

**Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik
(Department) Tübingen
Abteilung Innere Medizin IV
(Schwerpunkte: Endokrinologie und Diabetologie, Angiologie,
Nephrologie und Klinische Chemie)
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. H.-U. Häring**

**Metabolische Effekte einer Lebensstilintervention zur
Prävention des Typ 2 Diabetes – Vergleich zwischen
normaler und eingeschränkter Glukosetoleranz**

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

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

vorgelegt von

Julia Kottmann

aus

Göppingen

2009

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. N. Stefan

2. Berichterstatter: Professor Dr. M. Geißler

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung.....	1
1.1	Diabetes mellitus Typ 2.....	1
1.1.1	Epidemiologie und Pathogenese	1
1.1.2	Gestörte Glukosetoleranz	2
1.1.3	Risikofaktoren für die Entwicklung eines Typ 2 Diabetes.....	3
1.1.4	Oraler Glukosetoleranztest	4
1.2	Körperfett und Fettverteilung	5
1.2.1	Körperfettgehalt und Insulinresistenz.....	5
1.2.2	Der intramyozelluläre Fettgehalt und seine Bedeutung für die Pathogenese des Typ 2 Diabetes	6
1.2.3	Der intrahepatische Fettgehalt und seine Bedeutung für die Pathogenese des Typ 2 Diabetes	6
1.3	Ernährung und körperliche Fitness	8
1.3.1	Nahrungszusammensetzung	8
1.3.2	Geringe körperliche Fitness als Risikofaktor für die Entwicklung eines Typ 2 Diabetes	8
1.4	Diabetesprävention und Lebensstilintervention	10
1.5	Fragestellung	12
2.	Probanden, Material und Methoden	13
2.1	Probanden	13
2.1.1	Auswahl der Probanden.....	13
2.1.2	Studienaufbau.....	13
2.1.3	Lebensstilintervention	14
2.1.4	Einschlusskriterien.....	16
2.1.5	Ausschlusskriterien.....	16
2.2	Material und Methoden	17
2.2.1	Oraler Glukosetoleranztest	17

2.2.2	Sportmedizinische Untersuchungen	18
2.2.3	Kernspintomographische Untersuchungen	22
2.2.4	Analytische Bestimmung von Glukose, Insulin, freien Fettsäuren, Adiponektin und Lipoproteinen.....	25
2.2.5	Berechnungen.....	26
2.2.6	Statistische Auswertung.....	26
3.	Ergebnisse.....	28
3.1	Anthropometrische und metabolische Daten	28
3.1.1	Querschnittsdaten der Erstuntersuchung - Vergleich zwischen NGT-und IGT-Probanden	28
3.1.2	Zusammenfassung der longitudinalen Daten von NGT- und IGT- Probanden	31
3.1.3	Longitudinale Daten - Vergleich zwischen NGT- und IGT- Probanden	31
3.2	Ernährung und körperliche Fitness	35
3.2.1	Querschnittsdaten der Erstuntersuchung - Vergleich zwischen NGT- und IGT- Probanden	35
3.2.2	Longitudinale Daten - Vergleich zwischen NGT- und IGT- Probanden	37
4.	Diskussion.....	40
4.1	Lebensstilintervention bei IGT- und NGT-Probanden	40
4.2	Einfluss von Lebensstilintervention auf Körperfettverteilung, intrahepatischen und intramyozellulären Fettgehalt	43
4.3	Probandencompliance	45
4.4	Grenzen der Studie und Fazit.....	47
5.	Zusammenfassung.....	48

6.	Anhang	49
6.1	Abkürzungsverzeichnis	49
6.2	Tabellenverzeichnis	50
6.3	Abbildungsverzeichnis	50
7.	Quellenangaben	51
8.	Danksagung	64
9.	Lebenslauf	65

1. Einleitung

1.1 Diabetes mellitus Typ 2

1.1.1 Epidemiologie und Pathogenese

Der Diabetes mellitus Typ 2 ist eine chronische Glukose-Stoffwechselstörung, bei der es aufgrund einer eingeschränkten Wirksamkeit von Insulin am Gewebe (Insulinresistenz) und einer gestörten Funktion der Betazellen des Pankreas zu einer Dysbalance zwischen Insulinangebot und Insulinbedarf kommt. Im Gegensatz zum Typ 1 Diabetes mellitus, der durch eine Zerstörung der Betazellen des Pankreas durch Autoantikörper verursacht wird, besteht beim Typ 2 Diabetes kein absoluter Insulinmangel. Die Insulinresistenz der wichtigsten Zielgewebe des Insulins (Skelettmuskel, Leber und Fettgewebe) und die damit verbundene verminderte Glukoseaufnahme kann durch ein vermehrtes Insulinangebot aus dem Pankreas (Hypersekretion) zunächst noch kompensiert werden. Somit bleibt der Blutglukosespiegel im Normbereich. Erst ein relatives Sekretionsversagen und ein Betazelluntergang führen zusammen mit der Insulinresistenz zu einem klinisch manifesten Typ 2 Diabetes.

Zwischen der normalen Glukosetoleranz gesunder Individuen und einem manifesten Diabetes befindet sich der Stoffwechselzustand einer eingeschränkten Glukosetoleranz. Hierbei handelt es sich um eine Vorstufe des Typ 2 Diabetes. Personen mit einer eingeschränkten Glukosetoleranz haben ein erhöhtes Risiko an einem Typ 2 Diabetes zu erkranken, wobei mindestens 1/3 aller Personen mit eingeschränkter Glukosetoleranz innerhalb von 10 Jahren einen manifesten Diabetes entwickelt [34].

Steigende Lebenserwartung sowie veränderte Lebensgewohnheiten und Umweltbedingungen lassen den Typ 2 Diabetes weltweit ständig zunehmen. Derzeit liegt die Prävalenz der Erkrankung in Europa bei über 8 %. Bis zum Jahr 2010 muss mit einer weiteren Zunahme auf mindestens 10 % der Weltbevölkerung gerechnet werden [105], wobei immer mehr Kinder und Jugendliche von der Erkrankung betroffen sind [77, 106]. Die zunehmende Prävalenz des Diabetes mellitus und die damit verbundenen Komplikationen

stellen schon heute eine große medizinische Herausforderung dar. Besonders das kardiovaskuläre Risiko von Patienten mit Diabetes übersteigt das von stoffwechselgesunden Personen um etwa das Vierfache [5, 54]. Der Typ 2 Diabetes ist immer noch der wesentliche Verursacher von Erblindungen, Major-Amputationen und terminaler dialysepflichtiger Niereninsuffizienz. Auch die gesundheitsökonomischen Konsequenzen sind gravierend [106].

1.1.2 Gestörte Glukosetoleranz

Im Jahre 1979 wurde die gestörte Glukosetoleranz (impaired glucose tolerance, IGT) von der National Diabetes Data Group und der Weltgesundheitsorganisation (WHO) als Risikoprädiktor für Typ 2 Diabetes standardisiert. Die Diagnose einer IGT kann nur anhand einer oralen Glukosebelastung erfolgen. Die Prävalenz der IGT ist vor allem abhängig vom Alter, aber auch von der ethnischen Zugehörigkeit [34, 46]. Da die Bevölkerung in westlichen Industrieländern zunehmend älter wird, existiert parallel zur Epidemie des Diabetes selbst bereits eine noch versteckte Epidemie von IGT. Bei der über 50-jährigen Bevölkerung sind Erhebungen zufolge ca. 1/3 von einer IGT betroffen. Weitere 10 % leiden bereits an einem manifesten, aber noch nicht diagnostizierten Diabetes mellitus zusätzlich zu den ca. 10 % bekannten Diabetikern in diesem Altersbereich. In manchen ethnischen Gruppen sind IGT-Prävalenzen von 50 % gefunden worden [34, 46]. Diese hohen Prävalenzzahlen erlangen ihre Bedeutung vor allem im Zusammenhang mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko bei IGT, insbesondere durch kardiovaskuläre Erkrankungen [16, 20, 22, 28, 41, 76]. Auch ist eine IGT bereits mit strukturellen Veränderungen des Endothels assoziiert [33].

Sowohl bei der IGT als auch beim Typ 2 Diabetes besteht eine enge Interaktion zwischen Insulinresistenz einerseits und einer Abnahme der Insulinsekretion andererseits. Je stärker die Insulinresistenz ausgeprägt ist, desto mehr muss vor allem die frühe Phase der Insulinsekretion leisten, um eine normale Glukosekonzentration zu wahren. Die Progression zu IGT und Diabetes ist in

der Regel einem Verlust an Sekretionsleistung in der frühen Phase der Insulinsekretion auf einen Glukosestimulus und einer zunehmenden Insulinresistenz zuzuordnen. Beides führt zu einer reduzierten Suppression der hepatischen Glukoseproduktion. Die Blutzuckerwerte nach Glukosebelastung steigen somit überschießend hoch an.

1.1.3 Risikofaktoren für die Entwicklung eines Typ 2 Diabetes

Zusammen mit einer genetischen Prädisposition sind Umweltgegebenheiten und Verhaltensgewohnheiten, wie geringe körperliche Aktivität, Überernährung und Adipositas, ursächlich an der Entwicklung eines Typ 2 Diabetes beteiligt. Durch dieses Zusammenwirken von primär genetischen und sekundär erworbenen Faktoren entstehen die Insulinresistenz primär insulinsensitiver Organe und eine Betazell-dysfunktion, welche für die Entwicklung eines Typ 2 Diabetes prädisponieren. Zu der Personengruppe mit normaler Glukosetoleranz (normal glucose tolerance, NGT), aber erhöhtem Risiko eine IGT oder einen manifesten Typ 2 Diabetes zu entwickeln, zählen unter anderem Personen mit Übergewicht (Body-Mass-Index, BMI > 25 kg/m²) ab dem 45. Lebensjahr, insbesondere Verwandte ersten Grades von Typ 2 Diabetikern, Frauen mit vorangegangenen Gestationsdiabetes, Patienten mit Hypertonie, Dyslipidämie oder einer Häufung von arteriosklerotischen Komplikationen in der eigenen oder der familiären Anamnese [1]. Wie in einer detaillierten longitudinalen Studie bei US-Pima-Indianern gezeigt werden konnte, wiesen Menschen, die im späteren Verlauf einen Typ 2 Diabetes entwickelten, schon sehr früh noch im Stadium einer NGT Defekte bezüglich der Insulinwirkung und -sekretion auf. Die Progression hin zu einem manifesten Diabetes verlief dann bei dieser Probandengruppe rapide: Das Progressions-Zeitintervall von NGT über IGT hin zu letztlich Typ 2 Diabetes betrug im Mittel nur 5 Jahre [100]. Dies verdeutlicht, dass eine frühzeitige Intervention gerade bei Personen mit NGT aber einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Typ 2 Diabetes immens wichtig ist.

1.1.4 Oraler Glukosetoleranztest

Der Typ 2 Diabetes kann sehr früh mit Hilfe einer Glukosebelastung erkannt werden. Der orale Glukosetoleranztest (OGTT) ist hierfür weltweit anerkannt. Zur Durchführung wurden 1979 detaillierte Empfehlungen von der WHO veröffentlicht [61]. Wichtigstes Testkriterium für epidemiologische und für Populations-Screening-Untersuchungen ist insbesondere der 2-Stunden-Glukosewert des OGTT [101, 102]. Im Vergleich hierzu zeigte sich, dass der Nüchternglukosewert weniger zuverlässig ist. Obwohl bei ca. 1/3 aller Menschen mit Diabetes mellitus (vorwiegend Typ 2 Diabetes) der Nüchtern-glukosewert noch völlig unauffällig war, konnte im 2-Stunden-Glukosewert des OGTT bereits ein Diabetes festgestellt werden [6, 19-21].

Am OGTT zu kritisieren ist eine möglicherweise vorhandene Variabilität der Testergebnisse, welche sich gegebenenfalls auf individuelle biologische Schwankungen zurückführen lässt. Dennoch ist der OGTT derzeit das wichtigste und beste Mittel zur frühzeitigen Diagnose einer IGT. Denn ist die Glukosetoleranz auch nur grenzwertig abnorm, muss mit einer progredienten Verschlechterung der Glukosehomöostase gerechnet werden [35].

1.2 Körperfett und Fettverteilung

1.2.1 Körperfettgehalt und Insulinresistenz

Das Körpergewicht und insbesondere der Körperfettgehalt sind wichtige Faktoren für die Entstehung eines Typ 2 Diabetes, da sie vor allem die Insulinsensitivität und somit die Glukoseaufnahme beeinflussen. Diese insulinvermittelte Glukoseaufnahme findet hauptsächlich im Skelettmuskel statt, wobei eine positive Korrelation zwischen Muskelmasse und Glukoseaufnahme besteht [103]. Im Gegensatz dazu besteht zwischen Insulinsensitivität und prozentualem Körperfettanteil eine negative Korrelation [103]. Bedeutend ist diesbezüglich die Gesamtmenge an Körperfett, welche sich im BMI widerspiegelt und durch diesen näherungsweise quantifiziert werden kann. Menschen mit einem hohen BMI haben ein höheres Risiko, an einem Typ 2 Diabetes zu erkranken, als Menschen mit einem BMI im Normbereich (Normbereich siehe Kapitel 2.2.5) [56].

Vermehrtes Fettgewebe induziert Insulinresistenz über die Produktion von Zytokinen (z. B. Tumornekrosefaktor- α , TNF- α) und freien Fettsäuren und über eine Modulation der Produktion von Adiponektinen (z. B. Adiponektin). TNF- α und freie Fettsäuren beeinflussen unmittelbar die Signaltransduktion von Insulin in Muskel und Leber, wodurch die insulinvermittelte Glukoseaufnahme in die Zellen vermindert ist [9, 12, 25, 43, 67]. Adiponektin hingegen fördert die Fettoxidation in Muskel und Leber, und niedrige Adiponektin-Plasmaspiegel sind sowohl mit myozellulärer als auch mit hepatischer Insulinresistenz verbunden [26, 32, 42, 67].

Zudem ist die Verteilung des Körperfettes von entscheidender Bedeutung: Eine abdominelle Adipositas ist auch unabhängig vom Gesamtkörperfett ein Risikofaktor für die Entwicklung einer Insulinresistenz und eines Typ 2 Diabetes [14, 56, 62, 97]. Der Quantifizierung der Fettverteilung dient näherungsweise die Bestimmung des Taillenumfangs [83]. Da sowohl der BMI zur Bestimmung des Gesamtkörperfettes als auch der Taillenumfang zur Ermittlung der Fettverteilung nur sehr ungenau sind, wurde zur Datengewinnung in der vorliegenden Arbeit zusätzlich die Magnetresonanztomographie (MRT)

eingesetzt, welche seit einiger Zeit zu diesem Zweck etabliert ist und eine exakte Bestimmung der Fettgewebemenge und deren Verteilung erlaubt [29, 53, 87, 98].

