Verlauf von drei Monaten

Cholesterin mmol/l	**-1000 kcal/Tag Mittelwerte ± SEM**	**-500 kcal/Tag Mittelwerte ± SEM**	**Gesamtgruppe Mittelwerte ± SEM**
Baseline	5,71 ± 0,42	5,58 ± 0,54	5,64 ± 0,33
Mess 3 Monate	4,93 ± 0,37	4,78 ± 0,41	4,86 ± 0,27

Tabelle 3.11: Darstellung der Abnahme des HDL-Cholesterins beider Studiengruppen und der Gesamtgruppe über den Verlauf von drei Monaten

HDL-Cholesterin mmol/l	**-1000 kcal/Tag Mittelwerte ± SEM**	**-500 kcal/Tag Mittelwerte ± SEM**	**Gesamtgruppe Mittelwerte ± SEM**
Baseline	1,32 ± 0,11	1,17 ± 0,07	1,26 ± 0,07
Mess 3 Monate	1,15 ± 0,10	0,99 ± 0,04	1,08 ± 0,06

Tabelle 3.12: Darstellung der Abnahme des LDL-Cholesterins beider Studiengruppen und der Gesamtgruppe über den Verlauf von drei Monaten

LDL-Cholesterin mmol/l	**1000 kcal/Tag Mittelwerte ± SEM**	**500 kcal/Tag Mittelwerte ± SEM**	**Gesamtgruppe Mittelwerte ± SEM**
Baseline	3,42 ± 0,23	3,32 ± 0,35	3,37 ± 0,20
Mess 3 Monate	2,88 ± 0,22	2,96 ± 0,33	2,92 ± 0,19

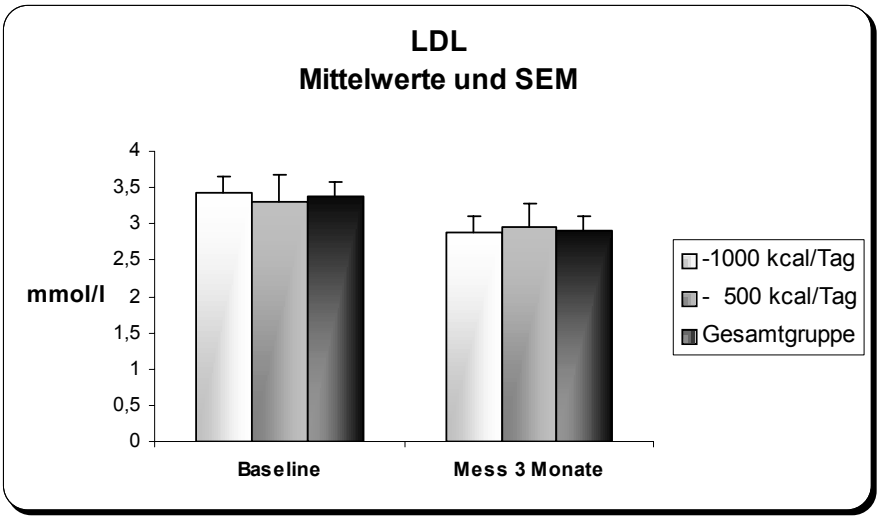

Abbildung 3.12: Darstellung der Abnahme des LDL-Cholesterins einhergehend mit dem Gewichtsverlust beider Studiengruppen im Vergleich zur Gesamtgruppe

3.2.3 Glukosestoffwechsel: Glukose, Insulin, HOMA–Indices für Insulinresistenz, Insulinsensitivität und Insulinsekretion

Die Werte für Nüchternglukose waren in der Gesamtgruppe nach der Gewichtsreduktion signifikant niedriger. Die Abnahme der Insulinspiegel war hochsignifikant ($p < 0,005$). Die Insulinsensitivität, Insulinresistenz und auch die Insulinsekretion, gemessen am HOMA-Modell, zeigten nach der Gewichtsabnahme signifikante Verbesserungen.

Tabelle 3.13: Darstellung der Abnahme der Glukose in beiden Studiengruppen im Vergleich zur Gesamtgruppe über den Verlauf von drei Monaten

Glukose mmol/l	**-1000 kcal/Tag Mittelwerte ± SEM**	**-500 kcal/Tag Mittelwerte ± SEM**	**Gesamtgruppe Mittelwerte ± SEM**
Baseline	5,90 ± 0,28	5,46 ± 0,25	5,68 ± 0,19
Mess 3 Monate	5,23 ± 0,21	5,11 ± 0,19	5,17 ± 0,14

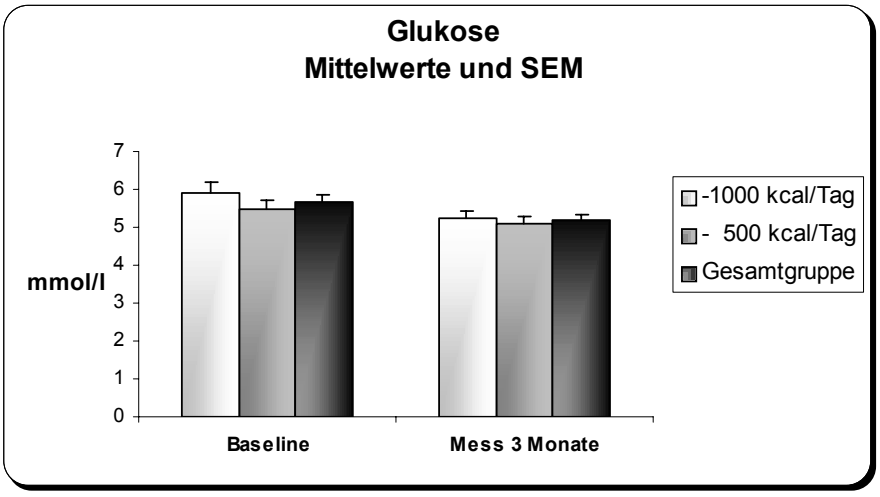

Abbildung 3.13 Darstellung der Veränderungen der Nüchternglukose in beiden Studiengruppen im Vergleich zur Gesamtgruppe

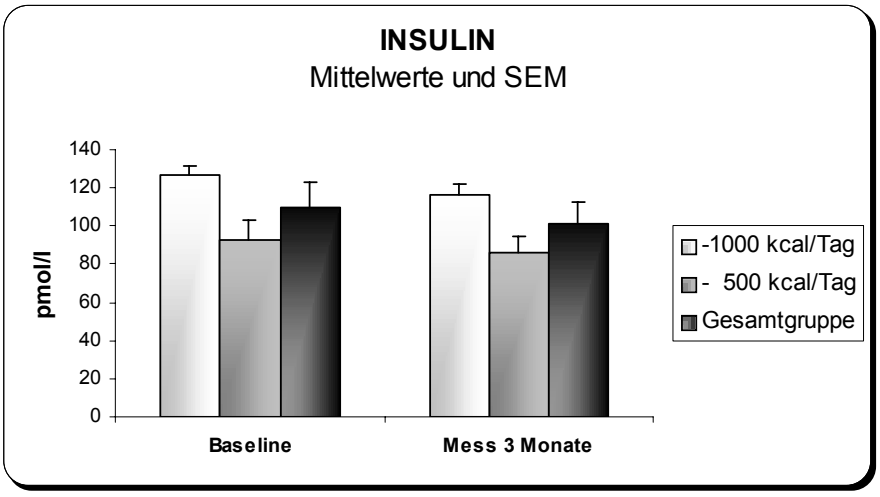

Abbildung 3.14: Darstellung der Veränderungen des Nüchterninsulins in beiden Studiengruppen im Vergleich zur Gesamtgruppe

Tabelle 3.14: Darstellung der Veränderungen des Nüchterninsulins in beiden Studiengruppen im Vergleich zur Gesamtgruppe über den Verlauf von drei Monaten

Insulin pmol/l	**-1000 kcal/Tag Mittelwerte ± SEM**	**-500 kcal/Tag Mittelwerte ± SEM**	**Gesamtgruppe Mittelwerte ± SEM**
Baseline	126,67 ± 22,55	93,11 ± 10,08	109,89 ± 12,65
Mess 3 Monate	116,53 ± 20,75	85,66 ± 9,27	101,10 ± 11,64
p	p < 0,005	p < 0,005	p < 0,005

Tabelle 3.15: Darstellung der Veränderungen des HOMA-Index für Insulinresistenz in beiden Studiengruppen im Vergleich zur Gesamtgruppe über den Verlauf von drei Monaten

HOMA Index für Insulinresistenz (Ins x Glu) : 22,5	**-1000 kcal/Tag Mittelwerte ± SEM**	**-500 kcal/Tag Mittelwerte ± SEM**	**Gesamtgruppe Mittelwerte ± SEM**
Baseline	5,613 ± 1,15	3,797 ± 0,477	4,705 ± 0,643
Mess 3 Monate	4,454 ± 0,823	3,257 ± 0,403	3,856 ± 0,469
p	p < 0,005	p < 0,005	p < 0,005

3.2.4 Kardiovaskuläre Parameter (Blutdruck und Herzfrequenz)

Die Teilnehmer zeigten eine Reduktion des systolischen und des diastolischen Blutdrucks, die jedoch nicht signifikant war. Bei der Herzfrequenz konnte ein Trend zur Reduktion (p = 0,062) beobachtet werden.

3.3 Ergebnisse der IMCL– Untergruppe der Teilnehmer an der Studie über Gewichtsverlust

Aus der Gesamtgruppe der Studienpopulation erklärten sich 11 Teilnehmer bereit, an der IMCL-Untersuchung teilzunehmen. Nach drei Monaten erzielten sie einen bedeutenden Gewichtsverlust von > 5% ihres Körpergewichts, der zum großen Teil mit signifikanten Veränderungen einherging. Diese Veränderungen fließen mit Ausnahme der IMCL-Messungen bei den Darstellungen der Gesamtgruppe mit ein, da sie sich nicht signifikant von denen der Gesamtgruppe unterscheiden.

Tabelle 3.16: Charakteristika der IMCL-Untergruppe der Teilnehmer an der Studie Gewichtsreduktion

Geschlecht	4m / 7w	Range
Alter (Jahre)	39,51 ± 12,27	20,69 – 56,61
Körpergröße (m)	1,71 ± 0,075	1,61 – 1,78
Gewicht (kg)	106,48 ± 9,68	94,1 – 127,5
BMI (kg/m2)	36,49 ± 4,02	31,4 – 42,2
Taillenumfang (cm)	113,41 ± 10,75	103,0 – 130,0

3.3.1 IMCL M. tibialis anterior

Tabelle 3.17: Veränderungen der intramyozellulären Lipideinlagerungen in M. tibialis anterior nach signifikantem Gewichtsverlust in der IMCL-Gruppe über den Verlauf von drei Monaten

	Baseline Mittelwerte ± SEM	Drei Monate Mittelwerte ± SEM
M. tibialis anterior	6,18 ± 0,58	6,16 ± 0,66

Über den Beobachtungszeitraum von drei Monaten konnten keine signifikanten Veränderungen der IMCL des M.tibialis anterior beobachtet werden.

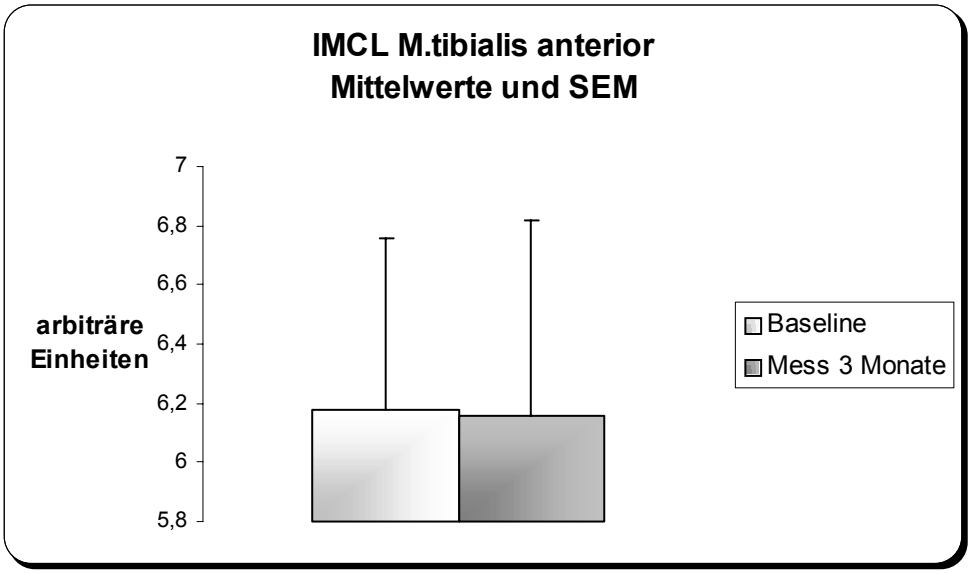

Abbildung 3.15: Nicht signifikante Veränderungen intramyozellulärer Lipideinlagerungen im M. tibialis anterior

4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit werden die Auswirkungen eines ausgeprägten Gewichtsverlustes auf metabolische Parameter, Insulinsensitivität und intramyozellulärem Fett beschrieben. Es wurde auch hier bei der Ausgangs-Basis-Untersuchung gesehen, dass die Insulinsensitivität in negativem Zusammenhang mit dem Body Mass Index steht. Auch die im Skelettmuskel liegenden Fette korrelieren eng und negativ mit der Insulinsensitivität. Während sich die Insulinsensitivität signifikant verbesserte, war die Menge des intramyozellulären Fetts trotz des ausgeprägten Gewichtsverlustes nicht reduziert. Metabolische Parameter verbesserten sich ebenfalls signifikant, kardiovaskuläre Risikofaktoren ließen eine Tendenz zur Verringerung erkennen. Die Teilnehmer hatten nach Ablauf des Untersuchungszeitraums trotz erfolgreicher Gewichtsabnahme noch immer einen BMI von > 30 kg/m^2.

4.1 Korrelationen zwischen Insulinsensitivität, Body Mass Index und IMCL bei den Teilnehmern der Magnet-Resonanz-Spektroskopie Untersuchungen der Tübinger Familienstudie

4.1.1 Beziehungen zwischen Insulinsensitivität und Body Mass Index

Im Rahmen des TÜFF-Projekts (Tübinger Familien Früherkennungs-Aktion) der Abteilung Innere Medizin IV der Universität Tübingen wurden bei insgesamt 96 Personen intramyozelluläre Lipideinlagerung mit Hilfe der ^{1}H-MR Spektroskopie gemessen. Diese Population wurde zum Vergleich mit der vorliegenden Studie herangezogen.

Übergewicht ist ein wesentlicher Risikofaktor für Diabetes mellitus Typ 2

Eine Regressionsanalyse der Daten aus der TÜFF-Studie ergibt einen eindeutigen, signifikanten, negativen Zusammenhang (p=0,001) zwischen Insulinsensitivität und dem Body Mass Index der untersuchten Probanden. Mit Anstieg des BMI fällt die Insulinsensitivität bzw. steigt die Insulinresistenz der betreffenden Person. Diese Korrelation zwischen Body Mass Index und Insulinresistenz wurde bereits in mehreren Studien nachgewiesen (19,75,171) und auch in unserer Studie beobachtet.

Dass Insulinresistenz und/oder Hyperinsulinämie Vorläufer des Typ 2 Diabetes sind (79,115,183) und somit eine große Rolle bei der Entwicklung von Typ 2 Diabetes spielen, ist in mehreren Studien (19,22,26,42,56,75,79) belegt worden. Ebenso ist hinreichend geklärt, dass die Mehrzahl der Patienten mit Typ 2 Diabetes insulinresistent sind (194).

4.1.2 Beziehungen zwischen Insulinsensitivität und IMCL M. tibialis anterior

Zwischen Insulinsensitivität und IMCL im M. tibialis anterior besteht eine signifikante negative Korrelation ($p = 0,0265$, $r = 0,215$).

Bei Insulinresistenz liegt im Skelettmuskel ein erhöhter Triglyzeridgehalt vor. (136,137) und dieser korreliert signifikant mit Insulinresistenz bzw. der Insulinsensitivität (66,137,161). Bei insulinresistenten Personen ist der Fettgehalt der Muskelbiopsien erhöht (55). Auch in Tierstudien konnte nachgewiesen werden, dass der Fettgehalt der Muskulatur mit der Insulinresistenz korreliert (111).

Die genauen Mechanismen, wie es zu dieser Ansammlung von Triglyzeriden kommt, sind unbekannt, doch es wird angenommen, dass die Anhäufung von

Triglyzeriden in der Skelettmuskulatur entweder von einer, im Vergleich zur stattfindenden Lipidoxidation, überproportional erhöhten Aufnahme von Fettsäuren ihren Ursprung hat oder auf einer verminderten Fettoxidation beruht (104).

Bei jungen, gesunden Menschen produziert der Skelettmuskel im Fasten den Großteil seiner Energie mittels Lipidoxidation (9,14). Im postabsorptiven Zustand extrahiert der Skelettmuskel relativ viele Fettsäuren und ist somit ein wichtiger Ort für die systemische Fettsäureverwertung (172). Einige dieser Fettsäuren werden in Gewebespeichern von Triglyzeriden oder Phospholipiden eingelagert (32).

Eine von Kelley et al. (106) durchgeführte Studie über die Aufnahme von ^{18}F-2-deoxy-glucose in die Skelettmuskulatur zeigt, dass bei Patienten mit Typ 2 Diabetes und bei Adipositas die Insulinsensitivität negativ mit dem Hexokinase/Citratsynthaseverhältnis korreliert, was auf eine gestörte Verbindung zwischen der Glykolyse und der ATP-Produktion mit Hilfe oxidativer Stoffwechselwege hinweist.

4.1.3 Beziehungen zwischen Insulinsensitivität und IMCL M. tibialis anterior bei der Untergruppe mit BMI > 30 kg/m^2

Im Gegensatz zu der Gesamtgruppe, bei der ein eindeutiger Zusammenhang zwischen Insulinsensitivität und IMCL M. tibialis anterior festgestellt werden konnte, fand sich bei der Untergruppe der Adipösen mit einem BMI > 30 kg/m^2 keine Korrelation zwischen IMCL und Insulinsensitivität. Wenn auch die Fallzahl relativ klein ist, so sind demnach Mechanismen zu erwarten, die bei adipösen Personen bezüglich der Insulinsensitivität und Insulinresistenz von größerer Bedeutung sind als die Fettablagerungen in der Muskulatur.

Die Erhöhung der Spiegel freier Fettsäuren im Serum von Personen mit abdominaler Adipositas (142) trotz erhöhter Plasma-Insulinspiegel lässt vermuten, dass es Resistenz nicht nur zu den glukoregulatorischen Eigenschaften des Insulins gibt, sondern auch gegenüber seinen antilipolytischen. Resistenz gegenüber der antilipolytischen Wirkung des Insulins bei Adipositas wird in mehren Studien dargelegt (36,45,170). Es wird hier angenommen, dass insbesondere die massiven viszeralen Fettdepots eine große Menge an Fettsäuren freigeben, und dass diese zum Großteil für die Entwicklung der Insulinresistenz verantwortlich sind.

Viszerale Adipositas scheint ein Hauptfaktor bei der Entwicklung der Insulinresistenz zu sein. Dies geschieht durch eine vermehrte Produktion von freien Fettsäuren, deren Plasmaspiegel mit der Aktivität des Insulins negativ interferiert wie Pascot et al. (138) in ihrer Studie über den Stoffwechsel bei 243 Frauen mit normaler Glukosetoleranz und 46 Frauen mit gestörter Glukosetoleranz feststellten.

Kelley et al. (108) beschreiben, dass es das viszerale und tief subkutane Fett ist, das eine signifikante Beziehung zu Insulinresistenz aufweist, während das oberflächlich subkutane abdominale Fett - so wie auch das subkutane femorale Fett - eine viel schwächere Korrelation zu Insulinresistenz zeigt. Hoffstedt et al. (88) beschreiben, dass die katecholamin-induzierte Lipolyse in VAT (visceral adipose tissue) im Vergleich zu SAT (subcutaneous adipose tissue) erhöht ist, hauptsächlich aufgrund einer höheren β_3-adrenergen Rezeptorfunktion (88,116), die eine höhere Abgabe von FFAs (free fatty acids) an die portale Zirkulation verursacht und über komplizierte Mechanismen die Insulinwirkung vermindert (116).

R.C. Hickner et al. (87) veröffentlichten 1999 eine Studie über Auswirkungen von Adipositas und Bewegung auf die Suppression der Lipolyse durch Insulin.

Die Resultate dieser Studie zeigten, dass das intraabdominelle Fett bei der Resistenz gegenüber der antilipolytischen Wirkung des Insulins eine wichtige Rolle spielt und nur bei denjenigen Individuen apparent ist, die eine signifikante Fettakkumulation in der intraabdominalen Region haben.

Es ist daher durchaus nachvollziehbar, dass die Untergruppe der Personen mit BMI > 30 kg/m^2 mengenmäßig so viele Fettsäuren aus ihren viszeralen Fettdepots freisetzen, dass dem gegenüber die Auswirkungen der intramyozellulären Lipide oder anderer Mechanismen nicht mehr ins Gewicht fallen.

4.2 Veränderungen bei der Gesamtgruppe der Teilnehmer an der Studie über Gewichtsverlust

Die Ergebnisse der 11 Probanden, deren IMCL gemessen wurde, fließen in die Ergebnisse der Gesamtgruppe ein. Die bei der IMCL-Gruppe gemessenen Parameter unterschieden sich hinsichtlich der Ergebnisse nicht von denen der gesamten Studiengruppe. Daher werden die IMCL-Gruppenergebnisse mit Ausnahme der IMCL-Messungen nicht gesondert diskutiert.

Bei allen weiteren Parametern ergab sich zwischen der Diätgruppe, die 1000 kcal/Tag weniger zu sich nahm und der Diätgruppe, die ihre Energiezufuhr um nur 500 kcal/Tag verringerte, kein signifikanter Unterschied, obwohl sich rein rechnerisch ein Energie-Defizit im Verlauf der Untersuchung hätte ergeben müssen.

Da ein Gewichtsverlust immer nur dann zustande kommt, wenn weniger Energie aufgenommen als verbraucht wird, liegt der Schluss nahe, dass sich die Energieaufnahme der beiden Gruppen, trotz gegenteiliger Berichte, nicht sehr unterschieden, d.h. dass beide Gruppen in etwa dieselbe Energiezufuhr hatten, obwohl in den Diätprotokollen anderes berichtet wurde. (Hier wird ein eventuell höherer Energieverbrauch aufgrund körperlicher Aktivitäten einer Gruppe nicht in Betracht gezogen).