1.2.2 Der intramyozelluläre Fettgehalt und seine Bedeutung für die Pathogenese des Typ 2 Diabetes

Lipide werden nicht nur im Fettgewebe, sondern auch in der Skelettmuskulatur gespeichert [17]. Um den myozellulären Fettgehalt zu quantifizieren, hat sich die Protonen Magnetresonanz-Spektroskopie (^1H MRS) als nicht invasive Methode etabliert. Diese besitzt eine ähnliche Genauigkeit wie biochemische oder histologische Nachweismethoden [81]. Ihre Einführung bot zudem die Möglichkeit der Quantifizierung und exakten Unterscheidung zwischen Lipiden innerhalb der Muskelzellen und Lipiden zwischen den einzelnen Muskelfasern [82]. Insbesondere die intramyozellulären Lipide spielen eine wichtige Rolle bei der Pathogenese des Typ 2 Diabetes [44, 64, 65], wobei zwischen intramyozellulärem Fettgehalt und Insulinsensitivität eine negative Korrelation besteht [40, 49, 64, 95]. Dieser Zusammenhang findet sich allerdings nur bei Personen, die keinen Leistungssport betreiben, da extremes Ausdauertraining mit einem erhöhten intramyozellulären Fettgehalt bei gleichzeitig verbesserter Insulinsensitivität einhergeht [31]. Der Zusammenhang zwischen intramyozellulärem Fettgehalt und Insulinsensitivität scheint komplexer zu sein und unter dem Einfluss der oxidativen Leistungsfähigkeit der Skelettmuskulatur zu stehen [86].

1.2.3 Der intrahepatische Fettgehalt und seine Bedeutung für die Pathogenese des Typ 2 Diabetes

Da die Leber neben der Muskulatur und dem Fettgewebe ein Wirkort des Hormons Insulin ist, kann auch sie von einer Insulinresistenz betroffen sein. An

der Leber bewirkt Insulin hauptsächlich die Aktivierung der Glykogensynthese, die Induktion der Glykolyse mit vermehrtem intrazellulärem Glukoseabbau und die gleichzeitige Hemmung der Glukoneogenese [52]. Gerade diese Hemmung der endogenen Glukoseproduktion ist im Zusammenhang mit dem intrahepatischen Fettgehalt von Bedeutung, da sie bei erhöhtem Leberfettgehalt unterdrückt wird und somit eine gesteigerte endogene Glukoseproduktion resultiert [11, 30]. Ein erhöhter intrahepatischer Fettgehalt steht im Zusammenhang mit Übergewicht [72]. Dieses wiederum ist häufig mit einer eingeschränkten Insulinsensitivität vergesellschaftet. Auch unabhängig vom Körpergewicht ist ein erhöhter intrahepatischer Fettgehalt mit Insulinresistenz assoziiert [2]. Dabei besteht sowohl bei Typ 2 Diabetikern als auch bei gesunden Probanden ein Zusammenhang zwischen erhöhtem Leberfettgehalt und Insulinresistenz [45, 75, 88].

Eine neuere Untersuchung zeigte, dass bei gesunden Personen mit erhöhtem Risiko, einen Typ 2 Diabetes zu entwickeln, die Masse des viszeralen Fettes unabhängig vom Gesamtkörpergewicht einen Parameter mit hohem prädiktiven Wert für die intrahepatischen Lipide darstellt [87].

1.3 Ernährung und körperliche Fitness

1.3.1 Nahrungszusammensetzung

Werden die in der Nahrung enthaltenen Fettsäuren betrachtet, wird zwischen gesättigten und ungesättigten Fettsäuren unterschieden. Gesättigte Fettsäuren sind überwiegend in tierischen Produkten, ungesättigte Fettsäuren vor allem in pflanzlichen Fetten und Fischfett enthalten. Ungesättigte Fettsäuren mit einer Doppelbindung werden als einfach ungesättigte Fettsäuren bezeichnet, solche mit 2 oder mehr Doppelbindungen als mehrfach ungesättigte. Bei moderatem Fettkonsum (Fettanteil < 37 % der Gesamtkalorienmenge) bewirkt eine isokalorisch veränderte Zusammensetzung der Fettsäuren im Sinne von weniger gesättigten und mehr einfach ungesättigten Fettsäuren eine Verbesserung der Insulinsensitivität [94]. Des Weiteren ergab eine prospektive Kohortenstudie an 36.000 US-Amerikanerinnen, dass eine an einfach ungesättigten Fettsäuren reiche Ernährung die Diabetesinzidenz verringert [58]. Ein Austausch von gesättigten durch mehrfach ungesättigte Fettsäuren wird auch von der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) empfohlen.

Ebenso hat der Kohlenhydrat- und Ballaststoffanteil der Nahrung große Bedeutung für das Typ 2 Diabetesrisiko, wobei ein hoher Ballaststoffanteil, insbesondere durch Quellstoffe, die Kohlenhydratresorption im oberen Magen-Darm-Trakt verzögert, somit den postprandialen Blutzuckeranstieg verringert und zudem mit einem niedrigeren Typ 2 Diabetesrisiko einhergeht [38, 57, 70, 71].

1.3.2 Geringe körperliche Fitness als Risikofaktor für die Entwicklung eines Typ 2 Diabetes

Dass zwischen körperlicher Aktivität und Entstehung eines Typ 2 Diabetes ein Zusammenhang besteht, wird beispielsweise an den Pima-Indianern in den USA und in Mexiko deutlich [74]. Hierbei handelt es sich um eine Bevölkerungsgruppe mit gleichem genetischen Hintergrund, aber völlig

unterschiedlichen Lebensweisen und Umweltbedingungen in Mexiko und in den USA, wobei die Erkrankungshäufigkeit an Typ 2 Diabetes bei den US-Pima deutlich höher ist. Diese haben im Gegensatz zu den mexikanischen Pima ihre traditionelle Lebensweise aufgegeben. Als Erklärung für die erhöhte Diabetesprävalenz bei den US-Pima dient unter anderem die Tatsache, dass deren Leben deutlich weniger körperliche Aktivität beinhaltet als das der mexikanischen Pima.

Weitere epidemiologische Studien konnten diesen Zusammenhang zwischen Glukosestoffwechselstörung und körperlicher Inaktivität bestätigen. Beispielsweise zeigte sich, dass Patienten mit Typ 2 Diabetes weniger körperlich aktiv sind und auch in ihrer Vorgeschichte eine weniger ausgeprägte körperliche Aktivität aufwiesen als gesunde Probanden [24, 48, 59, 84]. Auch bei gesunden Probanden wurde nachgewiesen, dass mangelnde körperliche Aktivität mit insgesamt schlechteren metabolischen Parametern, wie erhöhten Glukose- und Insulinspiegeln, einhergeht [15, 50, 96].

1.4 Diabetesprävention und Lebensstilintervention

Angesichts der steigenden Prävalenz des Typ 2 Diabetes und den damit verbundenen enormen Komplikationen und Kosten zeigt sich die Notwendigkeit, den Herausforderungen dieser Erkrankung mit Primärprävention zu begegnen. Vaskuläre Folgeschäden lassen sich zwar durch eine gute Einstellung des Blutglukosespiegels mit Hilfe von Lebensstilmodifikationen oder pharmakologischen Maßnahmen verhindern oder verzögern, dennoch zeigten sich in der Praxis Probleme, eine dauerhaft gute Einstellung des Blutglukosespiegels zu erreichen [92]. Des Weiteren unterstreicht die Tatsache, dass ein großer Teil der Patienten bereits bei Diagnosestellung vaskuläre Schäden aufweist [36, 37, 79] und dass Menschen mit IGT und Nüchternhyperglykämie bereits ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko haben [8], die Notwendigkeit einer frühen Prävention als effektivste Möglichkeit, um Folgeschäden zu verhindern.

Durch 2 große, unabhängige, prospektiv und randomisiert geplante Interventionsstudien konnte gezeigt werden, dass der Typ 2 Diabetes auf der Stufe der IGT durch eine Lebensstilintervention, die mit Diät und moderater Zunahme an körperlicher Aktivität einhergeht, verhindert oder in seinem Auftreten verzögert werden kann. In der finnischen Diabetespräventionsstudie wurden übergewichtige Probanden mit IGT einer Intervention zugeführt, die Gewichtsreduktion, moderates körperliches Training und eine Ernährungsumstellung zum Ziel hatte [90]. Aufgrund einer deutlich niedrigeren Diabetesinzidenz in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe musste die Studie im März 2000 vorzeitig beendet werden. Auch das US-amerikanische Diabetespräventionsprogramm erzielte ähnliche Ergebnisse [47]. Ein intensives Interventionsprogramm wurde hier zum einen mit einer einmaligen Beratung betreffs Diabetesrisiko und Hinweisen zur gesunden Lebensführung, zum anderen mit der Gabe von Metformin verglichen. Die niedrigste Diabetesinzidenz konnte in der Interventionsgruppe festgestellt werden. Auch Metformin hatte einen protektiven Effekt auf die Inzidenz des Typ 2 Diabetes, dieser war allerdings geringer als bei der Lebensstilintervention. In beiden Studien ließ sich durch eine auch längerfristig anhaltende Gewichtsabnahme von ca. 4 kg in der

finnischen Diabetespräventionsstudie bzw. 7 % und später 5 % im US-amerikanischen Diabetespräventionsprogramm eine Reduktion neuer Diabetesfälle von jeweils 58 % über 4 bzw. 3 Jahre erreichen. Der Number-needed-to-treat-Index (NNT) lag bei 8 bzw. 7, d. h. in diesen Studien mussten 8 bzw. 7 Personen mit IGT über den genannten Zeitraum behandelt werden, um einen Fall von manifestem Typ 2 Diabetes zu verhindern.

Eine weitere große randomisierte Studie zur Effektivität einer Lebensstiländerung bei Probanden mit IGT war die Da Qing IGT und Diabetes Studie [63]. Auch hier zeigte sich sowohl für eine Ernährungsumstellung als auch für körperliches Training sowie für eine Kombination beider Maßnahmen eine deutliche Reduktion der Diabetesinzidenz im Vergleich zur Kontrollgruppe. Folgestudien mit Teilnehmern der finnischen Diabetespräventionsstudie zeigten schließlich, dass der protektive Effekt der Lebensstilintervention auch mehrere Jahre nach Abschluss der Intervention weiterbestand [51].

Die Frage, ob eine solche Lebensstilintervention auch bei Probanden mit NGT aber vorhandenen Risikofaktoren für die Entwicklung eines Typ 2 Diabetes ähnliche Effekte erzielt, bleibt hierdurch jedoch unbeantwortet.

1.5 Fragestellung

Dass eine Prävention des Typ 2 Diabetes auf der Stufe einer IGT möglich ist, konnte in mehreren großen Studien gezeigt werden. Hierbei erwies sich eine Lebensstilintervention, die mit Diät und moderater Zunahme an körperlicher Aktivität einhergeht, als effektivste Präventionsmethode. Es bleibt offen, ob ein ähnlicher Effekt einer solchen Intervention auch bei Probanden mit NGT, aber erhöhtem Risiko, einen Typ 2 Diabetes zu entwickeln, beobachtet werden kann. Eine exakte Feststellung der Phänotypen dieser Personen hinsichtlich ihrer Insulinsensitivität, ihrer Körperfettverteilung oder ihrer ektopen Fettanlagen vor Beginn einer Intervention könnte diesbezüglich hilfreich sein.

In der vorliegenden Arbeit soll erstens geklärt werden, ob eine Lebensstilintervention mit Modifikation der Ernährung und vermehrter körperlicher Aktivität bei Personen mit NGT, aber erhöhtem Risiko, einen Typ 2 Diabetes zu entwickeln, ähnlich effektiv bezüglich einer Verbesserung der Glukosetoleranz und der oben genannten prädiabetischen Phänotypen ist, wie bei Personen mit IGT.

Zweitens gilt zu klären, ob Personen, welche an einem Lebensstilinterventionsprogramm teilnehmen und wissen, dass sie normal glukosetolerant sind, neue Verhaltensmuster bezüglich ihrer Ernährung und körperlichen Aktivität in ihren Alltag aufnehmen und einhalten.

2. Probanden, Material und Methoden

2.1 Probanden

2.1.1 Auswahl der Probanden

Die in dieser Arbeit analysierten Daten stammen von 44 Probanden, die alle am Tübinger Lebensstil Interventions Programm (TULIP) teilgenommen haben. Es handelt sich hierbei um eine Langzeitstudie zur Verminderung von Adipositas und zur Prävention des Typ 2 Diabetes. Alle Probanden stammen aus Süddeutschland und sind nicht miteinander verwandt. Bei jedem Proband wurde ein OGTT durchgeführt. Zur Erfassung der individuellen Körperfettverteilung nahmen alle Probanden an einer magnetresonanz-tomographischen bzw. -spektroskopischen Untersuchung teil und wurden außerdem auf ihre körperliche Fitness untersucht. Während der gesamten Studiendauer hat keiner der Probanden Medikamente eingenommen, von denen bekannt ist, dass sie die Glukosetoleranz oder die Insulinsensitivität beeinflussen können. In Tabelle 2.1 sind Angaben für alle Versuchsteilnehmer aufgeführt.

Tabelle 2.1: Probandendaten

	M ± SFM	Streuung Min.-Max.
Anzahl	44	
Geschlecht (m/w)	18/26	
Alter (Studienbeginn)	48±2	23-65

M ± SFM: Mittelwert ± Standardfehler des Mittelwertes

2.1.2 Studienaufbau

Alle Probanden wurden vor Beginn der Untersuchungen schriftlich und mündlich über Ablauf, Durchführung, Ziele und mögliche Risiken aufgeklärt und gaben vor Beginn hierzu ihr schriftliches Einverständnis. Die Probanden hatten

zu jedem Zeitpunkt der Studie die Möglichkeit, dieses zurückzuziehen und damit ihre Teilnahme an der Studie zu beenden. Die Studie wurde im Einvernehmen mit der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Eberhard Karls Universität Tübingen durchgeführt.

An allen Probanden wurden Erstuntersuchungen und nach durchschnittlich 9 Monaten Teilnahme am Lebensstilinterventionsprogramm Folgeuntersuchungen durchgeführt. Zu diesen Untersuchungen kamen die Probanden an 2 Tagen jeweils morgens nüchtern in die Klinik.

Sowohl bei der Erst- als auch bei der Folgeuntersuchung wurde ein OGTT durchgeführt und die Körpergröße, das Körpergewicht und der Taillenumfang bestimmt. Außerdem erfolgte jeweils eine Blutentnahme zur Bestimmung von Glukosespiegel, Insulinspiegel, C-Peptid-Spiegel, Adiponektinspiegel, der freien Fettsäuren sowie verschiedener Routinelaborparameter. Falls die Probanden ihre Einwilligung dazu erteilt hatten, wurde zusätzlich ein Nachweis verschiedener DNA-Polymorphismen durchgeführt.

Des Weiteren wurde an beiden Vormittagen mittels MRT bzw. ^1H MRS der Gesamtkörperfettanteil, die Fettverteilung und die Menge des viszeralen, intrahepatischen und intramuskulären Fettes gemessen.

Alle Probanden wurden außerdem mittels Spiroergometrie auf ihre körperliche Fitness untersucht. Zur Ermittlung der alltäglichen körperlichen Aktivität wurde von den Probanden ein standardisierter und validierter Fragebogen ausgefüllt. Hieraus wurde ein allgemeiner Aktivitätsindex berechnet [4].

2.1.3 Lebensstilintervention

Während der durchschnittlich neunmonatigen Teilnahme am Lebensstilinterventionsprogramm wurden die Probanden bei regelmäßigen Ambulanzbesuchen zur Modifikation ihres Lebensstils angeleitet.

Ziele dieser Intervention waren:

- Gewichtsabnahme um mindestens 5 % des Ausgangsgewichtes

- Reduktion der Gesamtkalorienaufnahme mit insbesondere einem Nahrungsfettanteil von weniger als 30 % der Gesamtkalorienaufnahme
- Anteil der gesättigten Fette weniger als 10 % der Kalorienaufnahme
- mindestens 15 g Ballaststoffe pro 1000 kcal
- mindestens 3 Stunden sportliche Aktivität pro Woche

Dieses Diätkonzept ist angelehnt an die Ernährungsintervention, welche in der finnischen Diabetespräventionsstudie Anwendung fand [90].

Zum Erreichen dieser Ziele wurden die Studienteilnehmer nach den Erstuntersuchungen individuell bezüglich ihrer Ernährung beraten. Dies geschah in bis zu 10 Sitzungen durch eine Diätassistentin des Universitätsklinikums Tübingen. Für jede Konsultation während den 9 Monaten Studiedauer wurde von den Probanden ein Ernährungstagebuch über 3 Tage erstellt, welches zusammen mit den Ergebnissen der Ernährungsumstellung dann jeweils besprochen wurde. Die für jeden Probanden angestrebte Nahrungszusammensetzung wurde anhand eines validierten Computerprogramms (DGE-PC 3.0, Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Bonn, Deutschland) individuell erstellt.

Außerdem wurde für jeden Probanden anhand der sportmedizinischen Parameter eine individuelle Trainingsempfehlung ausgesprochen. Dabei wurde ein niedriges Belastungsniveau im Bereich von 70-80 % der individuellen anaeroben Schwelle angestrebt. Zur Überwachung der Trainingsintensität diente die Herzfrequenz. Dafür erhielten alle Probanden eine Pulsuhr (Polar, Büttelborn, Deutschland), mit welcher sowohl eine Überwachung der Herzfrequenz während des Trainings als auch eine Aufzeichnung und spätere Auswertung der Trainingsdaten möglich war. Die Probanden waren angehalten, Ausdauersportarten wie Walking oder Schwimmen zu betreiben.

2.1.4 Einschlusskriterien

In die Studie eingeschlossen wurden Probanden, die eines oder mehrere der folgenden Kriterien erfüllten:

- positive Familienanamnese für Typ 2 Diabetes
- Gestationsdiabetes in der Vorgeschichte
- IGT
- BMI > 27 kg/m²

2.1.5 Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie waren ein manifester Diabetes mellitus, Schwangerschaft, Stillzeit und psychiatrische Erkrankungen. Des Weiteren wurden Probanden ausgeschlossen, welche an instabiler Angina pectoris oder manifester arterieller Hypertonie litten.

2.2 Material und Methoden

2.2.1 Oraler Glukosetoleranztest

Bei allen Studienteilnehmern wurde an beiden Untersuchungstagen jeweils vormittags ein OGTT durchgeführt. Die Probanden waren im Vorfeld dazu angehalten worden, in den Tagen vor der Untersuchung ihre gewohnte körperliche Aktivität und die üblichen Ernährungsgewohnheiten beizubehalten. Die Durchführung des Tests erfolgte nach Einhalten einer zehnstündigen Nahrungskarenz. Keiner der Probanden war zum Zeitpunkt der Durchführung an einer febrilen Erkrankung erkrankt und bei den weiblichen Probanden erfolgte der Test nicht während der Menstruation.

Zu Beginn wurde ein peripherer venöser Verweilkatheter in einer Vene des Unterarmes oder der Ellenbeuge platziert. Danach erfolgte die erste Blutentnahme zur Bestimmung der Basalkonzentrationen von Glukose, Insulin und C-Peptid im Plasma. Nach oraler Gabe von 300 ml Glukoselösung, die 75 g Glukose enthielt (Dextro O.G.T.®, Hoffmann–La Roche AG), folgten weitere Blutentnahmen jeweils zu den Zeitpunkten 30 min, 60 min, 90 min und 120 min. Dabei wurden jeweils wieder Glukosespiegel, Insulinspiegel und C-Peptid-Spiegel im Plasma bestimmt. Die Insulinsensitivität der Probanden wurde anhand des Index nach Matsuda und DeFronzo aus den Glukose- und Insulinwerten während des OGTT berechnet [55]. Die erste Phase der Insulinsekretion errechnete sich aus dem OGTT nach der Formel von Stumvoll et al. [80].

Während der Untersuchung verzichteten die Probanden auf Nahrungsaufnahme, Rauchen und körperliche Aktivität. Jeder Proband beantwortete einen Fragebogen, in welchem neben Ernährungs- und Freizeitgewohnheiten auch Erkrankungen beim Probanden selbst und in dessen Familie abgefragt wurden.

Die Einteilung der Glukosetoleranz in die Kategorien NGT und IGT erfolgte nach den Kriterien der WHO [102], siehe Tabelle 2.2.

Tabelle 2.2: Kriterien für die Einteilung in NGT, IGT und manifesten Diabetes mellitus anhand der Blutzuckerwerte

Blutzuckerwerte	NGT	IGT	Diabetes
nüchtern	< 126 mg/dl < 7,0 mmol/l	< 126 mg/dl < 7,0 mmol/l	≥ 126 mg/dl ≥ 7,0 mmol/l
			und/oder
2-Stundenwert	< 140 mg/dl < 7,8 mmol/l	140-199 mg/dl 7,8-11,1 mmol/l	≥ 200 mg/dl ≥ 11,1 mmol/l

Die Diagnose Diabetes mellitus wird gestellt, wenn entweder der Nüchternblutzuckerwert an 2 Tagen wiederholt erhöht gemessen wird oder der 2-Stunden-Blutzuckerwert erhöht ist.

2.2.2 Sportmedizinische Untersuchungen

Alltägliche körperliche Aktivität

Zur Ermittlung der alltäglichen körperlichen Aktivität (habitual physical activity, HPA) wurde von den Probanden ein standardisierter und validierter Fragebogen ausgefüllt. Hieraus wurde ein allgemeiner Aktivitätsindex berechnet (HPA score) [4].

Fahrradergometrie

Im Anschluss an den OGTT wurde bei allen Probanden eine Fahrradergometrie durchgeführt. Benutzt wurde dafür ein elektromagnetisch gebremstes Fahrradergometer (Ergometrics 800S, Ergoline, Bitz, Deutschland). Die Messung der Sauerstoffaufnahme erfolgte durch das Gerät MedGraphics System Breese Ex 3.02 A, MedGraphics.

Die Probanden wurden angehalten, eine Drehzahl von etwa 60 Umdrehungen pro Minute während der gesamten Untersuchung beizubehalten. Nach einer zweiminütigen Aufwärmphase mit einer Leistung von 0 Watt begann die Untersuchung mit einer initialen Belastung von 20 Watt. Diese wurde jede Minute um 40 Watt gesteigert, bis die subjektive Erschöpfung des Probanden die Untersuchung beendete.

Als Parameter für die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit wurde dabei die maximale Sauerstoffaufnahme ($VO_2 \text{ max}$) bezogen auf die Muskelmasse bestimmt.

Laufbandergometrie zur Bestimmung der individuellen anaeroben Schwelle

Die Untersuchung wurde auf dem Laufband Saturn 2.0 der Firma H/P/Cosmos Sports & Medical GmbH, Nussdorf-Traunstein, Deutschland durchgeführt. Während der gesamten Untersuchungsdauer erfolgte eine Elektrokardiogramm (EKG)-Ableitung durch ein EKG-Gerät der Firma Hellige, Freiburg im Breisgau, Deutschland.

Zuerst erfolgten eine Einweisung der Probanden in den Testablauf, die Befestigung der EKG-Elektroden und eine zweiminütige Gewöhnungsphase im Stehen auf dem Laufband. Um eine adäquate Untersuchung der zumeist untrainierten Probanden zu ermöglichen, wurde ein modifiziertes Gehbandprotokoll nach Balke verwendet [7]. Die Probanden waren angehalten, die komplette Untersuchung im Gehen zu absolvieren. Bei der ersten Belastungsstufe betrug die Geschwindigkeit des Laufbandes 3 km/h. Ab der zweiten Belastungsstufe wurden konstant 6 km/h für den Rest der Untersuchung beibehalten. Auf einer Belastungsstufe wurde jeweils 2 Minuten lang trainiert. Nach den ersten 4 Minuten wurde die Steigung des Laufbandes alle 2 Minuten um jeweils 2,5 % erhöht. Eine Darstellung der einzelnen Belastungsstufen findet sich in Tabelle 2.3.

Tabelle 2.3: Gehbandprotokoll modifiziert nach Balke [7]

Belastungsstufe	Geschwindigkeit in km/h	Steigung in %
1	3	0
2	6	0
3	6	2,5
4	6	5
5	6	7,5
6	6	10
7	6	12,5
8	6	15
9	6	17,5
10	6	20
11	6	22,5

Die Belastung wurde bis zur subjektiv empfundenen Erschöpfung der Probanden fortgeführt bzw. spätestens dann beendet, wenn 2 Minuten bei 6 km/h und 22,5 % Steigung absolviert worden waren.

Außerdem führte das Auftreten folgender Ereignisse zum sofortigen Abbruch der Untersuchung:

- Angina pectoris oder Angina pectoris ähnliche Symptomatik
- schwere Herzrhythmusstörungen
- Dyspnoe
- Anstieg des Blutdrucks auf systolische Werte > 220 mmHg
- Anzeichen einer schlechten Perfusion wie z. B. Schwindel, Übelkeit und Zyanose
- Muskel- oder Gelenkbeschwerden
- Wunsch des Probanden nach Abbruch der Untersuchung

Keine Belastungsuntersuchung erfolgte bei Probanden mit:

- unbehandelter arterieller Hypertonie mit Ruhewerten über 170 mmHg systolisch bzw. über 95 mmHg diastolisch

- bekannter instabiler Angina pectoris
- Gelenk- oder Wirbelsäulenbeschwerden, die eine Belastungsuntersuchung auf dem Laufband unmöglich machen

Während der gesamten Laufbandbelastung wurde alle 60 Sekunden sowie vor und 1, 3 und 5 Minuten nach Belastung ein EKG abgeleitet und daraus die Herzfrequenz bestimmt. Des Weiteren wurde in Ruhe, am Ende jeder Belastungsstufe sowie 3 Minuten nach Belastung der Laktatspiegel des Probanden nach dem enzymatisch-amperometrischen Messprinzip (Gerät EBIO Plus, Firma Eppendorf, Hamburg, Deutschland) bestimmt. Hierzu wurde jeweils 20 µl Kapillarblut mit Hilfe einer end-to-end Einmalkapillare aus dem zuvor hyperämisierten (mittels Finalgon[®] Salbe, Boehringer Ingelheim Pharma KG, Deutschland) Ohrläppchen gewonnen. Die Belastungsuntersuchung wurde hierfür nicht unterbrochen.

Um die aerobe Leistungsfähigkeit der Probanden beurteilen zu können, wurde anhand der gemessenen Laktatwerte mit Hilfe eines Softwareprogrammes (Ergonizer, Freiburg, Deutschland) eine individuelle Laktat-Leistungs-Kurve für die einzelnen Probanden erstellt und die individuelle anaerobe Schwelle (IAS) mit dem dazu gehörigen Laktatwert ermittelt. Die beim Erreichen dieser IAS vorherrschende Herzfrequenz war entscheidend für die optimale Trainingsintensität der Probanden. Diese waren deshalb angehalten, während ihres Ausdauertrainings die erhaltene Polar-Pulsuhr zu tragen. Angestrebt wurde eine Trainingsintensität unterhalb der IAS.

2.2.3 Kernspintomographische Untersuchungen

Magnetresonanz-Tomographie

Die magnetresonanz-tomographischen Untersuchungen wurden bei einer Feldstärke von 1,5 T an einem Ganzkörpertomographen (Magnetom Sonata, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland) durchgeführt [53]. Bei diesen Untersuchungen wurde ein Protokoll zur Darstellung des gesamten Körpers verwendet, das 90-120 parallele Transversalschnitte anfertigte. Dabei betrug die Dicke der einzelnen Schichten ebenso wie der Abstand zwischen den einzelnen Schichten 10 mm. Zur quantitativen Bestimmung der einzelnen Gewebetypen in jeder Schicht wurden T1-gewichtete Aufnahmen verwendet, welche eine halbautomatische Bestimmung ermöglichten.

Diese Methode erlaubt es, sowohl den Fettgehalt des gesamten Körpers als auch den Fettgehalt unterschiedlicher Kompartimente (z. B. subkutanes und viszerales Fett) in einer Volumeneinheit anzugeben, welche dann entsprechend der Dichte des Fettgewebes in Masse (kg) umgerechnet wird. Da der Fettgehalt der verschiedenen Kompartimente sehr stark vom Körpergewicht abhängt, wird der Massenanteil auf das Gesamtkörpergewicht bezogen. Die Einheit der Fettkompartimente ist somit % des Körpergewichtes [87].

Magnetresonanz-Spektroskopie

Die Methode der volumenselektiven Protonen Magnetresonanz-Spektroskopie (^1H MRS) bietet die Möglichkeit, gering konzentrierte Stoffwechselmetabolite von wenigen Volumenprozent aus selektierten Regionen von wenigen cm^3 sensitiv zu bestimmen. Mit bildgebenden MR-Verfahren sind diese Signale nur eingeschränkt bzw. gar nicht darstellbar.

Die magnetresonanz-spektroskopischen Untersuchungen wurden ebenfalls bei einer Feldstärke von 1,5 T an demselben Ganzkörpertomographen wie die magnetresonanz-tomographischen durchgeführt (Magnetom Sonata, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland).