Trotzdem ergaben sich bei Betrachtung der Gesamtgruppe bei zahlreichen Parametern relevante Veränderungen, die im folgenden betrachtet werden:

4.2.1 Gewichtsverlust, Reduktion von Body Mass Index, Fettmasse, Anteil von Fettmasse am Körpergewicht

Wie erwartet, wurde in den 3 Monaten ein signifikanter Gewichtsverlust zusammen mit einer Abnahme des BMI, der Fettmasse und des prozentualen Fettanteils am Körpergewicht erreicht.

4.2.2 Abnahme des Taillenumfangs

Der Taillenumfang aller Probanden wurde signifikant reduziert. Da der Taillenumfang mit dem Ausmaß an viszeralem Fett korreliert, muss von einer Reduktion der viszeralen Fettmasse ausgegangen werden. Somit sind die Resultate der Studie über Gewichtsverlust in Übereinstimmung mit zahlreichen Untersuchungen.

Viszerales Fett ist lipolytisch aktiver und reagiert weniger auf die antilipolytischen Effekte des Insulins (24). Das kann dazu führen, dass exzessive Mengen an freien Fettsäuren die Leber via die Pfortader erreichen (17), wodurch die Insulinresistenz noch mehr erhöht wird (146). Die Fettsäuren werden von der Leber und den Skelettmuskelzellen aufgenommen. Dort verstärken sie einerseits die hepatische Glukoneogenese und andererseits, indem sie die periphere Glukoseaufnahme beeinträchtigen und die Glukoseoxidation durch eine Erhöhung der Acetyl-CoA-Produktion behindern, führen sie zur Insulinresistenz (146). Dies stellt einen potentiellen Mechanismus für die Assoziation von abdominellen Fett und Diabetesrisiko dar.

Die erfolgreiche Gewichtsabnahme und die Verringerung des Taillenumfangs lassen daher vermuten, dass Glukoneogenese und Insulinresistenz verringert wurden.

Ein weiterer Mechanismus über den Adipositas zu vermehrter Fettssäurenproduktion führen kann, ist die Überaktivität des sympathischen Nervensystems. Diese Überaktivität wurde bei adipösen Menschen und bei Typ 2 Diabetes Patienten beobachtet (69,70,159).

4.2.3 Veränderungen der Cholesterinwerte, des LDL-Cholesterins, des HDL-Cholesterins sowie der Triglyzeride

Die Teilnehmer/innen der Studie wiesen typische Muster der Dyslipidämie, wenn auch nicht sehr hohe Einzelwerte auf, d.h. grenzwertig hohe Cholesterinspiegel, erhöhtes LDL-Cholesterin, erniedrigtes HDL-Cholesterin sowie erhöhte Triglyzeridkonzentrationen. Als Folge der Gewichtsreduktion verbesserte sich das LDL-Cholesterin. Eine geringfügige Abnahme des HDL-Cholesterins war zu beobachten, die Triglyzeride nahmen ebenfalls ab, jedoch nicht signifikant (p=0,09).

4.2.4 Veränderungen von Nüchterninsulin und Glukose

Die Nüchternglukosewerte nahmen über den Untersuchungszeitraum, einhergehend mit dem Gewichtsverlust, signifikant ab. Auch bei den Nüchterninsulinwerten waren signifikante Reduktionen zu beobachten. Ein Hinweis dafür, dass sich die Insulinresistenz verringerte und die Insulinsensitivität sich positiv veränderte.

Erhöhte Blutglukosespiegel stehen im Zusammenhang mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko. Dazu müssen sie nicht einmal Werte erreichen, die einer gestörten Glukosetoleranz entsprechen (128). Epidemiologische Studien zeigen eine beinahe kontinuierliche Assoziation zwischen Glukosekonzentrationen und kardiovaskulärem Risiko, das von kaum erhöhten Spiegeln bis hin zu diabeti-

schen Werten reicht. Deshalb haben Gerstein und Yusuf eine neue Bezeichnung „Dysglykämie“ propagiert (64), um Blutglukoselevel zu bezeichnen, die mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko assoziiert sind.

4.2.5 HOMA-Indices für Insulinsekretion, Insulinsensitivität und Insulinresistenz

Der HOMA-Index für Insulinsekretion beschreibt die Betazellfunktion. Die physiologische Antwort auf Insulinresistenz ist eine Erhöhung der Insulinsekretion. Je schneller diese Antwort ausfällt, desto besser kann der jeweilige Mensch eine normale Glukosetoleranz aufrecht erhalten (151). Es findet sich selbst bei gesunden Freiwilligen mit normaler Glukosetoleranz ein Zusammenhang zwischen Insulinresistenz und der Plasmaglukose, d.h. je insulinresistenter der Einzelne ist, desto höher ist auch die Plasmaglukoseantwort des Betreffenden (152).

Bei offenbar gesunden Menschen kann sich die insulinvermittelte Glukoseverwertung innerhalb einer großen Bandbreite drastisch unterscheiden. Differenzen bis zum 10fachen sind möglich und erlauben eine normale Glukosetoleranz, solange das Pankreas diese Ausschüttung aufrecht erhalten kann (151). Schon vor mehr als dreißig Jahren präsentierte Reaven (147) die Auffassung, dass je weniger das Pankreas in der Lage ist die Insulinresistenz zu kompensieren, desto intensiver wird die Dekompensation der Glukosehomöostase ausfallen. Wenn die Betazellen des Pankreas erschöpft sind und nicht mehr die für eine normale Glukosetoleranz erforderliche Hyperinsulinämie aufrecht erhalten können, manifestiert sich die Hyperglykämie wie mehrere Studien belegen (79,115,183).

In der vorliegenden Studie fand sich parallel zum Gewichtsverlust und der Verringerung des Taillenumfangs, eine signifikante Verringerung der Hyperinsulinämie, ein Zeichen dafür, dass sich die Glukosetoleranz mit einer viel geringeren Menge an Insulin aufrecht erhalten ließ.

4.2.6 Kardiovaskuläre Parameter (Blutdruck und Herzfrequenz)

Während des Untersuchungszeitraumes traten keine signifikanten Reduktionen des Blutdrucks auf. Es ergab sich ein Trend zur Reduktion der Herzfrequenz. Das mag an den niedrigen Ausgangwerten liegen, wobei sich bei Hypertonikern u.U. andere Ergebnisse gezeigt hätten, außerdem auch an der kleinen Fallzahl.

^{1}H-NMR Messungen bei der IMCL-Gruppe

Im Verlauf des Untersuchungszeitraums von drei Monaten fand sich im M. tibialis anterior eine kleine, aber nicht signifikante, Verringerung des intramyozellulären Lipidgehaltes. Gleichzeitig ergab sich jedoch eine signifikante Verbesserung der Insulinsensitivität. Daher muss die Verbesserung der Insulinsensitivität vermutlich von anderen Faktoren verursacht sein, z.B. verbesserter Kontrolle der IMCL, verbesserter Regulation der Lipolyse.

Malenfant et al. berichten ähnliches von ihren Untersuchungen über die Auswirkungen von Diät und körperlicher Betätigung auf intramyozelluläre Lipide (121). Ihre Daten zeigen, dass eine Verbesserung der Insulinsensitivität nach Gewichtsverlust nicht mit Veränderungen des Lipidgehaltes der Skelettmuskulatur assoziiert ist. Anhand ihrer Daten schließen sie, dass die Reduktion intramyozellulärer Lipide schwierig ist und dass dafür längere Zeiträume für Interventionen mit Gewichtsreduktion gekoppelt mit intensiver körperlicher Aktivität notwendig sein könnten.

Goodpaster et al. berichten in ihrer Studie über den Fettgehalt im Skelettmuskel und Insulinresistenz (65), dass mit Gewichtsverlust das muskuläre Fett reduziert wurde, und dass die Assoziation von IMCL und Insulinresistenz unabhängig von Adipositas und Alter war.

Es muss darauf hingewiesen werden, dass bei der vorliegenden Studie die Teilnehmerzahl klein war und dass bei einer erheblich größeren Anzahl von Probanden vielleicht eine klarere Reduktion hätte gesehen werden können. Sicherlich war auch der Zeitraum von drei Monaten relativ kurz. So könnte eine Messung des intramyozellulären Fetts nach einem noch ausgeprägterem Gewichtsverlust, bei dem BMI-Werte < 30 kg/m^2 erreicht werden, z.B. nach Ablauf eines Jahres, oder in Kombination mit Bewegung, eventuell zu deutlicheren Veränderungen führen (31).

4.3 Prävention von Typ 2 Diabetes

Adipositas, besonders die abdominell-betonte, geht – insbesondere bei familiärer Belastung hinsichtlich Herz-Kreislauf- oder Stoffwechselerkrankungen – mit einem erheblich erhöhten kardiovaskulären Risiko einher und ist mit einer deutlich verminderten Insulinsensitivität assoziiert. Epidemiologische Daten unterstreichen, dass die intraabdominellen Fettdepots eine wesentliche Rolle für die Pathogenese der Insulinresistenz spielen (95).

Die signifikante Verbesserung metabolischer Parameter und gerade der Insulinsensitivität im Verlauf der Studie zeigen deutlich, dass eine ausgeprägte Gewichtsabnahme mit Reduktion des Taillenumfangs (als Indikator für das viszerale Fett) zu einer deutlichen Verbesserung der Risikofaktoren für Typ 2 Diabetes führt.

Die Prävalenz der Adipositas nimmt weltweit in allen Industrienationen zu. In Deutschland sind je nach Definition 10-20% aller Schulkinder und Jugendlichen übergewichtig (11). Es ist auch zu beobachten, dass das Ausmaß der Adipositas und damit die Anzahl extrem Adipöser deutlich ansteigt. Die Ursachen hierfür sind wie bei den Erwachsenen multifaktoriell und bestehen u.a. in sich verändernden Lebensbedingungen (übermäßige Zufuhr von kalorien- und fettreicher Nahrung und körperliche Inaktivität), die auf dem Boden einer genetischen Veranlagung wirksam werden und zur Zunahme der Fettmasse des Körpers führen.

Der Krankheitswert der Adipositas im Kindes- und Jugendalter ergibt sich zum einen aus der funktionellen und individuellen Einschränkung und der psychosozialen Beeinträchtigung. Zum anderen haben Kinder und Jugendliche mit Adipositas eine höhere Komorbidität als Normalgewichtige und haben, darüber hinaus, als Erwachsene ein deutlich erhöhtes Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko. Eine erhöhte Morbidität als Folge der Adipositas ist bereits im Kindesalter dokumentierbar (Störungen im Fett- und Glukosestoffwechsel, orthopädische Störungen, erhöhter Blutdruck, u.a.).

Adipöse Kinder und Jugendliche werden nicht zuletzt aufgrund des allgemein propagierten Schlankheitsideals stigmatisiert. Daraus erleben die adipösen Kinder und Jugendlichen ein erniedrigtes Selbstwertgefühl, was wiederum einen Risikofaktor für die psychosoziale Entwicklung und Essstörungen bedeutet (11). Eine Untersuchung, die 2001 von Davieson durchgeführt wurde, hat ergeben, dass bereits im Alter von 5 Jahren übergewichtige Mädchen unter einem verminderten Selbstbewusstsein leiden (40).

In der heutigen Zeit wachsen Kinder unter Lebensbedingungen auf, die es ihnen erschweren sich körperlich zu betätigen. Nicht nur das Fernsehen und der Computer spielen dabei eine große Rolle, sondern auch die Tatsache, dass es

nur noch wenige sichere Plätze für Kinder zum Spielen und Toben gibt. In den Schulen hat der Sportunterricht keine große Bedeutung mehr und die zunehmende Verkehrsdichte macht Radfahren für Kinder (und auch Erwachsene) zu gefährlich.