¹H-MRS der Skelettmuskulatur zur Bestimmung intramyozellulärer Lipide

In der menschlichen Skelettmuskulatur können aufgrund unterschiedlicher geometrischer Anordnung 2 Fettkompartimente spektroskopisch separiert werden. Das Fett außerhalb der Muskelzellen (extramyocellular lipids, EMCL) ist in länglichen Septen um die Muskelfaserbündel angelagert. In den Muskelzellen findet man kugelförmige Fetttröpfchen (intramyocellular lipids, IMCL). Die Trennung der Signale beruht auf unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften – sogenannten Suszeptibilitätsunterschieden. Abbildung 2.1 zeigt typische Spektren aus dem Tibialis anterior-Muskel (TA), bei dem die Muskelfasern nahezu parallel zur Muskelachse und somit zum statischen Magnetfeld B_0 angelagert sind, und aus dem Soleus-Muskel (SOL), einem sogenannten gefiederten Muskel mit verdrehter Muskelfaserorientierung [73].

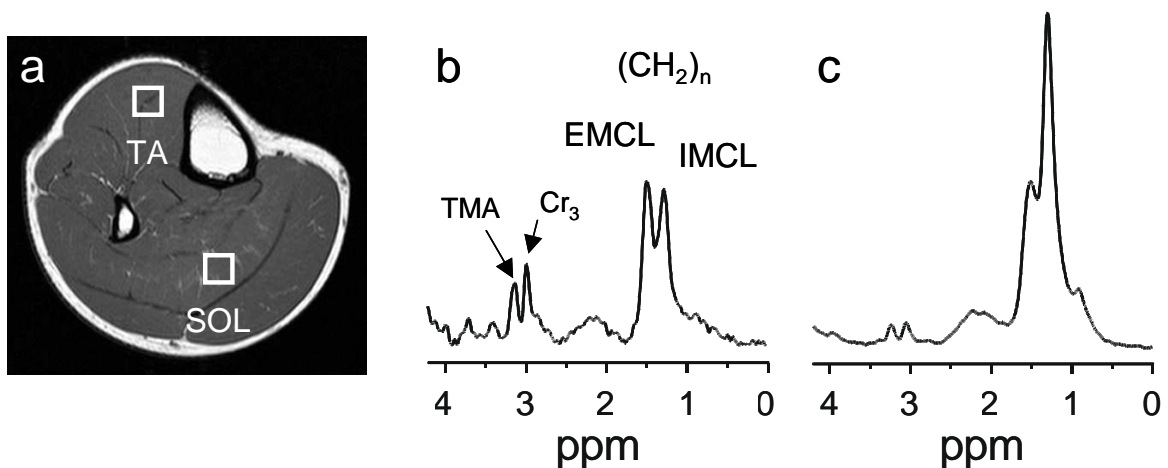


Abb. 2.1: ¹H MR-Spektren aus der Wadenmuskulatur

- (a) Axiales T1-gewichtetes MR-Tomogramm mit eingezeichneten Volumenelementen (VOI: volume of interest) für die spektroskopischen Untersuchungen im tibialis anterior-Muskel (TA) und soleus-Muskel (SOL)
- (b) Spektrum aus dem TA
- (c) Spektrum aus dem SOL

EMCL: extramyocellular lipids; IMCL: intramyocellular lipids; TMA: Trimethylammonium; Cr₃: Kreatin; ppm: parts per million

Der Gehalt an IMCL wird in willkürlichen Einheiten (arbitrary units, a.u.) ausgedrückt. Diese ergeben sich aus dem Verhältnis zwischen dem Integral

des IMCL-Signals und dem Integral des Cr_3 -Signals (Methyl-Signal des Kreatins).

^1H MRS zur Bestimmung hepatischer Lipide

Die Möglichkeit zur Bestimmung der Lipidanteile des Lebergewebes wird beschrieben [39, 69]. In unserer Arbeitsgruppe wurde die ^1H MRS der Leber ebenfalls etabliert. In einem kleinen Kollektiv konnte eine negative Korrelation zur Insulinsensitivität gezeigt werden [85]. Abbildung 2.2 zeigt ein typisches Spektrum aus der Leber eines gesunden insulinresistenten Probanden.

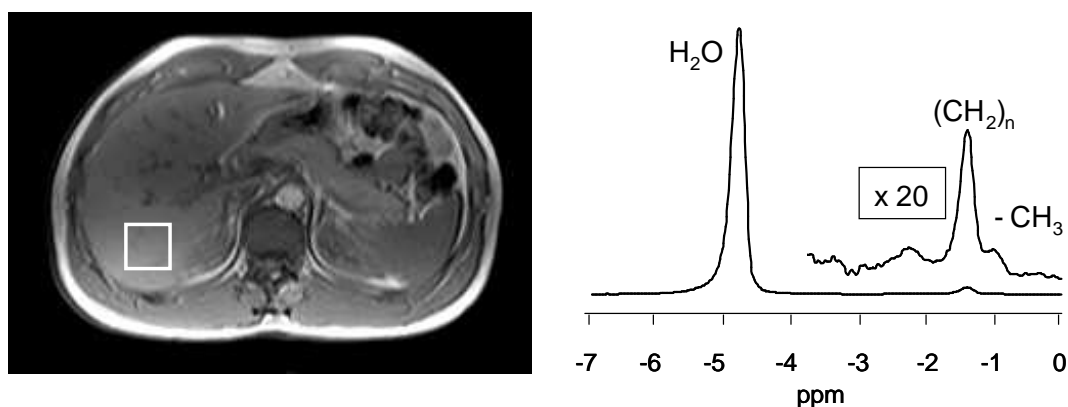


Abb. 2.2: Volumenselektives Spektrum aus der Leber
Die Voxelposition ist im T1-gewichteten Turbo-Spin-Echo Tomogramm (links) eingezeichnet.
ppm: parts per million

Zur Bestimmung der hepatischen Lipidanteile wurden die Integrale der Lipidsignale (Methylen) und des Wassersignals (Referenz) bestimmt. Der Leberfettgehalt wird als prozentualer Anteil des Methylen-signals zum Wassersignal angegeben.

2.2.4 Analytische Bestimmung von Glukose, Insulin, freien Fettsäuren, Adiponektin und Lipoproteinen

Glukose

Die Blutglukose wurde sofort nach der Blutentnahme anhand der Glukose-Oxidase-Methode am Bett des Probanden bestimmt. Dafür wurde das Gerät YSI 2300 STAT plus (Yellow Springs Instruments, Yellow Springs, CO, USA) verwendet.

Insulin

Die entnommenen Blutproben wurden sofort nach Entnahme zentrifugiert und anschließend auf 4 °C abgekühlt. Die Bestimmung der Insulinkonzentration im Plasma erfolgte anhand des Microparticle Enzyme Immunoassay Verfahrens von Abott Laboratories, Tokio, Japan noch am selben Tag.

Freie Fettsäuren und Adiponektin

Serum- und Plasmaproben wurden unmittelbar nach der Blutabnahme eingefroren und bei -20 °C aufbewahrt. Daraus wurden zu einem späteren Zeitpunkt freie Fettsäuren nach einer enzymatischen Methode (WAKO Chemicals, Neuss, Deutschland) und Adiponektin mittels Radioimmunassay (LINCO Research, St. Charles, MO, USA) bestimmt.

Lipoproteine

Die Lipoproteinkonzentrationen wurden anhand einer Standard-Kolorimetrie-Methode gemessen. Verwendet wurde hierfür das Roche/Hitachi Analysegerät (Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland).

2.2.5 Berechnungen

Matsuda-Index

Zur Abschätzung der Insulinsensitivität (ISI_{est}) aus den Daten des OGTT wurde der Index nach Matsuda und DeFronzo [55] verwendet:

$$ISI_{est} = \frac{10000}{\sqrt{(NÜG \cdot NÜI)(m_{Glc} \cdot m_{Ins})}}$$

Dabei steht NÜG für Nüchternglukosewert, NÜI für den Nüchterninsulinwert, m_{Glc} für die mittlere OGTT-Glukosekonzentration und m_{Ins} für die mittlere OGTT-Insulinkonzentration. Bei m_{Glc} handelt es sich um den Mittelwert aus den Blutzuckerwerten (BZ) zu den Zeitpunkten 0, 30, 60, 90 und 120 min nach Trinken der Glukoselösung (BZ0, BZ30, BZ60, BZ90, BZ120); m_{Ins} steht entsprechend für den Mittelwert aus den Insulinkonzentrationen (Ins0, Ins30, Ins60, Ins90 und Ins120).

BMI

$$BMI = \frac{\text{Körpergewicht}[\text{kg}]}{(\text{Körpergröße})^2[\text{m}^2]}$$

Der BMI-Normbereich liegt bei 18,50 – 24,99 kg/m².

2.2.6 Statistische Auswertung

Soweit nicht anders angegeben, erfolgt die Darstellung der Daten als Mittelwert \pm Standardfehler des Mittelwertes ($M \pm SFM$). Insgesamt lagen von 57 Probanden Ergebnisse sowohl der Erst- als auch der Folgeuntersuchung vor. Bei 22 von diesen wurde beim OGTT der Erstuntersuchung eine IGT diagnostiziert. Von 35 Probanden, bei welchen bei der Erstuntersuchung eine NGT festgestellt wurde, wurden 22 sorgfältig anhand statistischer Paarbildung

der Gruppe mit IGT angepasst. Dieses sogenannte „Matching“ geschah in folgender Reihenfolge: Geschlecht, Alter und Körpergewicht. Die Probanden mit NGT hatten alle mit Ausnahme von 2 Probanden, welche aufgrund ihres Übergewichts in die Studie aufgenommen wurden, und einer Frau, welche wegen eines in der Vergangenheit diagnostizierten Gestationsdiabetes teilnahm, eine familiäre Vorbelastung mit Typ 2 Diabetes.

Statistische Vergleiche zwischen den Ergebnissen der Erst- und der Folgeuntersuchung wurden mit Hilfe des Student t Tests für „gematchte“ Paarbildung durchgeführt. Die Parameter wurden mittels Shapiro-Wilk W Test auf Normalverteilung hin getestet. Nicht normalverteilte Parameter wurden für die statistischen Analysen logarithmiert, um so annähernd eine Normalverteilung zu erreichen. Um Effekte von relevanten Kovarianten (Alter, Geschlecht, prozentualer Körperfettanteil) zu adjustieren und unabhängige Zusammenhänge zu identifizieren, wurden multivariante lineare Regressionsanalysen durchgeführt. Hierbei wurde ein p-Wert $\leq 0,05$ als statistisch signifikant angesehen. Im Folgenden wird p für das Signifikanzniveau verwendet.

Die statistische Auswertung erfolgte mittels des Softwarepaketes JMP 4.0 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

3. Ergebnisse

3.1 Anthropometrische und metabolische Daten

3.1.1 Querschnittsdaten der Erstuntersuchung - Vergleich zwischen NGT- und IGT-Probanden

Probanden

Bei 22 Probanden ergab der OGTT der Erstuntersuchung gemäß den Kriterien der WHO eine IGT. Dieser Probandengruppe wurden ebenfalls 22 Probanden mit einer bei der Erstuntersuchung diagnostizierten NGT anhand statistischer Paarbildung angepasst. Die in dieser Arbeit verwendeten Daten stammen somit aus einem Probandenkollektiv von 44 Probanden. Davon waren 26 weiblichen und 18 männlichen Geschlechts. Das mittlere Alter lag bei 48 Jahren mit einer Spannweite von 23 bis 65 Jahren.

Die Geschlechteraufteilung war sowohl in der NGT- als auch in der IGT-Gruppe gleich: In beiden Gruppen befanden sich jeweils 13 Frauen und 9 Männer. Auch Alter und Gewicht waren in beiden Gruppen sehr ähnlich: Das mittlere Alter der NGT-Probanden betrug bei der Erstuntersuchung 47 Jahre bei einem mittleren Gewicht von 83 kg. Das mittlere Alter der IGT-Probanden betrug 48 Jahre bei einem mittleren Gewicht von 82 kg. Die mittleren BMI-Werte beider Gruppen waren mit jeweils 28.3 kg/m² identisch.

Eine Übersicht der erhobenen anthropometrischen und metabolischen Parameter ist in Tabelle 3.1 auf der folgenden Seite dargestellt.

Tabelle 3.1: Anthropometrische und metabolische Parameter

	NGT		IGT		p diff	p diff	p EU
	EU	FU	EU	FU	NGT	IGT	NGT vs. IGT
Geschlecht (m/w)	9/13	-	9/13	-	-	-	-
Alter	47 ± 2	-	48 ± 3	-	-	-	0.86
Gewicht (kg)	83 ± 3	81 ± 3	82 ± 4	80 ± 4	0.02	0.003	0.91
Body-Mass-Index (kg/m ²)	28.3 ± 1.0	27.6 ± 1.1	28.3 ± 1.1	27.5 ± 1.1	0.008	0.005	0.92
Nüchtern glukose (mmol/l)	5.08 ± 0.09	5.04 ± 0.09	5.23 ± 0.11	5.22 ± 0.17	0.30	0.06	0.10
2-Stunden-Glukose (mmol/l)	6.12 ± 0.17	5.88 ± 0.25	8.97 ± 0.20	7.09 ± 0.38	0.12	<0.0001	<0.0001
Nüchterninsulin (pmol/l)	55.00 ± 6.10	50.86 ± 7.39	62.68 ± 7.30	57.59 ± 7.58	0.06	0.04	0.39
2-Stunden-Insulin (pmol/l)	441 ± 77	459 ± 95	757 ± 95	490 ± 83	0.20	<0.0001	0.003
Insulinsensitivitätsindex (OGTT)	14.27 ± 1.62	16.72 ± 2.06	10.44 ± 1.05	12.72 ± 1.56	0.06	0.007	0.08
Erste Phase der Insulinsekretion (pmol/l)	1147 ± 123	1241 ± 152	1051 ± 140	1066 ± 148	0.31	0.38	0.43
Freie Fettsäuren, nüchtern (mmol/l)	571 ± 34	567 ± 31	627 ± 38	643 ± 59	0.44	0.37	0.31
Adiponektin (µg/ml)	9.59 ± 0.87	10.64 ± 0.98	7.74 ± 0.86	8.64 ± 0.93	0.01	0.12	0.05
Gesamtcholesterin (mg/dl)	184 ± 8	180 ± 7	209 ± 5	196 ± 6	0.23	0.02	0.009
HDL-Cholesterin (mg/dl)	54 ± 3	54 ± 3	54 ± 3	53 ± 3	0.40	0.74	0.97
LDL-Cholesterin (mg/dl)	114 ± 7	115 ± 7	135 ± 6	129 ± 6	0.44	0.03	0.02
Triglyzeride (mg/dl)	99 ± 12	87 ± 8	178 ± 37	126 ± 17	0.14	0.005	0.004

Angaben als Mittelwert ± Standardfehler des Mittelwertes; NGT: normal glucose tolerance, normale Glukosetoleranz; IGT: impaired glucose tolerance, eingeschränkte Glukosetoleranz; EU: Erstuntersuchung; FU: Folgeuntersuchung; p diff: p-Wert der Änderung; OGTT: oraler Glukosetoleranztest; HDL: high density lipoproteins; LDL: low density lipoproteins

Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels

Bei den Glukosewerten der nüchternen Probanden zeigte sich bei einem p-Wert von 0,10 folgender Trend: Bei den Probanden der IGT-Gruppe fanden sich etwas höhere Nüchternglukosewerte als bei den Probanden der NGT-Gruppe. Signifikant war selbstverständlich der Unterschied zwischen beiden Gruppen bezüglich des mittleren 2-Stunden-Glukosewertes des OGTT, anhand dessen die Einteilung in NGT und IGT erfolgte. Kein signifikanter Unterschied bestand zwischen den NGT- und IGT-Probanden bezüglich der Nüchterninsulinwerte, wohingegen die mittleren 2-Stunden-Insulinwerte des OGTT mit einem p-Wert von 0,003 signifikant verschieden und bei den IGT-Probanden im Vergleich zu den NGT-Probanden deutlich erhöht waren. Bei den Ergebnissen der mittels Matsuda-Index aus den OGTT Daten berechneten mittleren Insulinsensitivität zeichnete sich bei einem p-Wert von 0,08 ein weiterer Trend ab: Bei den Probanden mit IGT war die Insulinsensitivität vermindert. Dahingegen war die erste Phase der Insulinsekretion bei NGT- und IGT-Probanden nicht signifikant verschieden.