Ein gemeinsamer Bericht (99) des US Gesundheitsamts, des Department for Education und dem Center for Disease Control gibt an, dass 45% aller jungen Menschen keinen Sport betreiben und dass 44% nicht einmal mehr am Schulsport teilnehmen.

Immer wieder wurde in den unterschiedlichsten Studien erwähnt, dass durch eine Gewichtsreduktion und Lifestyleveränderungen, z.B. durch mehr Bewegung und Änderung der Ernährungsgewohnheiten, bestimmte Risikofaktoren für Typ 2 Diabetes verbessert werden können. Aus der vorhandenen Fülle sollen lediglich einige wenige exemplarisch herausgegriffen werden.

Stampfer et al. analysierten die Daten der Nurses Health Study (167) und konnten eine klar definierte Gruppe von Frauen mit niedrigem Risiko für kardiovaskuläre Vorkommnisse identifizieren. Dabei handelte es sich um Frauen, die

- nicht rauchten
- einen BMI < 25kg/m^2 hatten
- mindestens ein halbes alkoholisches Getränk täglich konsumierten
- sich mindestens eine halbe Stunde täglich mäßig bis ausgiebig bewegten
- eine faserreiche Diät, mit hohem Anteil polyungesättigter Fettsäuren, wenig Transfettsäuren, vielen n-3 Fettsäuren von Seetieren und Folat und mit niedrigem glykämischen Index zu sich nahmen.

Zwar handelte es sich bei dieser Gruppe um lediglich 3% der Studienpopulation, deren Risiko war dagegen um 80% verringert. Hier werden Stampfer et al. bestätigt durch Stamler et al. (166), die fanden, dass das relative Risiko an einer koronaren Herzerkrankung zu sterben sich zwischen 0,08 bis 0,23 bewegte bei Personen, die

- nicht an Typ 2 Diabetes litten
- nicht rauchten
- Cholesterinspiegel unter 200 mg/dl (5,17 mmol/l) und
- einen Blutdruck von 120/80 mm Hg oder weniger aufwiesen.

In den letzten beiden Jahren sind zwei große Untersuchungen in dieser Richtung veröffentlicht worden. Der Bericht der Finnish Diabetes Prevention Group erschien im Mai 2001 im New England Journal of Medicine (177). Tuomiletho und die Mitglieder der Finnish Diabetes Prevention Group untersuchten 522 übergewichtige Menschen mittleren Alters mit gestörter Glukosetoleranz und teilten sie in zwei Gruppen auf. Davon erhielt die Untersuchungsgruppe individualisierte Beratung über Fettkonsum allgemein, die Aufnahme gesättigter Fette, faserreiche Kost und Bewegung. Nach Beendigung der Studie zeigte sich, dass die Gesamtinzidenz von Typ 2 Diabetes bei der Untersuchungsgruppe um 58% gesenkt werden konnte.

Ein weiterer, beachtenswerter Bericht der Diabetes Prevention Program Research Group (50), wurde im Februar 2002 ebenfalls im New England Journal of Medicine veröffentlicht. Bei dieser Studie wurden 3234 nicht diabetische Personen verschiedener ethnischer Herkunft, die erhöhte Nüchtern- und Belastungsglukosewerte hatten, verschiedenen Gruppen zugeteilt. Eine Gruppe erhielt außer allgemeinen Hinweisen zur Veränderung ihrer Lebensführung zweimal täglich Placebo, eine weitere Gruppe erhielt ebenfalls allgemeine Hinweise zur Veränderung des Lebensstils und Metformin. Die dritte Gruppe sollte minde-

stens 7% ihres Körpergewichts abnehmen, indem die Teilnehmer eine ausgewogene fett- und kalorienreduzierte Kost zu sich nahmen. Außerdem wurden sie angehalten, sich mindestens 150 Minuten pro Woche irgendwie sportlich zu betätigen, z.B. durch zügiges Spazierengehen.

Sie wurden über 16 Unterrichtseinheiten hinweg über Diät, Sport und Verhaltensmodifikation zum Erreichen dieses Ziels motiviert. Diese Unterrichtseinheiten wurden individualisiert und innerhalb bestimmter kultureller Rahmen auf die Teilnehmer zugeschnitten.

Bei der Metformingruppe war im Gegensatz zu der Placebogruppe die Inzidenz von Typ 2 Diabetes um 31% reduziert. Die Gruppe mit den Lebensstilveränderungen aber erzielte eine allgemeine Reduktion der Inzidenz von Typ 2 Diabetes um 58%, in der Altergruppe über 60 Jahre wurde die Inzidenz sogar um 71% gesenkt.

Die vorliegende Studie zeigt, in Übereinstimmung mit den zitierten Untersuchungen, dass wir eigentlich bereits jetzt mit konsequent durchgeführten Lebensveränderungen ein wirksames Mittel gegen die Entwicklung von Typ 2 Diabetes in der Hand haben.

Wie solche Lebensstilveränderungen jedoch in der breiten Bevölkerung umgesetzt werden können, ist primär ein gesellschaftspolitisches Problem. Angesichts der bevorstehenden epidemischen Ausbreitung von Typ 2 Diabetes und den immensen Folgekosten sowie des großen Leidens, das Typ 2 Diabetes mit sich bringt, sollte schnell eine praktikable Lösung gefunden werden.

5 Zusammenfassung

5.1 Fragestellung und Methodik

Die Assoziation von Adipositas mit Typ 2 Diabetes ist seit langem bekannt. Der wesentliche Mechanismus ist die bei Adipositas reduzierte Insulinsensitivität. Diese Insulinresistenz ist ein fundamentaler Aspekt der Ätiologie des Typ 2 Diabetes und mit einer Reihe anderer pathophysiologischer Folgezustände einschließlich Bluthochdruck, Hyperlipidämie, Atherosklerose vergesellschaftet, einer Kombination, die als metabolisches Syndrom oder auch als Insulinresistenzsyndrom bekannt wurde.

Bei Adipositas ist die Fettmasse insgesamt erhöht, sowohl das subkutane und besonders das viszerale Fett. Neueste Studien beschreiben ein weiteres Kompartment der Fettverteilung, das intramyozelluläre Fett oder IMCL.

Allerdings stehen die Untersuchungen über intramyozelluläre Lipideinlagerungen (IMCL) erst am Anfang und es gibt auf diesem Gebiet noch sehr viele Fragen. IMCL scheinen jedoch eine deutliche Assoziation mit Insulinresistenz zu haben und sind bei adipösen Menschen, bei Typ 2 Diabetikern aber auch bei deren gesunden, schlanken Nachkommen im Gegensatz zu gesunden Menschen ohne Typ 2 Diabetes in der Familienanamnese erhöht. Das haben mehrere Arbeitsgruppen mit Hilfe der Protonen-Spektroskopie kürzlich übereinstimmend gezeigt. Das muskuläre Fett ist metabolisch aktiv und hormonell reguliert (96). Somit scheinen nach diesen neueren Beobachtungen nicht nur die subkutan oder viszeral gelegenen Fette, sondern als drittes Kompartment, auch die im Muskel gelegenen Lipide einen Einfluss auf die Insulinsensitivität zu haben.

Immer klarer zeichnet sich die Tragweite der Umweltbedingungen und der einzelnen Lebensstile bei der Verursachung von Adipositas und der Insulinresistenz ab. Die Insulinresistenz kann durch körperliches Training, durch Reduktion der Kalorienzufuhr und Gewichtsverlust signifikant verbessert werden.

Das Ziel der vorliegenden Studie war die Untersuchung folgender Fragestellungen:

- Besteht eine Assoziation zwischen IMCL und Insulinsensitivität auch bei adipösen Patienten?

- Wird das IMCL durch signifikanten Gewichtsverlust auch verringert?

- Verbessern sich kardiovaskuläre Risikofaktoren durch Gewichtsverlust?

5.2 Ergebnisse

Die vorliegende Studie zeigt einen eindeutigen Zusammenhang zwischen Insulinresistenz und BMI. Ebenso eindeutig und signifikant konnte eine Verbesserung der Insulinsensitivität nach/oder durch Gewichtsverlust beobachtet werden. Trotz signifikantem Gewichtsverlust und wesentlicher Verbesserung der Insulinsensitivität waren die intramyozellulären Lipide nicht signifikant reduziert. Fraglich bleibt, ob ein längerer Untersuchungszeitraum oder ob eine um einiges größere Fallzahl nicht vielleicht doch andere Ergebnisse erbracht hätten.

In Abhängigkeit von dem Gewichtsverlust verbesserten sich zahlreiche Parameter eindeutig, so dass erwartet werden kann, dass Risikofaktoren für

Typ 2 Diabetes und kardiovaskuläre Erkrankungen durch Gewichtsverlust signifikant verringert werden können.

5.3 Schlussfolgerung

Gewichtsverlust führt zu einer Erhöhung der Insulinsensitivität. Dies war jedoch nicht begleitet durch eine Verringerung des IMCL, aber einer deutlichen Reduktion der kardiovaskulären Risikofaktoren. Die Reduktion der Fettmasse hatte zwar eine signifikante Reduktion der Insulinresistenz zur Folge, die aber mit einer Reduktion von IMCL nicht in Verbindung zu bringen ist. Ob eine weitere Gewichtsreduktion mit BMI-Werten, die <30kg/m^2 liegen, eventuell eine Verringerung der intramyozellulären Lipide bewirken kann, müsste erst untersucht werden.

Höchstwahrscheinlich haben sich die komplexen Interaktionen zwischen Fettgewebe, den Auswirkungen des Insulins und der Glukosehomöostase aus Überlebensnotwendigkeit in Zeiten der Nahrungsknappheit („thrifty genotype Hypothese“) entwickelt. In den heutigen Zeiten des Überflusses in der westlichen Gesellschaft jedoch hat die Adipositas mit ihren Begleiterkrankungen epidemische Ausmaße angenommen.

Die finanziellen und personellen Herausforderungen für das Gesundheitswesen und das Leiden der Betroffenen sind immens und verlangen nach schnellen und effektiven Lösungen.

Obwohl die Suche nach medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten intensiv betrieben wird, gibt es gegenwärtig zwar vielversprechende Ansätze, aber noch keine Lösungen. Angesichts der epidemischen Ausbreitung des Problems sollten die Forschungen nach medikamentösen Behandlungen mit allem Nachdruck betrieben werden. Als Grundlage jedweder Adipositastherapie oder

Lebensstilveränderung können die Leitlinien der Deutschen Adipositasgesellschaft dienen (88). Interventionen wie Gewichtsverlust gekoppelt mit Bewegung scheinen zur Zeit die effektivsten Behandlungsstrategien für das metabolische Syndrom zu sein.

Das beweisen nicht nur Després (49), sondern auch Willet et al (187) in ihrer Auswertung der Nurses Health Study. Ganz offenkundig aber sind die Erkenntnisse, die wir aus den jüngsten Interventionsstudien, der Finnish Diabetes Prevention Group unter Tuomiletho (177) und den Ergebnissen des Diabetes Prevention Trial (50), die 2002 veröffentlicht wurden, haben. Hier waren die Lebensstilveränderungen den medikamentösen Interventionen überlegen. Wie die vorliegende Studie ebenfalls zeigt, ist es möglich, durch Lebensstilveränderungen einen verbesserten Gesundheitszustand herbeizuführen und die Risikofaktoren für den Typ 2 Diabetes wie Insulinresistenz, BMI, Bauchumfang und viszerales Fett zu verringern.

6 Literaturverzeichnis

1. Allied Dunbar National Fitness Survey. A report on activity patterns and fitness levels. 1992. London, Sports Council and Health Education Authority.
   Ref Type: Report

2. General household survey. HMSO. 1994. London, Office of Population Censuses and Surveys.
   Ref Type: Report

3. Social trends 24. HMSO. 1994. London, Central Statistical Office.
   Ref Type: Report

4. Dia-besity overtakes America. Saturday Evening Post. 1-7-2001.
   Ref Type: Electronic Citation

5. Obesity Rate is Up Sharply Across Nation More Than Half are Overweight. Richmond Times - Dispatch. 13-9-2001.
   Ref Type: Electronic Citation

6. Abate, N., A. Garg, R. M. Peshock, J. Stray-Gundersen, and S. M. Grundy. Relationship of generalized and regional adiposity to insulin sensitivity in men. *J Clin Invest* 96: 88-98, 1995.

7. American Diabetes Association. Screening for Diabetes. Diabetes Care 21((Suppl. 1)). 2000. 1998.
   Ref Type: Electronic Citation

8. American Diabetes Association. American Diabetes Association's Statement Regarding the IMPACT Legislation. www.diabetes.org . 30-7-2002. 1-8-2002.
   Ref Type: Electronic Citation

9. Andres, R. and G. Cadar. The quantitavely minor role of carbohydrate in oxidative metabolism by skeletal muscle in intact man in the basal state. *J.Clin.Invest.* 35: 671-682, 1956.

10. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Therapie der Adipositas. Leitlinien der Deutschen Adipositas Gesellschaft . 1998. 2002.
Ref Type: Electronic Citation

11. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Adipositas im Kindes- und Jugendalter. AWMF online. 2001. 2001.
Ref Type: Electronic Citation

12. Austin, M. A., M.-C. King, K. M. Vranizan, and R. M. Krauss. Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. *JAMA* 82: 506, 1990.

13. Balkau, B., M. A. Charles, and European Group for the Study of Insulin Resistance. Comment on the provisional report from the WHO consultation. *Diabet.Med.* 16: 442-443, 1999.

14. Baltzan, M., R. Andres, G. Cadar, and K. L. Zierler. Heterogeneity of forearm metabolism with special reference to free fatty acids. *J.Clin.Invest.* 41: 116-125, 1962.

15. Basdevant, A. Obesity: Epidemiology and public health. *Ann.Endocrinol.(Paris)* 61 Suppl 6: 6-11, 2000.

16. Bergmann, K. E., R. Menzel, G. B. M. Mensink, and H. Stolzenberg. Verbreitung von Übergewicht in der erwachsenen Bevölkerung in der Bundesrepublik Deutschland. *Akt Ernährung* 14: 205, 1989.

17. Björntorp, P. Regional Fat Distribution: Implications for Type II Diabetes. *Int.J.Obes.Relat.Metab.Disord.* 16: S19-S27, 1992.

18. Björntorp, P. Abdominal obesity and the metabolic syndrome (review). *Ann Med* 24: 465-468, 1994.

19. Bloomgarden, Z. Diabetes and obesity. *Diabetes Care* 23: 118-124, 2001.

20. Boesch, C., J. Decombaz, J. Slotboom, and R. Kreis. Observation of intramyocellular lipids by means of 1H magnetic resonance spectroscopy. *Proc.Nutr.Soc.* 58: 841-850, 1999.

21. Boesch, C., J. Slotboom, H. Hoppeler, and R. Kreis. In vivo determination of intra-myocellular lipids in human muscle by means of localized 1H-MR-spectroscopy. *Magn Reson.Med.* 37: 484-493, 1997.

22. Bogardus, C. Agonist: the case for insulin resistance as a necessary and sufficient cause of type II diabetes mellitus. *J.Lab.Clin.Med.* 125: 556-558, 1995.

23. Bogardus, C., S. Lillioja, D. M. Mott, G. M. Reaven, A. Kashiwagi, and J. E. Foley. Relationship between obesity and maximal insulin-stimulated glucose uptake in vivo and in vitro in Pima Indians. *J Clin Invest* 73: 800-805, 1984.

24. Bolinder, J., L. Kager, J. Ostman, and P. Arner. Differences at the receptor and postreceptor levels between human omental and subcutaneous adipose tissue in the action of insulin on lipolysis. *Diabetes* 32: 117-123, 1983.

25. Bonadonna, R. C., S. Del Prato, M. P. Saccomani, E. Bonora, G. Gulli, E. Ferrannini, D. Bier, C. Cobelli, and R. A. DeFronzo. Transmembrane glucose transport in skeletal muscle of patients with non-insulin-dependent diabetes. *J.Clin.Invest.* 92: 486-494, 1993.

26. Bonora, E., S. Kiechl, J. Willeit, F. Oberhollenzer, G. Egger, G. Targher, M. Alberiche, R. C. Bonadonna, and M. Muggeo. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study. *Diabetes* 47: 1643-1649, 1998.

27. Bonora, E., G. Targher, M. B. Zenere, F. Saggiani, M. P. Alberiche, P. Branzi, and M. Muggeo. Obesity worsens cardiovascular risk profiles independently of hyperinsulinaemia. *J Intern.Med* 241: 463-470, 1997.

28. Bosello, O. and M. Zamboni. Visceral obesity and the metabolic syndrome. *Obesity Reviews* 1: 47-56, 2000.

29. Bouchard, C., A. Tremblay, J. P. Després, A. Nadeau, P. J. Lupien, G. Theriault, and et al. The response to long-term overfeeding in identical twins. *New Eng J Med* 322: 1477-1482, 1990.

30. Bower, H. Guidelines tackle tidal wave of obesity. *BMJ* 313: 1225-1225, 1996.

31. Brechtel, K., A. M. Niess, J. Machann, K. Rett, F. Schick, C. D. Claussen, H. H. Dickhuth, H. U. Haering, and S. Jacob. Utilisation of intramyocellular lipids (IMCLs) during exercise as assessed by proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS). *Horm.Metab Res.* 33: 63-66, 2001.

32. Brownlee, M., A. Cerami, and H. Vlassara. Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *N Engl J Med* 318: 1315-1321, 1988.

33. Budohoski, L., J. Gorski, K. Nazar, H. Kaciuba-Uscilko, and R. L. Terjung. Triacylglycerol synthesis in the different skeletal muscle fiber sections of the rat. *Am.J.Physiol.(Endocrinol.Metab.34)* 271: E574-E581, 1996.

34. Bundesgesundheitsamt. Die Gesundheit der Deutschen. SozEp Heft 4. 1994.
Ref Type: Journal (Full)

35. Bundesministerium für Gesundheit. Ernährungsabhängige Krankheiten und ihre Kosten. Baden Baden, Nomos-Verlagsges. 1993.

36. Byberg, L., A. Siegbahn, L. Berglund, P. McKeigue, R. Reneland, and H. Lithell. Plasminogen-activator inhibitor-1activity is independently related to both insulin sensitivity and serum triglycerides in 70-year-old men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 18: 258-264, 1998.

37. Campbell, P. J., M. G. Carlson, and N. Nurjhan. Fat metabolism in human obesity. *Am.J.Physiol.* 266: E600-E605, 1994.

38. Center for Disease Control MMWR Weekly. Prevalence of diagnosed diabetes among American Indians/Alaskan Natives--United States, 1996. Superintendent of Documents, US Government Printing Office. 11-10-1998. 1.
Ref Type: Electronic Citation

39. Colditz, G. A., W. C. Willett, A. Rotnitzky, and J. E. Manson. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women [see comments]. *Ann.Intern.Med.* 122: 481-486, 1995.

40. Costet, P., C. Legendre, J. Moré, A. Edgar, P. Galtier, and T. Pineau. Peroxisome proliferator-activated receptor α–isoform deficiency leads to progressive dyslipidemia with sexually dimorphic obesity and steatosis. *JBC* 45: 29577-29585, 1998.

41. Davieson, K. K. and Birch, L. L. Weight status, parent reaction, and self-concept in 5-year-old girls. Pediatrics 107(1), 46-53. 2001.

42. De Fronzo, R. A. Banting Lecture: the triumvirate: beta cell, muscle, liver: a collusion responsible for NIDDM. *Diabetes* 37: 667-687, 1988.

43. De Fronzo, R. A. and E. Ferrannini. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 14: 173-194, 1991.

44. DeFronzo, R. A., J. D. Tobin, and R. Andres. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am.J.Physiol.* 237: E214-23, 1979.

45. Deheeger, M., M. F. Rolland-Cachera, and A. M. Fontvieille. Physical activity and body composition in 10-year-old French children: linkages with nutritional intake? *Int.J Obes.Relat Metab Disord.* 21: 372-379, 1997.

46. DelPrato, S., G. Enzi, S. Vigili de Kreutzenberg, and et al. Insulin regulation of glucose and lipid metabolism in massive obesity. *Diabetologia* 33: 228-236, 1990.

47. Department of Health and Human Services. Healthy People 2010 - Leading Health Indicators. Office of Disease Prevention and Health Promotion. 2000. 1.
Ref Type: Electronic Citation

48. Descovich, G. C., B. Benassi, V. Cancelli, S. D'Addato, G. De Simone, and A. Dormi. An epidemic view of the plurimetabolic syndrome. In Crepaleli, G., A. Tiengo, and E. Manzato, eds. Diabetes, Obesity and Hyperlipidemias. V. The plurimetabolic syndrome. Amsterdam, Elsevier Science. 1993, 31-39.

49. Després, J. P. Visceral obesity, insulin resistance, and dyslipidemia: contribution of endurance exercise training to the treatment of the plurimetabolic syndrome. *Exerc Sport Sci Rev* 25: 271-300, 1997.

50. Després, J. P., A. Pascot, and I. Lemieux. [Risk factors associated with obesity: a metabolic perspective]. *Ann.Endocrinol.(Paris)* 61 Suppl 6: 31-38, 2000.

51. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of Type 2 Diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 346: 393-403, 2002.

52. Diamond, J. M. Diabetes running wild. *Nature* 357: 362-362, 1992.

53. Dietz, W. H. and S. L. Gortmaker. Do we fatten our children at the television set? Obesity and television viewing in children and adolescents. *Pediatrics* 75: 807-812, 1985.

54. Dowda, M., B. E. Ainsworth, C. L. Addy, R. Saunders, and W. Riner. Environmental influences, physical activity, and weight status. *Arch.Pediatr.Adolesc.Med* 155: 711-717, 2001.

55. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults Adult Treatment Panel III. High Blood Pressure: Detection, Evaluation, Treatment, Final Report. National Cholesterol Education Program. NIH Publication No. 02-5215. 2002. National Heart,

Lung, and Blood Institute.
Ref Type: Report

56. Falholt, K., I. Jensen, S. Lindkaer Jensen, H. Mortensen, A. Volund, L. G. Heding, P. Noerskov Petersen, and W. Falholt. Carbohydrate and lipid metabolism of skeletal muscle in type 2 diabetic patients. *Diabet.Med.* 5: 27-31, 1988.

57. Ferrannini, E. and S. Camastra. Relationship between impaired glucose tolerance, non-insulin-dependent diabetes mellitus and obesity. *Eur.J.Clin.Invest* 28 Suppl 2: 3-6, 1998.