Parameter des Fettstoffwechsels

Mit einem p-Wert von 0,31 waren die mittleren Werte der freien Fettsäuren im Serum der nüchternen Probanden beider Gruppen nicht signifikant verschieden. Beim Vergleich der NGT-Gruppe mit der IGT-Gruppe ergaben sich jedoch bezüglich folgender Daten signifikante Unterschiede: Die mittleren Adiponektinspiegel waren bei den Probanden mit NGT signifikant höher als bei den Probanden mit IGT. Die mittleren Gesamtcholesterinspiegel und die mittleren LDL-Cholesterinspiegel waren bei den IGT-Probanden signifikant höher als bei den NGT-Probanden, wohingegen die mittleren HDL-Cholesterinspiegel bei beiden Gruppen identisch waren. Auch waren in der Gruppe der Probanden mit IGT die mittleren Triglyzeridspiegel mit einem p-Wert von 0,004 signifikant höher als in der Vergleichsgruppe.

3.1.2 Zusammenfassung der longitudinalen Daten von NGT- und IGT- Probanden

Werden die Ergebnisse der Untersuchungen von NGT- und IGT-Probanden zusammen und im Verlauf betrachtet, ergeben sich folgende Daten: Bei der Folgeuntersuchung, die im Mittel 9 ± 2 Monate nach der Erstuntersuchung stattfand, wurde eine geringe aber signifikante Reduktion des BMI um durchschnittlich 3 % festgestellt. Im Gegensatz dazu fand sich eine starke Reduktion des viszeralen Fettes, welches im Durchschnitt um 14 % abnahm. Bezüglich des intrahepatischen Fettgehalts konnte sogar eine Reduktion um durchschnittlich 31 % festgestellt werden. Auch das subkutan-abdominelle Fett nahm von der Erst- zur Folgeuntersuchung signifikant ab (von $12,24 \pm 0,60$ zu $11,28 \pm 0,61$ % des Körpergewichtes, $p < 0,0001$) während sich der intra-myozelluläre Fettgehalt nicht signifikant änderte (von $3,93 \pm 0,30$ zu $3,78 \pm 0,27$ arbitrary units, $p = 0,30$). Bezüglich der metabolischen Charakteristiken nahm sowohl der Nüchtern-glukosewert ($p = 0,07$) als auch der 2-Stunden-Glukosewert ($p < 0,0001$) ab, während die Adiponektinspiegel zunahmen ($p = 0,02$).

3.1.3 Longitudinale Daten - Vergleich zwischen NGT- und IGT-Probanden

Probanden

Werden die Ergebnisse der Folgeuntersuchung von Probanden mit NGT und IGT einzeln betrachtet und mit den Ergebnissen der Erstuntersuchung verglichen, so hat sowohl das Körpergewicht der IGT-Probanden ($p = 0,003$) als auch das Körpergewicht der NGT-Probanden ($p = 0,02$) gering aber signifikant abgenommen. Ebenso fand sich eine geringe aber signifikante Reduktion des BMI in beiden Gruppen (NGT: von $28,3 \pm 1,0$ auf $27,6 \pm 1,1$ kg/m², $p = 0,008$; IGT: von $28,3 \pm 1,1$ auf $27,5 \pm 1,1$, $p = 0,005$).

Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels

Bei den Probanden mit IGT zeigten sich zum Zeitpunkt der Folgeuntersuchung gegenüber der Erstuntersuchung folgende Änderungen: Sowohl der mittlere 2-Stunden-Glukosewert als auch der mittlere 2-Stunden-Insulinwert des OGTT nahmen bei jeweils einem p-Wert von $< 0,0001$ signifikant ab. Auch ergab die Folgeuntersuchung eine signifikante Reduktion des mittleren Insulinspiegels der nüchternen Probanden ($p = 0,04$) und eine ebenso signifikante Zunahme der mittleren Insulinsensitivität ($p = 0,007$). Der mittlere Nüchternglukosewert der IGT-Probanden zeigte gegenüber der Erstuntersuchung bei einem p-Wert von $0,06$ nur einen Reduktionstrend. Auch die mittlere Insulinsekretion der ersten Phase änderte sich nicht signifikant ($p = 0,38$).

Bei den Probanden mit NGT zeigten sich bezüglich des mittleren Nüchternglukosewertes, der mittleren Werte des 2-Stunden-Glukosespiegels und des 2-Stunden-Insulinspiegels und der mittleren Insulinsekretion der ersten Phase keine signifikanten Änderungen gegenüber den Ergebnissen der Erstuntersuchung. Lediglich beim mittleren Nüchterninsulinpiegel und bei der mittleren Insulinsensitivität der NGT-Probanden zeigte sich ein Trend hin zu metabolisch günstigeren Werten.

Parameter des Fettstoffwechsels

Bei den Probanden der IGT-Gruppe ergaben sich folgende metabolisch vorteilhafte Änderungen gegenüber der Erstuntersuchung: Die mittleren Werte des Gesamtcholesterins, des LDL-Cholesterins und der Triglyzeride nahmen jeweils signifikant ab. Dagegen zeigten sich keine signifikanten Änderungen des mittleren Wertes der freien Fettsäuren der nüchternen Probanden, des mittleren Adiponektinspiegels und des mittleren HDL-Cholesterinwertes.

Die Ergebnisse der Folgeuntersuchung ergaben in der NGT-Probandengruppe bezüglich des Fettstoffwechsels nur eine signifikante Änderung: Der mittlere Adiponektinspiegel nahm zu. Hingegen änderten sich die mittleren Werte der

freien Fettsäuren der nüchternen Probanden, des Gesamtcholesterins, des HDL- und LDL-Cholesterins und der Triglyzeride nicht signifikant.

Körperfett und Fettverteilung

Sowohl bei den Probanden mit IGT als auch bei den Probanden mit NGT zeigte sich eine signifikante Reduktion des mittleren prozentualen Körperfettgehalts bei einem p-Wert von jeweils 0,01 (siehe Abb. 3.1, A). Auch die Menge des subkutanen Fettes und die des viszeralen Fettes in % des Gesamtkörpergewichtes nahmen in beiden Gruppen signifikant ab. Bezüglich der Reduktion des subkutanen Fettanteils beträgt der p-Wert in der Gruppe der NGT-Probanden 0,0002 und in der Gruppe der IGT-Probanden 0,001 (siehe Abb. 3.1, B). Für die Änderung des viszeralen Fettanteils beträgt der p-Wert 0,0001 bei NGT- und 0,0003 bei IGT-Probanden (siehe Abb. 3.1, C).

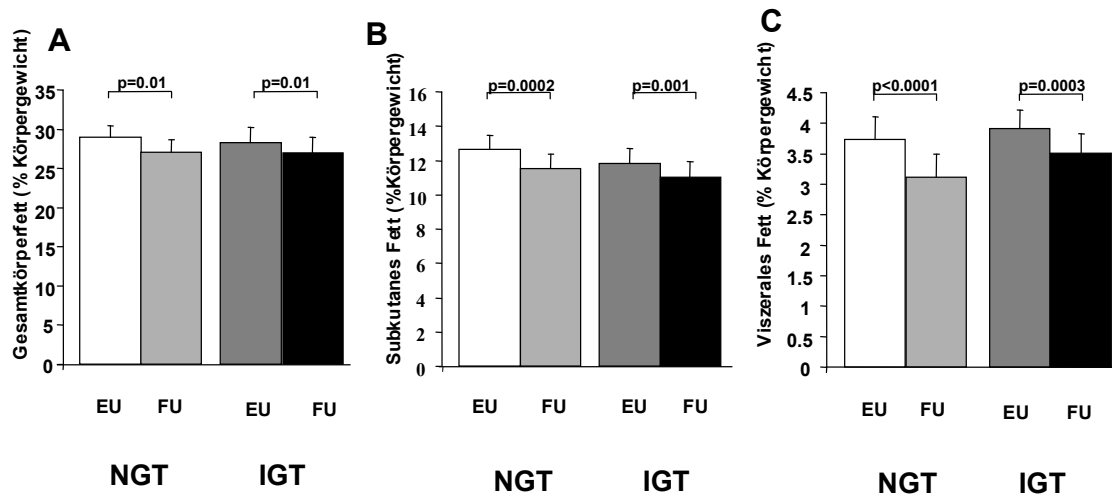


Abb. 3.1: Magnetresonanztomographisch ermittelte Veränderungen von Körperfett und Fettverteilung bei NGT- und IGT-Probanden von der Erst- zur Folgeuntersuchung

A: mittlerer Gesamtkörperfettanteil in % des Körpergewichtes; B: mittlerer subkutaner Fettanteil in % des Körpergewichtes; C: mittlerer viszeraler Fettanteil in % des Körpergewichtes; NGT: normal glucose tolerance, normale Glukosetoleranz; IGT: impaired glucose tolerance, eingeschränkte Glukosetoleranz; EU: Erstuntersuchung; FU: Folgeuntersuchung; p: Signifikanzniveau

Die Untersuchung der ektopen Fettverteilung mittels ^1H MRS zeigte folgende Ergebnisse: Bei den Probanden mit IGT ergab sich eine signifikante Reduktion sowohl des prozentualen Leberfettanteils ($p = 0,0009$) als auch des intramyozellulären Fettgehalts ($p = 0,02$). Dagegen zeigte sich in der NGT-Gruppe nur bezüglich des intrahepatischen Fettgehalts eine signifikante Abnahme ($p < 0,0001$) während der intramyozelluläre Fettgehalt bei einem p-Wert von 0,09 sogar einen Trend zur Zunahme zeigte (siehe Abb. 3.2, A und B).

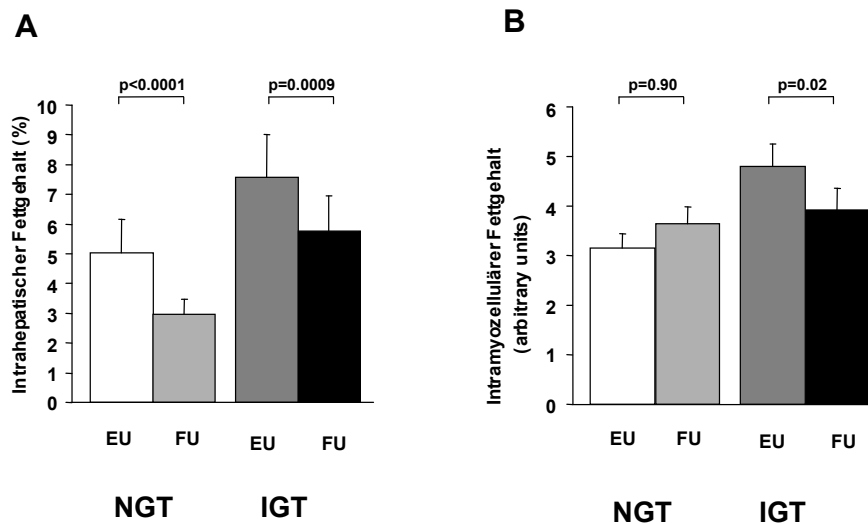


Abb. 3.2: Magnetresonanz-spektroskopisch ermittelte Veränderungen ektoper Fettanlagen bei NGT- und IGT-Probanden von der Erst- zur Folgeuntersuchung A: Intrahepatischer Fettgehalt, angegeben als prozentualer Anteil des Methylen-signals zum Wassersignal; B: Intramyozellulärer Fettgehalt, angegeben in willkürlichen Einheiten (arbitrary units); NGT: normal glucose tolerance, normale Glukosetoleranz; IGT: impaired glucose tolerance, eingeschränkte Glukosetoleranz; EU: Erstuntersuchung; FU: Folgeuntersuchung; p: Signifikanzniveau

3.2 Ernährung und körperliche Fitness

3.2.1 Querschnittsdaten der Erstuntersuchung - Vergleich zwischen NGT- und IGT- Probanden

Ernährung

Um die Ernährungsgewohnheiten und die Nahrungszusammensetzung der Probanden vor Beginn der Lebensstilintervention zu ermitteln, wurde von jedem Studienteilnehmer ein Ernährungstagebuch über 3 Tage angefertigt. Der Fragebogen hierzu war zuvor per Post an die Probanden verschickt worden und wurde vor der ersten Konsultation einer Diätassistentin ausgefüllt. Beim ersten Termin der Ernährungsberatung lagen nur von 33 Probanden vollständige Ernährungstagebücher vor.

Die Nahrungszusammensetzung vor Beginn der Lebensstilintervention war bei NGT- und IGT-Probanden nicht signifikant verschieden. Sowohl die Gesamtmenge an aufgenommener Energie in kcal pro Tag als auch die Verhältnisse der Nahrungsbestandteile (Kohlenhydrate, Fette, Proteine und Ballaststoffe) zueinander waren sehr ähnlich. Auch wurden ähnliche Mengen an gesättigten, ungesättigten und einfach ungesättigten Fettsäuren aufgenommen. Eine Übersicht der Daten zu Ernährung und körperlicher Fitness findet sich in Tabelle 3.2 auf der folgenden Seite.

Tabelle 3.2: Ernährung und körperliche Aktivität

	NGT		IGT		p diff	p diff	p EU
	EU	FU	EU	FU	NGT	IGT	NGT vs. IGT
Energieaufnahme (kcal/d)	2033 ± 115	1796 ± 68	1892 ± 79	1708 ± 64	0.056	0.048	0.32
Kohlenhydrate (g)	239 ± 13	218 ± 8	214 ± 12	222 ± 11	0.12	0.67	0.16
Fette (g)	73 ± 5	61 ± 3	72 ± 5	57 ± 3	0.04	0.02	0.84
Proteine (g)	75 ± 4	70 ± 5	72 ± 6	65 ± 1	0.15	0.14	0.71
Ballaststoffe (g)	23 ± 2	24 ± 2	24 ± 3	23 ± 1	0.62	0.40	0.91
36 Gesättigte Fettsäuren (g)	29 ± 2	24 ± 1	29 ± 2	20 ± 1	0.04	0.01	0.93
Ungesättigte Fettsäuren (g)	27 ± 2	23 ± 1	27 ± 2	23 ± 1	0.07	0.009	0.85
Einfach ungesättigte Fettsäuren (g)	12 ± 1	10 ± 1	10 ± 1	11 ± 1	0.10	0.33	0.33
HPA score	8.07 ± 0.33	8.61 ± 0.18	8.19 ± 0.21	8.47 ± 0.24	0.08	0.07	0.76
VO ₂ max (ml*kg*lbm ⁻¹ *min ⁻¹)	26.46 ± 1.24	28.01 ± 1.12	24.51 ± 1.41	26.56 ± 1.74	0.008	0.10	0.26
IAS (Watt)	81 ± 8	95 ± 7	60 ± 8	79 ± 10	0.004	0.0003	0.08
Trainingsintensität (min/d) *	-	24 ± 11	-	24 ± 4	-	-	-

Angaben als Mittelwert ± Standardfehler des Mittelwertes; *p = 0.99 für den Vergleich zwischen NGT und IGT; NGT: normal glucose tolerance, normale Glukostoleranz; IGT: impaired glucose tolerance, eingeschränkte Glukosetoleranz; EU: Erstuntersuchung; FU: Folgeuntersuchung; p diff: p-Wert der Änderung; HPA score: habitual physical activity score, Index der alltäglichen körperlichen Aktivität; VO₂ max: maximale Sauerstoffaufnahme; IAS: individuelle anaerobe Schwelle

Körperliche Fitness

Zur Ermittlung der HPA wurde von den Probanden ein standardisierter und validierter Fragebogen ausgefüllt. Hieraus wurde ein HPA score berechnet [4]. Bei der Erstuntersuchung war dieser HPA score bei NGT- und IGT-Probanden mit einem p-Wert von 0,76 nicht signifikant verschieden. Auch bezüglich der VO₂ max bestand kein signifikanter Unterschied (p = 0,26). Hingegen lag bezüglich der IAS mit einem p-Wert von 0,08 ein Trend zu niedrigeren Ausgangswerten bei IGT-Probanden vor.

3.2.2 Longitudinale Daten - Vergleich zwischen NGT- und IGT- Probanden

Ernährung

Die Energieaufnahme in kcal pro Tag reduzierte sich im Laufe der Lebensstiländerung bis zur Folgeuntersuchung sowohl in der Gruppe der NGT-Probanden als auch in der Gruppe der IGT-Probanden. Statistisch signifikant war diese Reduktion allerdings nur bei den Probanden mit IGT. Hier betrug die durchschnittliche tägliche Energieaufnahme bei der Erstuntersuchung 1892 ± 79 kcal/d. Bei der Folgeuntersuchung hatte diese mit einem p-Wert von 0,048 signifikant abgenommen und betrug nun im Mittel 1708 ± 64 kcal/d. Bei den NGT-Probanden hingegen zeigte sich nach durchschnittlich 9 ± 2 Monaten lediglich ein Trend zur Reduktion der täglichen Kalorienaufnahme von ursprünglich 2033 ± 115 kcal/d auf 1796 ± 68 kcal/d (p = 0,056). Wird die Änderung der Nahrungsbestandteile betrachtet, so hat in beiden Gruppen die Fettaufnahme in g von der Erst- zur Folgeuntersuchung signifikant abgenommen (NGT: von 73 ± 5 g auf 61 ± 3 g, p = 0,04; IGT: von 72 ± 5 g auf 57 ± 3 g; p = 0,02). Keine signifikante Änderung ergab sich bei den Kohlenhydraten, Proteinen und Ballaststoffen. Wurden die Fettsäuren differenziert betrachtet, so nahm sowohl bei NGT- als auch bei IGT-Probanden die Aufnahme an gesättigten Fettsäuren signifikant ab. Bezüglich der

ungesättigten Fettsäuren war die Aufnahme bei IGT-Probanden signifikant vermindert, wohingegen bei NGT-Probanden mit einem p-Wert der Änderung von 0,07 nur ein Trend zu niedrigeren Werten festgestellt werden konnte. Dieser betrug bezüglich der gesättigten Fettsäuren bei NGT-Probanden 0,04 und bei IGT-Probanden 0,01, bezüglich der ungesättigten Fettsäuren bei IGT-Probanden 0,009. Bei den einfach ungesättigten Fettsäuren ergab sich lediglich bei NGT-Probanden ein Reduktionstrend ($p = 0,10$).

Körperliche Fitness

Der HPA score nahm in beiden Probandengruppen während der Teilnahme am TULIP zu. Allerdings war diese Zunahme mit einem p-Wert von 0,08 bei NGT-Probanden und einem p-Wert von 0,07 bei IGT-Probanden statistisch nicht signifikant. Ein statistisch signifikanter Unterschied von der Erst- zur Folgeuntersuchung ergab sich jedoch bei den NGT-Probanden bezüglich der VO_2 max. Der p-Wert der Änderung betrug hier 0,008 und die VO_2 max nahm von im Mittel $26,46 \pm 1,24 \text{ ml*kg*lbm}^{-1}*\text{min}^{-1}$ auf $28,01 \pm 1,12 \text{ ml*kg*lbm}^{-1}*\text{min}^{-1}$ zu. In der Gruppe der IGT-Probanden zeigte sich mit einem p-Wert von 0,10 ein Trend zu höheren Werten bei der Folgeuntersuchung. Die IAS änderte sich in beiden Probandengruppen statistisch signifikant (siehe Tabelle 3.2 und Abb. 3.3): Bei den NGT-Probanden betrug diese anfangs im Mittel 81 ± 8 Watt. Nach im Mittel 9 \pm 2 Monaten war diese auf 95 ± 7 Watt gestiegen ($p = 0,004$). Noch deutlicher war die Zunahme bei den IGT-Probanden: Hier betrug der Ausgangswert der IAS im Mittel 60 ± 8 Watt während bei der Folgeuntersuchung ein mittlerer Wert von 79 ± 10 Watt festgestellt werden konnte ($p = 0,0003$).

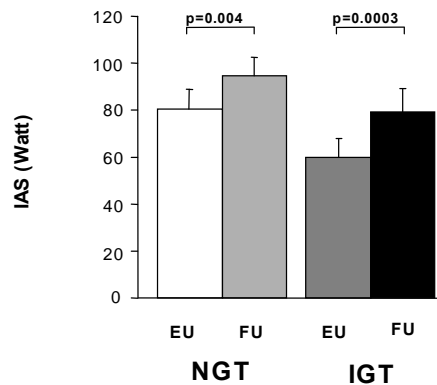


Abb. 3.3: Veränderungen der mittleren IAS bei NGT- und IGT-Probanden von der Erst- zur Folgeuntersuchung

IAS: Individuelle anaerobe Schwelle; NGT: normal glucose tolerance, normale Glukosetoleranz; IGT: impaired glucose tolerance, eingeschränkte Glukosetoleranz; EU: Erstuntersuchung; FU: Folgeuntersuchung; p: Signifikanzniveau

Wird die Trainingsintensität beider Gruppen betrachtet, so zeigten sich sehr ähnliche und somit gut vergleichbare Werte bei NGT- und IGT-Probanden. Bei der Folgeuntersuchung betrug der vergleichende P-Wert 0,99. Die Trainingsintensität ist wie folgt definiert: Trainingsintensität = Herzfrequenz > 100/min in min/d. NGT-Probanden trainierten im Mittel 24 ± 11 min/d mit einer Herzfrequenz > 100/min, IGT-Probanden 24 ± 4 min/d.

4. Diskussion

4.1 Lebensstilintervention bei IGT- und NGT-Probanden

Ziel der Untersuchung war es, herauszufinden, ob eine Lebensstilveränderung bei Probanden mit NGT aber erhöhtem Risiko an einem Typ 2 Diabetes zu erkranken, ebenso einen positiven Effekt auf den Glukose- und Lipid-metabolismus sowie auf die Körperfettverteilung hat, wie dies bei Probanden mit bereits bestehender IGT der Fall ist. Die Inhalte dieser Lebensstilveränderung waren Ernährungsumstellung und vermehrte körperliche Aktivität, angelehnt an das Interventionsprogramm der finnischen Diabetespräventionsstudie [47, 90]. In dieser Studie führte die Intervention bei IGT-Probanden zu einer Reduktion des relativen Risikos um 58 %, an einem Typ 2 Diabetes zu erkranken. Bisher existiert allerdings nur eine Studie, in welcher die Effekte einer Lebensstilintervention auf die Prävention des Typ 2 Diabetes nicht ausschließlich an Probanden mit IGT untersucht wurden [18]. Hierbei handelt es sich um eine Sekundäranalyse des Multiple Risk Factor Intervention Trials, einer großen randomisierten und kontrollierten Lebensstilinterventionsstudie, deren primäres Ziel es war, den Effekt eines veränderten Lebensstils auf die Inzidenz der koronaren Herzerkrankung zu untersuchen [60]. Das Interventionsprogramm ergab bei den normoglykämischen Probanden der Interventionsgruppe sowohl reduzierte Nüchternglukosewerte als auch ein vermindertes Typ 2 Diabetesrisiko im Vergleich zur Kontrollgruppe [18]. Allerdings wurden die Probanden dieser Studie nicht danach charakterisiert, ob sie eine IGT oder eine NGT aufwiesen. Dass es notwendig ist zu untersuchen, ob NGT-Probanden von derartigen Lebensstilinterventionsprogrammen profitieren, betonte Tuomilehto in einem Leitartikel von zur oben genannten Studie [91]. Dies ist besonders deshalb wichtig, weil das Stadium einer IGT bereits mit Hyperglykämie und einer möglichen Glukotoxizität und Lipotoxizität auf die Betazellen des Pankreas verbunden ist [27]. Eine frühzeitige Intervention erscheint somit gerade bei NGT-Probanden mit erhöhtem Risiko, einen Typ 2 Diabetes zu entwickeln, von großer Bedeutung. Denn der Einfluss zum Erhalt

der Betazellfunktion ist wahrscheinlich effektiver und somit auch der Nutzen einer Prävention größer, wenn die hyperglykämische Phase auf dem Weg, an einem manifesten Typ 2 Diabetes zu erkranken, noch nicht erreicht ist.

Um den angestrebten direkten Vergleich zwischen IGT- und NGT-Probanden zu ermöglichen, wurden in dieser Arbeit 2 relativ kleine aber phänotypisch umfangreich charakterisierte Probandengruppen untersucht, welche mittels statistischer Paarbildung nahezu exakt aneinander angepasst worden waren. Dieses sogenannte „Matching“ geschah in der Reihenfolge Geschlecht, Alter und Körpergewicht.

Bei den 22 NGT-Probanden zeigte sich nach 9 Monaten Teilnahme am Lebensstilinterventionsprogramm eine geringe aber signifikante Reduktion des Körpergewichts und des BMI. Hingegen nahmen Nüchtern-glukosewert und 2-Stunden-Glukosewert in der NGT-Probandengruppe nicht signifikant ab. Allerdings wurden die mittels Kernspintomographie gemessenen Veränderungen des Gesamtkörperfettgehalts und der Menge an viszeralem Fett in % des Gesamtkörpergewichts bei NGT-Probanden in ähnlichem Ausmaß beobachtet, wie dies bei IGT-Probanden der Fall war. Die Abnahme des viszeralen Fettgehalts war in der NGT-Probandengruppe mit einem p-Wert $< 0,0001$ sogar noch ausgeprägter als bei den Probanden mit IGT. Sowohl viszerales Fett als auch Leberfett stellen Fettdepots dar, welche einem raschen Regulationsmechanismus unterliegen und nicht nur vom Gesamtkörperfettgehalt sondern auch von der Energiebilanz und dem Fettgehalt der Ernährung abhängig sind [89, 99]. So konnten auch bezüglich des Leberfettgehalts starke Veränderungen durch die Lebensstilintervention festgestellt werden: Dieser nahm signifikant bei NGT-Probanden um 41 % und bei IGT-Probanden um 24 % ab. Ebenso wie beim viszeralen Fettgehalt war das Ausmaß dieser Abnahme bei NGT-Probanden stärker als bei IGT-Probanden. Da insbesondere ein hoher Leberfettgehalt eine wichtige Rolle in der Pathogenese des Typ 2 Diabetes zu spielen scheint [45, 68, 78, 93, 104], unterstützen diese Ergebnisse die Hypothese, dass sich ein veränderter Lebensstil bei IGT- und NGT-Probanden ähnlich positiv auf den Glukose- und Lipidmetabolismus auswirkt.

Folglich stellt sich die Frage, warum bei den NGT-Probanden im Gegensatz zu den IGT-Probanden keine Veränderung bezüglich der Glukosetoleranz und nur eine geringe und nicht signifikante Zunahme der Insulinsensitivität festgestellt werden konnte. Möglicherweise lässt sich dieser Sachverhalt mit der Art der Messung des viszeralen Fettgehalts und des Leberfettgehalts erklären. Denn sowohl die MRT als auch die ¹H-MRS stellen sehr sensitive Methoden dar, mit welchen schon kleinste Veränderungen dieser Parameter feststellbar sind. Zudem sind sowohl Leberfettgehalt als auch viszeraler Fettgehalt durch einen schnellen Lipidumsatz gekennzeichnet. Somit können Veränderungen schon sehr früh wahrgenommen werden. Glukosetoleranz und Insulinsensitivität dagegen werden durch viele andere Parameter wie beispielsweise Insulinsekretion und Genetik beeinflusst [10]. Folglich sind Veränderungen dieser Parameter nicht so leicht zu erkennen. Außerdem ist es möglich, dass Veränderungen der Glukosetoleranz aufgrund eines sogenannten „Ceiling-Effekts“ keine statistische Signifikanz erreichten, da NGT-Probanden bereits hohe Ausgangswerte aufwiesen.

Dennoch bestand hinsichtlich der Insulinsensitivität, welche aus den Daten des OGTT geschätzt wurde, bei NGT-Probanden nach Lebensstilintervention ein Trend hin zu metabolisch günstigeren Werten. Dabei ist zu beachten, dass die Insulinsensitivität nicht mittels euglykämischem hyperinsulinäischem Clamp gemessen wurde, welcher diesbezüglich als Goldstandard angesehen wird [23]. Da die Schätzung der Insulinsensitivität aus dem OGTT jedoch stark mit der aus dem Clamp bestimmten Insulinsensitivität korreliert [55], war es möglich, einen guten Einblick in die Effekte einer Lebensstilintervention auf die Veränderungen der Insulinsensitivität zu erhalten.