58. Ferrannini, E. and A. Mari. How to measure insulin sensitivity. *J Hypertens* 16: 895-906, 1998.

59. Ferrannini, E., A. Natali, B. Capaldo, M. Lehtovirta, S. Jacob, and H. Yki-Jarvinen. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and blood pressure: role of age and obesity. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Hypertension* 30: 1144-1149, 1997.

60. Filipiak, H., Schneller, H., and Döring, A. et al. Monica-Projekt Augsburg. GSF Bericht. 1993. GSF-Forschungszentrum.
Ref Type: Report

61. Filozof, C. and C. Gonzales. Predictors of weight gain: the biological-behavioral debate. *Obesity Reviews* 1: 21-26, 2000.

62. Fitzgerald, S. J., A. M. Kriska, M. A. Pereira, and M. P. de Courten. Associations among physical activity, television watching, and obesity in adult Pima Indians. *Med Sci Sports Exerc.* 29: 910-915, 1997.

63. Fox, K. Obesity: adaptation failure in a technological world. http//aso.org.uk/aaps/briefings . 17-7-2001.
Ref Type: Electronic Citation

64. Garvey, W. T. and K. L. Hermayer. Clinical implications of the insulin resistance syndrome. *Clin.Cornerstone.* 1: 13-28, 1998.

65. Gerstein, H. C. and S. Yusuf. Dysglycemia and risk of cardiovascular disease. *Lancet* 347: 949-950, 1996.

66. Goodpaster, B. H., J. He, S. C. Watkins, and D. E. Kelley. Skeletal muscle lipid content and insulin resistance: Evidence for a paradox in endurance-trained athletes. *J Clin.Endocrinol.Metab* 86: 5755-5761, 2001.

67. Goodpaster, B. H., F. L. Thaete, J. A. Simoneau, and D. E. Kelley. Subcutaneous abdominal fat and thigh muscle composition predict insulin sensitivity independently of visceral fat. *Diabetes* 46: 1579-1585, 1997.

68. Gortmaker, S. L., A. Must, A. M. Sobol, K. Peterson, G. A. Colditz, and W. H. Dietz. Television viewing as a cause of increasing obesity among children in the United States, 1986-1990. *Arch.Pediatr.Adolesc.Med* 150: 356-362, 1996.

69. Gotzsche, O., A. Darwish, L. P. Hansen, and K. E. Sorensen. Incipient cardiomyopathy in young insulin-dependent patients: a seven-year prospective Doppler echocardiographic study. *Diabet.Med.* 13: 834-840, 1996.

70. Grassi, G., B. M. Cattaneo, G. Seravalle, M. Colombo, F. Cavagnini, and G. Mancia. Obesity and the sympathetic nervous system. *Blood Press Suppl* 1: 43-46, 1996.

71. Grassi, G., G. Seravalle, B. M. Cattaneo, G. B. Bolla, A. Lanfranchi, M. Colombo, C. Giannattasio, A. Brunani, F. Cavagnini, and G. Mancia. Sympathetic activation in obese normotensive subjects. *Hypertension* 25: 560-563, 1995.

72. Gray, R. S., R. R. Fabsitz, L. D. Cowan, E. T. Lee, B. V. Howard, and P. J. Savage. Risk factors clustering in the insulin resistance syndrome: The Strong Heart Study. *Am J Epidemiol* 148: 869-878, 1998.

73. Groop, L., A. Ekstrand, C. Forsblom, E. Widen, P. H. Groop, A. M. Teppo, and J. Eriksson. Insulin resistance, hypertension and

microalbuminuria in patients with type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 36: 642-647, 1993.

74. Grundy, S., I. J. Benjamin, G. L. Burke, A. Chait, R. H. Eckel, B. V. Howard, W. Mitch, S. C. Smith, and J. R. Sowers. Diabetes and cardiovascular disease. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 100: 1134-1146, 1999.

75. Grundy, S. M. Hypertriglyceridemia, insulin resistance, and the metabolic syndrome. *Am.J.Cardiol.* 83: 25F-29F, 1999.

76. Grundy, S. M. Metabolic complications of obesity. *Endocrine.* 13: 155-165, 2000.

77. Guillaume, M., L. Lapidus, P. Bjorntorp, and A. Lambert. Physical activity, obesity, and cardiovascular risk factors in children. The Belgian Luxembourg Child Study II. *Obes.Res.* 5: 549-556, 1997.

78. Hadden, W. C. and M. I. Harris. Prevalence of diagnosed diabetes, undiagnosed diabetes, and impaired glucose tolerance in adults 20-74 years of age. *Vital Health Stat.11* 1-55, 1987.

79. Haffner, S. M., P. Karhapaa, L. Mykkanen, and M. Laakso. Insulin resistance, body fat distribution, and sex hormones in men. *Diabetes* 43: 212-219, 1994.

80. Haffner, S. M., Stern, M. P., Mitchell, H. P., and Hazuda & J.K.Patterson. Incidence of type 2 diabetes in Mexican-Americans predicted by fasting insulin and glucose levels, obesity, and body-fat distribution. Diabetes 39, 283-288. 1990.

81. Hammes, H.-P. and M. Brownlee. Advanced glycation end products and pathogenesis of diabetic complications. In LeRoith, D., S. I. Taylor, and J. M. Olefsky, Eds. Diabetes Mellitus: A Fundamental and Clinical Text. Philadelphia, Pa, Lippincott-Raven Publishers. 1996, 810-815.

82. Han T.S., van Leer E.M., J. C. Seidell, and M. E. Lean. Waist circumference as a measure for indication weight management. *BMJ* 311: 1401-1405, 995.

83. Hanefeld, M. and W. Leonhardt. Das Metabolische Syndrom. *Dt.Gesundh.-Wesen* 36: 545-551, 1981.

84. Hangaishi, M., J. Taguchi, Y. Ikari, M. Umezu, T. Watanabe, T. Miyata, K. Kurokawa, T. Kimura, and M. Ohno. Advanced glycation end products enhanced the aggregation of human platelets in vitro. *Circulation* 96: I-665, 1997.

85. Harris, M. I. Diabetes in America: epidemiology and scope of the problem. *Diabetes Care* 21 Suppl 3: C11-C14, 1998.

86. Harris, M. I. and R. C. Eastman. Early detection of undiagnosed diabetes mellitus: a US perspective. *Diabetes Metab Res Rev.* 16: 230-236, 2000.

87. Harris, M. I., R. Klein, T. A. Welborn, and M. W. Knuiman. Onset of NIDDM occurs at least 4-7 yr before clinical diagnosis. *Diabetes Care* 15: 815-819, 1992.

88. Hauner, H., Hamman, A., Husemann, B., Liebermeister, H., Wabitsch, J., Westenhöfer, J., Wiegand-Glebinski, W., Wirth, A., and Wolfram, G. Prävention und Therapie der Adipositas, Evidenzbasierte Leitlinie - Adipositas. www.adipositas-gesellschaft.de . 2002.
Ref Type: Electronic Citation

89. Hickner, R. C., S. B. Racette, E. F. Binder, J. S. Fisher, and W. M. Kohrt. Suppression of whole body and regional lipolysis by insulin: Effects of obesity and exercise. *J Clin.Endocrinol.Metab* 84: 3886-3895, 1999.

90. Hoffstedt, J., P. Arner, G. Hellers, and F. Lonnqivst. Variation in adrenergic regulation of lipolysis between omental and subcutaneous adipocytes from obese and non-obese men. *J Lipid Res* 38: 795-804, 1997.

91. Hofmeister, H., G. B. M. Mensink, and H. Stolzenberg. National trends in risk factors for cardiovascular disease in Germany. Prevent Med 23 (1994) 197. *Prevent Med* 23: 197, 1994.

92. Hopkins, P. N., S. C. Hunt, L. L. Wu, G. H. Williams, and R. R. Williams. Hypertension, dyslipidemia, and insulin resistance: links in a chain or spokes on a wheel? *Curr Opin Lipidol.* 7: 241-253, 1996.

93. Hu, E., P. Tontonoz, and B. M. Spiegelman. Transdifferentiation of myoblasts by the adipogenic transcriptionfactors PPARγ and C/EBPα. *Proc.Natl.Acad.Sci.U S A* 92: 9856-9860, 1995.

94. Imperatore, G., C. Iovine, A. A. Rivellese, and O. Vaccaro. Plasma fibrinogen: a new factor of the metabolic syndrome: a population-based study. *Diabetes Care* 21: 649-654, 1998.

95. Isomaa, B., P. Almgren, T. Tuomi, B. Forsén, K. Lahti, M. Nissén, M. R. Taskinen, and L. Groop. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 24: 683-687, 2001.

96. Jackson, A. S., M. L. Pollock, J. E. Graves, and M. T. Mahar. Reliability and validity of bioelectric impedance in determining body composition. *J Appl Physiol.* 64: 529-534, 1988.

97. Jacob, S. Intramyozelluläre Lipide und ihre Bedeutung für die Insulinresistenz. Untersuchungen zur Bedeutung und Regulation der muskulären Lipide in der Pathogenese der Insulinresistenz bei Nachkommen von Typ 2 Diabetikern. 1999. Medizinische Fakultät der Eberhard-Karls-Universität, Tübingen.
Ref Type: Thesis/Dissertation

98. Jacob, S., B. Hauer, R. Becker, S. Artzner, P. Grauer, K. Loblein, M. Nielsen, W. Renn, K. Rett, H. G. Wahl, M. Stumvoll, and H. U. Häring. Lipolysis in skeletal muscle is rapidly regulated by low physiological doses of insulin. *Diabetologia* 42: 1171-1174, 1999.

99. Jacob, S., J. Machann, K. Rett, K. Brechtel, A. Volk, W. Renn, E. Maerker, S. Matthaei, F. Schick, C. D. Claussen, and H. U. Häring.

Association of increased intramyocellular lipid content with insulin resistance in lean nondiabetic offspring of type 2 diabetic subjects. *Diabetes* 48: 1113-1119, 1999.

100. Jacob, S., K. Rett, M. Wicklmayr, B. Agrawal, H. J. Augustin, and G. J. Dietze. Differential effect of chronic treatment with two beta-blocking agents on insulin sensitivity: the carvedilol-metoprolol study [published erratum appears in J Hypertens 1996 Nov;14(11):1382]. *J.Hypertens.* 14: 489-494, 1996.

101. Josefson, D. US launches plan to tackle childhood obesity. *BMJ* 321: 1432, 2000.

102. Kaplan, N. M. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch.Intern.Med.* 149: 1514-1520, 1989.

103. Kaseta, J., D. Skafar, J. L. Ram, S. Jacober, and J. R. Sowers. Cardiovascular disease in the diabetic woman. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 84: 1835-1838, 1999.

104. Katsuki, A., Y. Sumida, E. C. Gabazza, S. Murashima, M. Furuta, R. Araki-Sasaki, Y. Hori, Y. Yano, and Y. Adachi. Homeostasis model assessment is a reliable indicator of insulin resistance during follow-up of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 24: 362-365, 2001.

105. Keaney, J. F. and J. Loscalzo. Diabetes, Oxidative Stress, and Platelet Activation. *Circulation* 99: 189-191, 1999.

106. Kelley, D. E., B. Goodpaster, R. R. Wing, and J. A. Simoneau. Skeletal muscle fatty acid metabolism in association with insulin resistance, obesity, and weight loss. *Am J Physiol* 277: E1130-E1141, 1999.

107. Kelley, D. E. and L. J. Mandarino. Fuel selection in human skeletal muscle in insulin resistance: a reexamination. *Diabetes* 49: 677-683, 2000.