4.2 Einfluss von Lebensstilintervention auf Körperfettverteilung, intrahepatischen und intramyozellulären Fettgehalt

Unlängst untersuchten auch andere Studien die Auswirkung einer Lebensstilintervention auf die Körperfettverteilung. In der Studie von Petersen et al. [66] wurden beispielsweise Patienten mit einem schlecht eingestellten Typ 2 Diabetes untersucht. Eine moderate Reduktion des Körpergewichts der Probanden führte hier zu einer deutlich verminderten hepatischen Insulinresistenz und zu einer Abnahme des Leberfettgehalts unabhängig von jeglichen Veränderungen des insulinstimulierten peripheren Glukosestoffwechsels. Die Ergebnisse unserer Studie stimmen in Hinblick auf die Veränderungen des Leberfettgehalts mit diesen Daten überein. Diesbezüglich stellt sich die Frage, ob die mittels Intervention herbeigeführte Verminderung der hepatischen Lipide lediglich ein sekundäres Phänomen der Körpergewichtsreduktion ist, oder ob hier eine direkte Beteiligung an der Pathogenese des Typ 2 Diabetes vorliegt. Diese Frage ist von entscheidender Bedeutung. Es gibt überzeugende Daten, dass eine intrahepatische Lipidanreicherung die Signaltransduktion von Insulin in der Leber beeinträchtigt und somit zur Entstehung einer Insulinresistenz der Leber beiträgt [68, 104]. Zudem konnte jüngst von unserer Arbeitsgruppe gezeigt werden, dass das Protein Fetuin-A, welches eine hemmende Wirkung auf die periphere Signaltransduktion von Insulin hat [3], hauptsächlich von der Leber produziert und sezerniert wird, wenn sich im Hepatozyten Fett anreichert [78]. Dies stützt die Hypothese, dass eine Fettleber eine wichtige Rolle bei der Pathogenese des Typ 2 Diabetes spielt.

Im Gegensatz zur oben genannten Studie von Petersen et al. [66] zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zusätzlich zu den Veränderungen des intrahepatischen Fettgehalts auch eine Abnahme des intramyozellulären Fettgehalts bei IGT-Probanden nach Intervention.

Zudem liegen nun Daten sowohl bei IGT- als auch bei NGT-Probanden über den Effekt einer Lebensstilintervention auf Veränderungen des Gesamtkörperfetts und des viszeralen Fettgehalts vor. Beides war sowohl bei IGT- als auch bei NGT-Probanden durch die Intervention unserer Studie positiv

beeinflusst worden hin zu signifikant verminderten Werten. Eine Abnahme des intraabdominellen Fetts nach Intervention wurde durch Carr et al. auch bei Amerikanern japanischer Herkunft gezeigt [13]. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam ebenso die Studie von Tiikkainen et al., an welcher übergewichtige Frauen teilnahmen [89]. Hier ergab eine Verminderung des Körpergewichts um 8 % eine deutlich stärkere Abnahme des mittels $^1\text{H-MRS}$ gemessenen Leberfettgehalts bei den Frauen, welche zu Beginn der Studie diesbezüglich höhere Ausgangswerte aufwiesen, im Gegensatz zu denen mit anfänglich niedrigerem Leberfettgehalt. Die intraabdominellen und subkutanen Fettdepots verminderten sich dagegen ähnlich stark in beiden Gruppen bei nahezu gleichen Ausgangswerten.

4.3 Probandencompliance

In der vorliegenden Arbeit wurde auch die Frage gestellt, inwiefern Personen, die wissen, dass sie eine NGT haben, neue Verhaltensmuster bezüglich ihrer Ernährung und körperlichen Aktivität in ihren Alltag aufnehmen und einhalten, wenn sie an Lebensstilinterventionsprogrammen teilnehmen.

Diese Personen sind möglicherweise nicht compliant sobald sie wissen, dass ihre Glukosetoleranz normal ist und sie deshalb auch ein geringeres Risiko für einen Typ 2 Diabetes und für kardiovaskuläre Erkrankungen haben als Personen mit einer IGT.

Um diese Frage beantworten zu können, wurden zum einen die Ernährungsgewohnheiten der Studienteilnehmer vor und während des Interventionsprogramms anhand von dreitägigen Ernährungstagebüchern ermittelt. Zum anderen wurden Fragebögen verwendet, um den HPA score der Probanden vor und während der Intervention zu bestimmen. Zusätzlich wurde die körperliche Aktivität während der Teilnahme am Interventionsprogramm anhand von gespeicherten Daten der Pulsuhr erfasst, welche während des körperlichen Trainings zur Dokumentation der Intensität getragen wurde. Der Ermittlung der körperlichen Fitness dienten weitere sportmedizinische Untersuchungen. So wurde einerseits bei jedem Probanden die VO_2 max als Parameter für die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit anhand eines Fahrradergometers bestimmt, andererseits die IAS bei einer Laufbandergometrie-Untersuchung ermittelt.

Bei der Auswertung der gewonnenen Daten konnte festgestellt werden, dass die tägliche Gesamtkalorienaufnahme im Laufe der Lebensstiländerung bis zur Folgeuntersuchung sowohl bei IGT- als auch bei NGT-Probanden in ähnlichem Ausmaß abnahm. Statistische Signifikanz erreichte diese Reduktion allerdings nur in der Gruppe der IGT-Probanden, wobei die Gruppe der NGT-Probanden einen Trend zu geringeren Werten aufwies. Möglicherweise zeigt sich hier eine unterschiedliche Motivation der beiden Probandengruppen mit geringerer Compliance in der NGT-Probandengruppe. In Anbetracht der Nahrungsbestandteile nahm die Fettaufnahme in beiden Gruppen signifikant ab, während

keine signifikanten Veränderungen der Aufnahme an Kohlenhydraten und Ballaststoffen festzustellen waren.

Bezogen auf die körperliche Aktivität konnte erstens ermittelt werden, dass der HPA score, welcher anhand eines Fragebogens bestimmt wurde, in beiden Gruppen zunahm. Diese Zunahme erreichte allerdings weder bei IGT- noch bei NGT-Probanden eine statistische Signifikanz.

Zweitens wurde das angestrebte Ziel von mindestens 3 Stunden Sport pro Woche nicht von allen Studienteilnehmern erreicht. Mit einem Durchschnitt von 2,8 Stunden pro Woche ist dies dennoch ein gutes Ergebnis, wenn man beachtet, dass es sich um eine untrainierte Population handelte, welche begann, individuell Sport zu treiben, allein weil sie bei der Erstuntersuchung dazu angehalten worden war, Ausdauersportarten auszuüben. Bei diesem Erstkontakt wurden die Probanden über ihre IAS und die optimale persönliche Herzfrequenz während des Ausdauertrainings informiert.

Drittens konnte nach 9 Monaten Lebensstilintervention ein deutlicher und signifikanter Anstieg der IAS festgestellt werden. Dieser Parameter gilt als sehr präzise, um die aerobe physische Leistungsfähigkeit zu bestimmen. Die IAS nahm bei NGT-Probanden um 17 % und bei IGT-Probanden sogar um 31 % zu. Ebenfalls in beiden Probandengruppen verbesserte sich die mittels Fahrradergometrie gemessene VO_2 max, wobei hier die Zunahme nur bei IGT-Probanden signifikant war.

4.4 Grenzen der Studie und Fazit

Die Grenzen dieser Studie liegen erstens in der eher geringen Anzahl an Probanden. Somit lässt sich diese Studie nicht einfach mit großen epidemiologischen Studien vergleichen. Die geringe Probandenanzahl mag auch dazu beigetragen haben, dass manche Ergebnisse keine statistische Signifikanz erreicht haben.

Zweitens konnte anhand des gewählten Ansatzes nicht ermittelt werden, ob eine Veränderung des Lebensstils bei Probanden mit NGT einen Typ 2 Diabetes verhindern kann. Während der im Mittel neunmonatigen Teilnahme am Lebensstilinterventionsprogramm ist allerdings kein einziger Fall von manifestem Typ 2 Diabetes aufgetreten. Um die Frage, ob eine Intervention tatsächlich auch bei NGT-Probanden vor einer Erkrankung an Typ 2 Diabetes schützt, tatsächlich beantworten zu können, ist eine längere Studiendauer notwendig.

Dennoch konnte gezeigt werden, dass derartige Lebensstilinterventionsprogramme auch bei NGT-Probanden realisierbar sind und sich auch in dieser Probandengruppe günstig auf den Glukose- und Lipidmetabolismus und ganz besonders auf die Körperfettverteilung und die Verteilung der ektopen Fettanlagen auswirken.

Abschließend konnte festgestellt werden, dass eine Lebensstilintervention durch Ernährungsumstellung und eine vermehrte körperliche Aktivität sowohl bei IGT- als auch bei NGT-Probanden effektiv war, um die Menge an viszeralem Fett und an Leberfett zu vermindern und zwar in beiden Gruppen in ähnlichem Ausmaß. Während diese Intervention nicht notwendigerweise auch die Glukosetoleranz bei NGT-Probanden verbessert, so kann sie doch frühzeitig mittels Verbesserung einer unvorteilhaften Fettverteilung das Risiko für eine Verschlechterung der Glukosetoleranz und der Insulinsensitivität beeinflussen. Daher ist es sinnvoll, Personen mit NGT aber erhöhtem Risiko, an einem Typ 2 Diabetes zu erkranken, in zukünftige Lebensstilinterventionsprogramme einzuschließen.

5. Zusammenfassung

Der weltweit rapide Anstieg der Prävalenz des Typ 2 Diabetes gewinnt zunehmend an Bedeutung. Dass eine Prävention dieser Erkrankung auf der Stufe einer eingeschränkten Glukosetoleranz (impaired glucose tolerance, IGT) möglich ist, konnte in mehreren großen Lebensstilinterventionsstudien nachgewiesen werden. Dennoch gibt es nur wenig Information darüber, ob eine dauerhafte Lebensstilveränderung auch bei Personen mit normaler Glukosetoleranz (normal glucose tolerance, NGT), aber erhöhtem Risiko, einen Typ 2 Diabetes zu entwickeln, ähnlich positive Effekte erzeugt.

In diesem Zusammenhang wurden in der vorliegenden Arbeit 22 NGT-Probanden mit erhöhtem Typ 2 Diabetesrisiko und 22 IGT-Probanden, welche mittels statistischer Paarbildung exakt aneinander angepasst worden waren, untersucht. Diese nahmen an einem Lebensstilinterventionsprogramm teil, das eine Zunahme an körperlicher Aktivität und eine verminderte Kalorienaufnahme beinhaltete. Die Veränderungen des Glukose- und Lipidmetabolismus und auch der Körperfettverteilung wurden bestimmt.

Von der Erst- zur Folgeuntersuchung, welche im Mittel nach 9 ± 2 Monaten stattfand, ergaben sich folgende Veränderungen: Das Körpergewicht nahm in beiden Probandengruppen signifikant ab. Bei IGT-Probanden war eine signifikante Reduktion des 2-Stunden-Glukosewertes im oralen Glukosetoleranztest (OGTT) und eine Zunahme der Insulinsensitivität feststellbar. Der intramyozelluläre Fettgehalt nahm bei IGT-Probanden signifikant ab, und nach Intervention zeigte sich in beiden Gruppen eine deutlich und signifikant reduzierte Menge an viszeralem und intrahepatischem Fett.

Die Teilnahme am Lebensstilinterventionsprogramm verbesserte folglich die Glukosetoleranz bei IGT-Probanden, nicht hingegen bei NGT-Probanden. Dennoch kann die erreichte Reduktion metabolisch relevanter Lipidspeicher in Leber und Abdomen bei NGT-Probanden das Risiko einer Verschlechterung der Glukosetoleranz vermindern.

6. Anhang

6.1 Abkürzungsverzeichnis

BMI	=	Body-Mass-Index
BZ	=	Blutzucker
EKG	=	Elektrokardiogramm
EMCL	=	extramyocellular lipids
FFA	=	free fatty acids
HDL	=	high density lipoproteins
¹ H MRS	=	Protonen Magnetresonanz-Spektroskopie
HPA	=	habitual physical activity
IAS	=	individuelle anaerobe Schwelle
IGT	=	impaired glucose tolerance
IMCL	=	intramyocellular lipids
ISI	=	Insulinsensitivitätsindex
LDL	=	low density lipoproteins
M	=	Mittelwert
MRT	=	Magnetresonanz-Tomographie
NGT	=	normal glucose tolerance
OGTT	=	oraler Glukosetoleranztest
SFM	=	Standardfehler des Mittelwertes
TNF- α	=	Tumornekrosefaktor- α
TULIP	=	Tübinger Lebensstil Interventions Programm
VO ₂ max	=	maximale Sauerstoffaufnahme

6.2 Tabellenverzeichnis

Tab. 2.1	Probandendaten
Tab. 2.2	Kriterien für die Einteilung in NGT, IGT und manifesten Diabetes mellitus anhand der Blutzuckerwerte
Tab. 2.3	Gehbandprotokoll modifiziert nach Balke [7]
Tab. 3.1	Anthropometrische und metabolische Parameter
Tab. 3.2	Ernährung und körperliche Aktivität

6.3 Abbildungsverzeichnis

Abb. 2.1	^1H MR-Spektren aus der Wadenmuskulatur
Abb. 2.2	Volumenselektives Spektrum aus der Leber
Abb. 3.1	Magnetresonanz-tomographisch ermittelte Veränderungen von Körperfett und Fettverteilung bei NGT- und IGT-Probanden von der Erst- zur Folgeuntersuchung
Abb. 3.2	Magnetresonanz-spektroskopisch ermittelte Veränderungen ektooper Fettanlagen bei NGT- und IGT-Probanden von der Erst- zur Folgeuntersuchung
Abb. 3.3	Veränderungen der mittleren IAS bei NGT- und IGT-Probanden von der Erst- zur Folgeuntersuchung

7. Quellenangaben

- [1] American Diabetes Association (2007)
Standards of medical care in diabetes--2007
Diabetes Care 30 Suppl 1, S4-S41
- [2] Angulo P (2002)
Nonalcoholic fatty liver disease
N Engl J Med 346(16), 1221-31
- [3] Auberger P, Falquerho L, Contreres JO, Pages G, Le Cam G, Rossi B, Le Cam A (1989)
Characterization of a natural inhibitor of the insulin receptor tyrosine kinase: cDNA cloning, purification, and anti-mitogenic activity
Cell 58(4), 631-40
- [4] Baecke JA, Burema J, Frijters JE (1982)
A short questionnaire for the measurement of habitual physical activity in epidemiological studies
Am J Clin Nutr 36(5), 936-42
- [5] Balkau B, Shipley M, Jarrett RJ, Pyorala K, Pyorala M, Forhan A, Eschwege E (1998)
High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle-aged nondiabetic men. 20-year follow-up in the Whitehall Study, the Paris Prospective Study, and the Helsinki Policemen Study
Diabetes Care 21(3), 360-7
- [6] Balkau B (2000)
The DECODE study. Diabetes epidemiology: collaborative analysis of diagnostic criteria in Europe
Diabetes Metab 26(4), 282-6
- [7] Balke B, Ware RW (1959)
An experimental study of physical fitness of Air Force personnel.
U S Armed Forces Med J. 10(6), 675-88
- [8] Barr EL, Zimmet PZ, Welborn TA, Jolley D, Magliano DJ, Dunstan DW, Cameron AJ, Dwyer T, Taylor HR, Tonkin AM, Wong TY, McNeil J, Shaw JE (2007)
Risk of cardiovascular and all-cause mortality in individuals with diabetes mellitus, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance: the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study (AusDiab)
Circulation 116(2), 151-7