108. Kelley, D. E., M. A. Mintun, S. C. Watkins, J. A. Simoneau, F. Jadali, A. Fredrickson, J. Beattie, and R. Thériault. The Effect of non-insulin-dependent diabetes mellitus and obesity on glucose transport and phosphorylation in skeletal muscle. *J Clin Invest* 97: 2705-2713, 1996.

109. Kelley, D. E., J. Reilly, T. Veneman, and L. J. Mandarino. Effect of insulin on skeletal muscle glucose storage, oxidation, and glycolysis in humans. *Am J Physiol* 258: E923-E929, 2002.

110. Kelley, D. E., F. L. Thaete, F. Troost, T. Huwe, and B. H. Goodpaster. Subdivisions of subcutaneous abdominal adipose tissue and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 278: E941-E948, 2000.

111. Kliewer, S., B. Forman, B. Blumberg, E. Ong, U. Borgmeyer, D. Mangelsdorf, K. Uwesomo, and R. Evans. Differential expression and activation of a family of peroxisome proliferator activated receptor. *Proc.Natl.Acad.Sci.U S A* 91: 7355-7359, 1994.

112. Knoblauch, H., A. Busjahn, B. Müller-Myhsok, H.-D. Faulhaber, H. Schuster, R. Uhlmann, and F. C. Luft. Peroxisome proliferator-activated receptor γ–gene locus is related to body mass index and lipid values in healthy nonobese subjects. *Thromb Vasc Biol.* 19: 2940-2944, 1999.

113. Koyama, K., G. Chen, Y. Lee, and R. H. Unger. Tissue triglycerides, insulin resistance, and insulin production: implications for hyperinsulinemia of obesity. *Am.J.Physiol.* 273: E708-13, 1997.

114. Krssak, M., P. K. Falk, A. Dresner, L. DiPietro, S. M. Vogel, D. L. Rothman, M. Roden, and G. I. Shulman. Intramyocellular lipid concentrations are correlated with insulin sensitivity in humans: a 1H NMR spectroscopy study. *Diabetologia* 42: 113-116, 1999.

115. Kylin, E. Studien über das Hypertonie-Hyperglykämie-Hyperurikämiesyndrom. *Zentralblatt für Innere Medizin* 44: 105-127, 1923.

116. Lean, M. E. J., T. S. Han, and C. E. Morrison. Waist circumference as a measure for indication for weight management. *BMJ* 311: 158-161, 1995.

117. Lillioja, S., Mott, D. M., and Spraul, M. et al. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin-dependent-diabetes mellitus. N Engl J Med 329, 1988-1992. 1993.

118. Lonnqivst, F., A. Thorne, V. Large, and P. Arner. Sex differences in visceral fat lipolysis and metabolic complications of obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 17: 1472-1480, 1997.

119. Lonnroth, P. Microdialysis in adipose tissue and skeletal muscle. *Horm.Metab.Res.* 29: 344-346, 1997.

120. Loskutoff, D. J. and F. Samad. The adipocyte and hemostatic balance in obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 18: 1-6, 1997.

121. Lukaski, H. C. Methods for the assessment of body composition: traditional and new. *Am J Clin Nutr* 46: 537-556, 1987.

122. Mahgoub, M. A. and A. S. Abd-Elfattah. Diabetes mellitus and cardiac function. *Mol Cell Biochem.* 180: 59-64, 1998.

123. Malenfant, P., A. Tremblay, E. E. Doucet, P. Imbeault, J. A. Simoneau, and D. R. Joanisse. Elevated intramyocellular lipid concentration in obese subjects is not reduced after diet and exercise training. *Am.J Physiol Endocrinol.Metab* 280: E632-E639, 2001.

124. Manson, J. E., W. C. Willett, M. J. Stampfer, G. A. Colditz, D. J. Hunter, S. E. Hankinson, C. H. Hennekens, and F. E. Speizer. Body weight and mortality among women. *N.Engl.J Med.* 333: 677-685, 1995.

125. Marshall, J. A., D. H. Bessesen, and R. F. Hamman. High saturated fat and low starch and fibre are associated with hyperinsulinaemia in a non-diabetic population: the San Luis Valley Diabetes Study. *Diabetologia* 40: 430-438, 1997.

126. Martin, B. C., J. H. Warram, A. S. Krolewski, R. N. Bergman, J. S. Soeldner, and C. R. Kahn. Role of glucose and insulin resistance in

development of type 2 diabetes mellitus: results of a 25-year follow-up study [see comments]. *Lancet* 340: 925-929, 1992.

127. Matthaei, S., M. Stumvoll, M. Kellerer, and H. U. Häring. Pathophysiology and pharmacological treatment of insulin resistance. *Endocrine Reviews* 21: 585-618, 2000.

128. Matthews, D. R., J. P. Hosker, A. S. Rudenski, B. A. Naylor, D. F. Treacher, and R. C. Turner. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28: 412-419, 1985.

129. Mayer Davis, E. J., J. H. Monaco, H. M. Hoen, S. Carmichael, M. Z. Vitolins, M. J. Rewers, S. M. Haffner, M. F. Ayad, R. N. Bergman, and A. J. Karter. Dietary fat and insulin sensitivity in a triethnic population: the role of obesity. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) [see comments]. *Am.J.Clin.Nutr.* 65: 79-87, 1997.

130. Moss, S. E., R. Klein, B. E. Klein, and S. M. Meuer. The association of glycemia and cause-specific mortality in a diabetic population. *Arch.Intern.Med.* 154: 2473-2479, 1994.

131. Mykkänen, L., D. J. Zaccaro, L. E. Wagenknecht, D. J. Robbins, and S. M. Haffner. Mikroalbuminuria is associated with insulin resistance in nondiabetic subjects: the Insulin Resistance Atherosclerosis study. *Diabetes* 47: 793-800, 2002.

132. National Diabetes Data Group. Diabetes in America - 2nd edition. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases NIH Publication No. 95-1468. 1995. National Institutes of Health.
Ref Type: Electronic Citation

133. National Institutes of Health. First Federal Obesity Clinical Guidelines Press Release. National Heart, Lung, and Blood Institute . 17-6-1998. 1.
Ref Type: Electronic Citation

134. Neel, J. V. Diabetes mellitus a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"? *Bull World Health Organ 1999* 77: 694-703, 1999.

135. Nelson, R. G., D. J. Pettitt, H. R. Baird, M. A. Charles, Q. Z. Liu, P. H. Bennet, and W. C. Knowler. Pre-diabetic blood pressure predicts urinary albumin excretion after the onset of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in Pima Indians. *Diabetologia* 36: 998-1001, 1993.

136. NIDDK Weight-control Information Network. Statistics Related to Overweight and Obesity. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases . 2000.
Ref Type: Electronic Citation

137. Nuutila, P., M. J. Knuuti, M. Raitakari, U. Ruotsalainen, M. Teras, L. M. Voipio Pulkki, M. Haaparanta, O. Solin, U. Wegelius, and H. Yki Jarvinen. Effect of antilipolysis on heart and skeletal muscle glucose uptake in overnight fasted humans. *Am J Physiol* 267: E941-E946, 1994.

138. Pagliassotti, M. J., D. Pan, P. Prach, T. Koppenhafer, L. Storlien, and J. O. Hill. Tissue oxidative capacity, fuel stores and skeletal muscle fatty acid composition in obesity-prone and obesity-resistant rats. *Obes.Res.* 3: 459-464, 1995.

139. Pan, D. A., S. Lillioja, A. D. Kriketos, M. R. Milner, L. A. Baur, C. Bogardus, A. B. Jenkins, and L. H. Storlien. Skeletal muscle triglyceride levels are inversely related to insulin action. *Diabetes* 46: 983-988, 1997.

140. Pascot, A., J. P. Després, I. Lemieux, N. Alméras, J. Bergeron, A. Nadeau, D. Prud'homme, A. Tremblay, and S. Lemieux. Deterioration of the metabolic risk profile in women. *Diabetes Care* 24: 902-908, 2001.

141. Perseghin, G., K. F. Petersen, M. Roden, G. Cline, K. Gerow, D. L. Rothman, and G. I. Shulman. Increased glucose transport /phosphorylation and muscle glycogen synthesis after exercise training in insulin resistant subjects. *N Engl J Med* 335: 1357-1362, 1996.

142. Perseghin, G., P. Scifo, F. De Cobelli, E. Pagliato, A. Battezzati, C. Arcelloni, A. Vanzulli, G. Testolin, G. Pozza, A. Del Maschio, and L. Luzi. Intramyocellular triglyceride content is a determinant of in vivo insulin resistance in humans: a 1H-13C nuclear magnetic resonance spectroscopy assessment in offspring of type 2 diabetic parents. *Diabetes* 48: 1600-1606, 1999.

143. Phillips, D. I., S. Caddy, V. Ilic, B. A. Fielding, K. N. Frayn, A. C. Borthwick, and R. Taylor. Intramuscular triglyceride and muscle insulin sensitivity: evidence for a relationship in nondiabetic subjects. *Metabolism* 45: 947-950, 1996.

144. Pouliot M., J. P. Després, A. Nadeau, and et al. Associations between regional body fat distribution, fasting plasma free fatty acid levels and glucose tolerance in premenopausal women. *Int J Obes* 14: 293-302, 1990.

145. Prentice, A. M. and S. A. Jebb. Obesity in Britain: gluttony or sloth? *BMJ* 311: 437-439, 1995.

146. Press Release WHO/63. Global Burden of Diabetes. WHO/OMS,1998 . 14-9-1998. 1.
Ref Type: Electronic Citation

147. Pyörälä, K., M. Laakso, and M. Usitupa. Diabetes and atherosclerosis. *Diabetes/Metabolism Reviews* 3: 463-524, 1987.

148. Randle, P. J., Garland, P. B., Hales, C. N., and Newsholme, E. A. The glucose fatty-acid cycle: its role in insulin sensitivity and metabolic disturbances of diabetes mellitus. Lancet , 785-789. 1963.

149. Reaven, G. M. Study of the relationship between glucose and insulin responses to an oral glucose load in man. *Diabetes* 17: 560-569, 1968.

150. Reaven, G. M. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37: 1595-1607, 1988.

151. Reaven, G. M. Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition. *Annu.Rev.Med.* 44: 121-131, 1993.

152. Reaven, G. M. Insulin resistance and its consequences: non-insulin-dependent diabetes mellitus and coronary heart disease. In LeRoith, D., S. I. Taylor, and J. M. Olefsky, Eds. Diabetes mellitus: A Fundamental

and Clinical Text. Philadelphia, Pa., Lippincott-Raven Publishers. 1996, 509-519.

153. Reaven, G. M. Insulin resistance: a chicken who has come home to roost. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 892: 45-57, 1999.

154. Reaven, G. M., Brand, R. J., Chen, Y. D., Mathur, A. K., and Goldfine, L. Insulin resistance and insulin secretion are determinants of oral glucose tolerance in normal individuals. Diabetes 42, 1324-1332. 1993.

155. Ristow, M., D. Müller-Wieland, A. Pfeiffer, W. Krone, and C. R. Kahn. Obesity associated with a mutation in a genetic regulator of adipocyte differentiation. *N Engl J Med* 339: 953-959, 1998.

156. Roper, N. A., R. W. Bilous, W. F. Kelly, N. C. Unwin, and V. M. Connolly. Excess mortality in a population with diabetes and the impact of material deprivation: longitudinal, population based study. *BMJ* 322: 1389-1393, 2001.

157. Rothman, D. L., I. Magnusson, G. Cline, R. Gerard, C. R. Kahn, R. G. Shulman, and G. I. Shulman. Decreased muscle glucose transport/phosphorylation is an early defect in the pathogenesis of NIDDM. *Proc Natl Acad Sci U S A* 92: 983-987, 1995.

158. Rothman, D. L., R. G. Shulman, and G. I. Shulman. ^{31}P nuclear magnetic resonance measurements of muscle glucose-6-phosphate: evidence for reduced insulin dependent muscle glucose transport/phosphorylation activity in NIDDM. *J Clin Invest* 89: 1069-1075, 1992.

159. Rowe, J. W., K. L. Minaker, J. A. Pallota, and J. S. Flier. Characterization of the insulin resistance of aging. *J.Clin.Invest.* 71: 1581-1587, 1983.

160. Salonen, J. T., T. A. Lakka, H. M. Lakka, V. P. Valkonen, S. A. Everson, and G. A. Kaplan. Hyperinsulinemia is associated with the incidence of hypertension and dyslipidemia in middle-aged men. *Diabetes.* 47: 270-275, 1998.

161. Scherrer, U., D. Randin, L. Tappy, P. Vollenweider, E. Jequier, and P. Nicod. Body fat and sympathetic nerve activity in healthy subjects. *Circulation* 89: 2634-2640, 1995.

162. Shulman, G. I., D. L. Rothman, T. Jue, P. Stein, R. A. De Fronzo, and R. G. Shulman. Quantitation of muscle glykogen synthesis in normal subjects and subjects with NIDDM by ^{13}C NMR spectroscopy. *N Engl J Med* 322: 223-228, 1990.

163. Simoneau, J. A., S. R. Colberg, F. L. Thaete, and D. E. Kelley. Skeletal muscle glycolytic and oxidative enzyme capacities are determinants of insulin sensitivity and muscle composition in obese women. *FASEB J.* 9: 273-278, 1995.

164. Sowers, J. R. Insulin resistance and hypertension. *Mol Cell Endocrinol* C87-C89, 1990.

165. Sowers, J. R. and M. Epstein. Diabetes mellitus and associated hypertension, vascular disease, and nephropathy. *Hypertension* 26: 869-879, 1995.

166. Sowers, J. R. and M. A. Lester. Diabetes and cardiovascular disease. *Diabetes Care* 22 Suppl 3: C14-C20, 1999.

167. Spector, K. S. Diabetic cardiomyopathy. *Clin Cardiol.* 21: 885-887, 1998.

168. Stamler, J., R. Stamler, J. D. Neaton, and et al. Low risk-factor profile and long-term cardiovascular and noncardiovascular mortality and life expectancy: findings for 5 large cohorts of young adults and middle-aged men and women. *JAMA* 282: 2018, 1999.

169. Stampfer, M. J., F. B. Hu, J. E. Manson, E. B. Rimm, and W. C. Willett. Primary prevention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle. *N Engl J Med* 343: 16-22, 2000.

170. Stumvoll, M. and S. Jacob. Multiple sites of insulin resistance: muscle, liver and adipose tissue. *Exp.Clin Endocrinol Diabetes* 107: 107-110, 1999.

171. Stunkard, A. J., J. R. Harris, N. L. Pedersen, and G. E. McClearn. The body mass index of twins who have been reared apart. *New Eng J Med* 322: 1483-1487, 1990.

172. Swislocki, A. L., B. B. Hoffman, and G. M. Reaven. Insulin resistance, glucose intolerance and hyperinsulinemia in patients with hypertension. *Am.J.Hypertens.* 2: 419-423, 1989.

173. Takami, R., N. Takeda, M. Hayashi, A. Sasaki, S. Kawachi, K. Yoshino, K. Takami, K. Nakashima, A. Akai, N. Yamakita, and K. Yasuda. Body fatness and fat distribution as early predictors of metabolic abnormalities and early carotid atherosclerosis. *Diabetes Care* 24: 1248-1252, 2001.

174. Tancredi, R. G., G. R. Dagenais, and K. L. Zierler. Free fatty acid metabolism in the forearm at rest: muscle uptake and adipose tissue release of free fatty acids. *Johns Hopkins Med J.* 138: 167-179, 1976.

175. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 20: 1183-1202, 1997.

176. Theriault, R., Goodpaster, B., and Kelley, D. E. Intramuscular lipid content quantified by histochemistry is increased in obesity and type 2 diabetes mellitus . Diabetes 46(Suppl 1), 314. 1998.

177. Tontonoz, P., E. Hu, and B. M. Spiegelman. mPPARgamma 2: tissue-specific regulator of an adipocyte enhancer. *Cell* 79: 1147-1156, 1994.

178. Trovati, M. and G. Anfossi. Insulin, insulin resistance and platelet function: similarities with insulin effects on cultured vascular smooth muscle cells. *Diabetologia* 41: 609-622, 1998.

179. Tuomilehto, J., J. Lindstrom, J. Eriksson, T. Valle, H. Hamalainen, P. Ilanne-Parika, S. Keinanen-Kiukaanniemi, M. Laakso, A. Louheranta, M. Rastas, V. Alminen, S. Unola, Z. Epaitis, V. Ichanov, M. Akumaki, M. Annelin, V. Artikkala, J. Undvall, and the Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in

lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 344: 1350, 2001.

180. Vague, J. La différenciation sexuelle, facteur déterminant des formes de l'obésité. *Presse Med* 30: 339-340, 1947.

181. Vidal-Puig, A., R. V. Considine, M. Jiminez-Linan, A. Werman, W. J. Pories, and J. F. Caro. Peroxisome proliferator-activated receptor gene expression in human tissues: Effects of obesity, weight loss, and regulation by insulin and glucocorticoids. *J Clin Invest* 99: 2416-2422, 1997.

182. Virkamäki, A., E. Korsheninnikova, A. Seppälä-Lindroos, S. Vehkavaara, T. Goto, J. Halavaara, A.-M. Häkkinen, and H. Yki-Järvinen. 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* 50: 2337-2343, 2001.

183. Vogler, G. P., T. I. Sorensen, A. J. Stunkard, M. R. Srinivasan, and D. C. Rao. Influences of genes and shared family environment on adult body mass index assessed in an adoption study by a comprehensive path model. *Int.J.Obes.Rel.Disord.* 19: 40-45, 1995.

184. von Eckardstein, A., H. Schulte, and G. Assmann. Risk for diabetes mellitus in middle-aged caucasian male participants of the PROCAM study: Implications for the definition of impaired fasting glucose by the American Diabetes Association. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 85: 3101-3108, 2000.

185. Warram, J. H., B. C. Martin, A. S. Krolewski, J. S. Soeldner, and C. R. Kahn. Slow glucose removal rate and hyperinsulinemia precede the development of type II diabetes in the offspring of diabetic parents. *Ann.Intern.Med.* 113: 909-915, 1990.

186. WHO. The use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO expert committee. *World Health Organ Tech.Rep.Ser., No 854* 1995.

187. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. *WHO report obesity* 1-276, 1998.

188. Wiemer, G., W. Linz, S. Hatrik, B. A. Scholkens, and T. Malinski. Angiotensin-converting enzyme inhibition alters nitric oxide and superoxide release in normotensive and hypertensive rats. *Hypertension* 30: 1183-1190, 1997.

189. Willett, W. C., J. E. Manson, M. J. Stampfer, G. A. Colditz, B. Rosner, F. E. Speizer, and C. H. Hennekens. Weight, weight change, and coronary heart disease in women. Risk within the 'normal' weight range [see comments]. *JAMA* 273: 461-465, 1995.

190. Wilson, P. W. Diabetes mellitus and coronary heart disease. *Am J Kidney Dis* 32: S89-S100, 1998.

191. Wingard, D. L. and E. Barrett-Connors. Heart disease and diabetes. Diabetes in America. Bethesda, MD, National Institutes of Health. 1995, 429-456.

192. World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. 1999. Geneva, World Health Org., (WHO/NCD/NCS/99.2).
Ref Type: Report

193. Yamagishi, S., D. Edelstein, X. Du, and M. Brownlee. Hyperglycemia potentiates collagen-induced platelet activation through mitochondrial superoxide overproduction. *Diabetes* 50: 1491-1494, 2001.

194. Yudkin, J. S. Abnormalities of coagulation and fibrinolysis in insulin resistance. *Diabetes Care* 22: C25-C30, 2002.

195. Zimmet, P. Globalization, coca-colonization and the chronic disease epidemic: can the Doomsday scenario be averted? *J Intern.Med* 247: 301-310, 2000.

196. Zimmet, P., E. J. Boyko, G. R. Collier, and M. de Courten. Etiology of the metabolic syndrome: potential role of insulin resistance, leptin resistance, and other players. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 892: 25-44, 1999.

Danksagung

Besonderer Dank gebührt meinem Doktorvater Herrn Dr. Stephan Jacob für die Vergabe des Themas sowie die sehr fruchtbare und angenehme Zusammenarbeit. Seine wertvollen Hinweise und Anregungen und seine geduldige Unterstützung haben mir sehr geholfen.

Herrn Prof. Dr. H. U. Häring danke ich für die Möglichkeit diese Arbeit in der Medizinischen Klinik durchführen zu können. Seine Unterstützung weiß ich sehr zu schätzen.

Weiterhin bedanke ich mich bei Herrn Dr. W. Renn für seine nimmermüde und hilfreiche Betreuung bei der Erstellung der Statistik. Er hat es verstanden, mir diese schwierige Materie zugänglich zu machen.

Herrn Dr. M. Haap möchte ich ganz herzlich für seine ständige Hilfe, seine Anregungen und Ermutigungen danken. Er hat mir immer wieder geduldig zugehört und sich unermüdlich mit meinen Fragen auseinandergesetzt.

Herrn Dr. C. Thamer danke ich für die Unterweisung in der Tabellenerstellung.

Außerdem möchte ich mich herzlich bei Frau Manuela Schenk und Frau Ute Arnold für ihre Hilfe beim Korrigieren und Formatieren dieser Arbeit bedanken

Lebenslauf

Name	Edith Schneider
Geburtstag und –Ort	27. 03. 1946 in Stuttgart
Familienstand	geschieden
Staatsangehörigkeit	deutsch

Schulbildung

1952 – 1956	Grundschule Raitelsberg in Stuttgart
1956 – 1965	Königin-Katharina-Stift in Stuttgart
1968 – 1974	University of Nebraska Kearney Campus Kearney, Nebraska, USA
1994 - aktuell	Eberhard-Karls-Universität Tübingen Medizinische Fakultät

Berufserfahrung

1975	Kearney Day Care Center in Kearney, Nebraska, USA	Day Care Teacher
1975 – 1977	Beatrice State Developmental Center in Beatrice, Nebraska, USA	Program Coordinator
1978 – 1986	Berufsfortbildungswerk des DGB inStuttgart	Lehrerin, Fachbereichsleitung, stellvertretende Schulleitung
1986 - aktuell	In freier Praxis in Stuttgart-Bad Cannstatt	Ergotherapeutin

Abschlüsse

1965	Abitur
1974	Bachelor of Arts in Education
1975	Nebraska Teaching Certificate
1982	Urkunde „Erlaubnis einer Tätigkeit als Beschäftigungs – und Arbeitstherapeutin“
1987	Urkunde Hypnosetherapie
1987	Urkunde Seminarleiterin „Autogenes Training“
1997	Physikum
2000	Erstes Staatsexamen
2002	Zweites Staatsexamen
Okt. 2003 - Sept. 2005	Praktisches Jahr am Marienhospital Stuttgart
22.11.2005	Drittes Staatsexamen