- [9] Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H, Capeau J, Feve B (2006)
Recent advances in the relationship between obesity, inflammation and insulin resistance
Eur Cytokine Netw 17(1), 4-12
- [10] Bell GI, Polonsky KS (2001)
Diabetes mellitus and genetically programmed defects in beta-cell function
Nature 414(6865), 788-91
- [11] Bergman RN (2000)
Non-esterified fatty acids and the liver: why is insulin secreted into the portal vein?
Diabetologia 43(7), 946-52
- [12] Boden G (1997)
Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM
Diabetes 46(1), 3-10
- [13] Carr DB, Utzschneider KM, Boyko EJ, Asberry PJ, Hull RL, Kodama K, Callahan HS, Matthys CC, Leonetti DL, Schwartz RS, Kahn SE, Fujimoto WY (2005)
A reduced-fat diet and aerobic exercise in Japanese Americans with impaired glucose tolerance decreases intra-abdominal fat and improves insulin sensitivity but not beta-cell function
Diabetes 54(2), 340-7
- [14] Cassano PA, Rosner B, Vokonas PS, Weiss ST (1992)
Obesity and body fat distribution in relation to the incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. A prospective cohort study of men in the normative aging study
Am J Epidemiol 136(12), 1474-86
- [15] Clausen JO, Borch-Johnsen K, Ibsen H, Bergman RN, Hougaard P, Winther K, Pedersen O (1996)
Insulin sensitivity index, acute insulin response and glucose effectiveness in a population-based sample of 380 young healthy Caucasians. Analysis of the impact of gender, body fat, physical fitness and life-style factors
J Clin Invest 98(5), 1195-209
- [16] Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S (1999)
The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years
Diabetes Care 22(2), 233-40

- [17] Dagenais GR, Tancredi RG, Zierler KL (1976)
Free fatty acid oxidation by forearm muscle at rest and evidence for an intramuscular lipid pool in the human forearm
J Clin Invest 58(2), 421-31
- [18] Davey Smith G, Bracha Y, Svendsen KH, Neaton JD, Haffner SM, Kuller LH (2005)
Incidence of type 2 diabetes in the randomized multiple risk factor intervention trial
Ann Intern Med 142(5), 313-22
- [19] DECODE Study Group (1998)
Will new diagnostic criteria for diabetes mellitus change phenotype of patients with diabetes? Reanalysis of European epidemiological data. DECODE Study Group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Study Group
Bmj 317(7155), 371-5
- [20] DECODE Study Group (1999)
Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe
Lancet 354(9179), 617-21
- [21] DECODE Study (1999)
Consequences of the new diagnostic criteria for diabetes in older men and women. DECODE Study (Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe)
Diabetes Care 22(10), 1667-71
- [22] DECODE Study Group (2001)
Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria
Arch Intern Med 161(3), 397-405
- [23] DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R (1979)
Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance
Am J Physiol 237(3), E214-23
- [24] Dowse GK, Zimmet PZ, Gareeboo H, George K, Alberti MM, Tuomilehto J, Finch CF, Chitson P, Tulsidas H (1991)
Abdominal obesity and physical inactivity as risk factors for NIDDM and impaired glucose tolerance in Indian, Creole and Chinese Mauritians
Diabetes Care 14(4), 271-82

- [25] Dresner A, Laurent D, Marcucci M, Griffin ME, Dufour S, Cline GW, Slezak LA, Andersen DK, Hundal RS, Rothman DL, Petersen KF, Shulman GI (1999)
Effects of free fatty acids on glucose transport and IRS-1-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity
J Clin Invest 103(2), 253-9
- [26] Dyck DJ, Heigenhauser GJ, Bruce CR (2006)
The role of adipokines as regulators of skeletal muscle fatty acid metabolism and insulin sensitivity
Acta Physiol (Oxf) 186(1), 5-16
- [27] Ferrannini E (1998)
Insulin resistance versus insulin deficiency in non-insulin-dependent diabetes mellitus: problems and prospects
Endocr Rev 19(4), 477-90
- [28] Fuller JH, Shipley MJ, Rose G, Jarrett RJ, Keen H (1980)
Coronary-heart-disease risk and impaired glucose tolerance. The Whitehall study
Lancet 1(8183), 1373-6
- [29] Gastaldelli A, Miyazaki Y, Pettiti M, Matsuda M, Mahankali S, Santini E, DeFronzo RA, Ferrannini E (2002)
Metabolic effects of visceral fat accumulation in type 2 diabetes
J Clin Endocrinol Metab 87(11), 5098-103
- [30] Gastaldelli A, Cusi K, Pettiti M, Hardies J, Miyazaki Y, Berria R, Buzzigoli E, Sironi AM, Cersosimo E, Ferrannini E, DeFronzo RA (2007)
Relationship between hepatic/visceral fat and hepatic insulin resistance in nondiabetic and type 2 diabetic subjects
Gastroenterology 133(2), 496-506
- [31] Goodpaster BH, He J, Watkins S, Kelley DE (2001)
Skeletal muscle lipid content and insulin resistance: evidence for a paradox in endurance-trained athletes
J Clin Endocrinol Metab 86(12), 5755-61
- [32] Guerre-Millo M (2004)
Adipose tissue and adipokines: for better or worse
Diabetes Metab 30(1), 13-9
- [33] Hanefeld M, Koehler C, Henkel E, Fuecker K, Schaper F, Temelkova-Kurktschiev T (2000)
Post-challenge hyperglycaemia relates more strongly than fasting hyperglycaemia with carotid intima-media thickness: the RIAD Study. Risk Factors in Impaired Glucose Tolerance for Atherosclerosis and Diabetes
Diabet Med 17(12), 835-40

- [34] Harris MI (1996)
Impaired glucose tolerance - prevalence and conversion to NIDDM
Diabet Med 13(3 Suppl 2), S9-11
- [35] Haslbeck M, Silberhorn H, Kraus B, Bachmann W (1980)
Prognostic value of OGTT: Ten year follow-up of patients with impaired and equivocal glucose tolerance.
Diabetologia 19, 281
- [36] Hedblad B, Nilsson P, Janzon L, Berglund G (2000)
Relation between insulin resistance and carotid intima-media thickness and stenosis in non-diabetic subjects. Results from a cross-sectional study in Malmo, Sweden
Diabet Med 17(4), 299-307
- [37] Hedblad B, Nilsson P, Engstrom G, Berglund G, Janzon L (2002)
Insulin resistance in non-diabetic subjects is associated with increased incidence of myocardial infarction and death
Diabet Med 19(6), 470-5
- [38] Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, Willett WC (2001)
Diet, lifestyle and the risk of type 2 diabetes mellitus in women
N Engl J Med 345(11), 790-7
- [39] Hwang JH, Stein DT, Balent B, Barillas L, Tonelli J, Rosenbaum M, Hawkins M (2002)
Simultaneous quantitative assessment of intrahepatic triglycerides (IHTG) and intramyocellular lipids (IMCL) using ¹H MRS in non-diabetic subjects: relationship to insulin sensitivity.
Proc Intl Soc Mag Reson Med 10, 171
- [40] Jacob S, Machann J, Rett K, Brechtel K, Volk A, Renn W, Maerker E, Matthaei S, Schick F, Claussen CD, Haring HU (1999)
Association of increased intramyocellular lipid content with insulin resistance in lean nondiabetic offspring of type 2 diabetic subjects
Diabetes 48(5), 1113-9
- [41] Jarrett RJ, McCartney P, Keen H (1982)
The Bedford survey: ten year mortality rates in newly diagnosed diabetics, borderline diabetics and normoglycaemic controls and risk indices for coronary heart disease in borderline diabetics
Diabetologia 22(2), 79-84
- [42] Kadowaki T, Hara K, Yamauchi T, Terauchi Y, Tobe K, Nagai R (2003)
Molecular mechanism of insulin resistance and obesity
Exp Biol Med (Maywood) 228(10), 1111-7

- [43] Kahn BB, Flier JS (2000)
Obesity and insulin resistance
J Clin Invest 106(4), 473-81
- [44] Kautzky-Willer A, Krssak M, Winzer C, Pacini G, Tura A, Farhan S, Wagner O, Brabant G, Horn R, Stingl H, Schneider B, Waldhausl W, Roden M (2003)
Increased intramyocellular lipid concentration identifies impaired glucose metabolism in women with previous gestational diabetes
Diabetes 52(2), 244-51
- [45] Kelley DE, McKolanis TM, Hegazi RA, Kuller LH, Kalhan SC (2003)
Fatty liver in type 2 diabetes mellitus: relation to regional adiposity, fatty acids, and insulin resistance
Am J Physiol Endocrinol Metab 285(4), E906-16
- [46] King H, Aubert RE, Herman WH (1998)
Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates and projections
Diabetes Care 21(9), 1414-31
- [47] Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM (2002)
Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin
N Engl J Med 346(6), 393-403
- [48] Kriska AM, LaPorte RE, Pettitt DJ, Charles MA, Nelson RG, Kuller LH, Bennett PH, Knowler WC (1993)
The association of physical activity with obesity, fat distribution and glucose intolerance in Pima Indians
Diabetologia 36(9), 863-9
- [49] Krssak M, Falk Petersen K, Dresner A, DiPietro L, Vogel SM, Rothman DL, Roden M, Shulman GI (1999)
Intramyocellular lipid concentrations are correlated with insulin sensitivity in humans: a ¹H NMR spectroscopy study
Diabetologia 42(1), 113-6
- [50] Lindgarde F, Saltin B (1981)
Daily physical activity, work capacity and glucose tolerance in lean and obese normoglycaemic middle-aged men
Diabetologia 20(2), 134-8

- [51] Lindstrom J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, Aunola S, Eriksson JG, Hemio K, Hamalainen H, Harkonen P, Keinanen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Mannelin M, Paturi M, Sundvall J, Valle TT, Uusitupa M, Tuomilehto J (2006)
Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study
Lancet 368(9548), 1673-9
- [52] Loeffler G, Petrides PE
Biochemie und Pathobiochemie
6. korrigierte Auflage 1998, Springer Verlag Berlin Heidelberg New York
- [53] Machann J, Thamer C, Schnoedt B, Haap M, Haring HU, Claussen CD, Stumvoll M, Fritsche A, Schick F (2005)
Standardized assessment of whole body adipose tissue topography by MRI
J Magn Reson Imaging 21(4), 455-62
- [54] Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, Brown J, Zhao F, Hunt D, Piegas L, Calvin J, Keltai M, Budaj A (2000)
Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry
Circulation 102(9), 1014-9
- [55] Matsuda M, DeFronzo RA (1999)
Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp
Diabetes Care 22(9), 1462-70
- [56] Meisinger C, Doring A, Thorand B, Heier M, Lowel H (2006)
Body fat distribution and risk of type 2 diabetes in the general population: are there differences between men and women? The MONICA/KORA Augsburg cohort study
Am J Clin Nutr 84(3), 483-9
- [57] Meyer KA, Kushi LH, Jacobs DR, Jr., Slavin J, Sellers TA, Folsom AR (2000)
Carbohydrates, dietary fiber and incident type 2 diabetes in older women
Am J Clin Nutr 71(4), 921-30
- [58] Meyer KA, Kushi LH, Jacobs DR, Jr., Folsom AR (2001)
Dietary fat and incidence of type 2 diabetes in older Iowa women
Diabetes Care 24(9), 1528-35

- [59] Mohan V, Shanthirani CS, Deepa R (2003)
Glucose intolerance (diabetes and IGT) in a selected South Indian population with special reference to family history, obesity and lifestyle factors - the Chennai Urban Population Study (CUPS 14)
J Assoc Physicians India 51, 771-7
- [60] Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group (1982)
Multiple risk factor intervention trial. Risk factor changes and mortality results.
Jama 248(12), 1465-77
- [61] National Diabetes Data Group (1979)
Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance.
Diabetes 28(12), 1039-57
- [62] Ohlson LO, Larsson B, Svardsudd K, Welin L, Eriksson H, Wilhelmsen L, Bjorntorp P, Tibblin G (1985)
The influence of body fat distribution on the incidence of diabetes mellitus. 13.5 years of follow-up of the participants in the study of men born in 1913
Diabetes 34(10), 1055-8
- [63] Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, Hu ZX, Lin J, Xiao JZ, Cao HB, Liu PA, Jiang XG, Jiang YY, Wang JP, Zheng H, Zhang H, Bennett PH, Howard BV (1997)
Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study
Diabetes Care 20(4), 537-44
- [64] Perseghin G, Scifo P, De Cobelli F, Pagliato E, Battezzati A, Arcelloni C, Vanzulli A, Testolin G, Pozza G, Del Maschio A, Luzi L (1999)
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(8), 1600-6
- [65] Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Garcia R, Shulman GI (2004)
Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes
N Engl J Med 350(7), 664-71

- [66] Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Lehrke M, Hendler RE, Shulman GI (2005)
Reversal of nonalcoholic hepatic steatosis, hepatic insulin resistance and hyperglycemia by moderate weight reduction in patients with type 2 diabetes
Diabetes 54(3), 603-8
- [67] Qureshi K, Abrams GA (2007)
Metabolic liver disease of obesity and role of adipose tissue in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease
World J Gastroenterol 13(26), 3540-53
- [68] Roden M (2006)
Mechanisms of Disease: hepatic steatosis in type 2 diabetes - pathogenesis and clinical relevance
Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2(6), 335-48
- [69] Ryysy L, Hakkinen AM, Goto T, Vehkavaara S, Westerbacka J, Halavaara J, Yki-Jarvinen H (2000)
Hepatic fat content and insulin action on free fatty acids and glucose metabolism rather than insulin absorption are associated with insulin requirements during insulin therapy in type 2 diabetic patients
Diabetes 49(5), 749-58
- [70] Salmeron J, Ascherio A, Rimm EB, Colditz GA, Spiegelman D, Jenkins DJ, Stampfer MJ, Wing AL, Willett WC (1997)
Dietary fiber, glycemic load and risk of NIDDM in men
Diabetes Care 20(4), 545-50
- [71] Salmeron J, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Wing AL, Willett WC (1997)
Dietary fiber, glycemic load and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women
Jama 277(6), 472-7
- [72] Scheen AJ, Luyckx FH (2002)
Obesity and liver disease
Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 16(4), 703-16
- [73] Schick F, Eismann B, Jung WI, Bongers H, Bunse M, Lutz O (1993)
Comparison of localized proton NMR signals of skeletal muscle and fat tissue in vivo: two lipid compartments in muscle tissue
Magn Reson Med 29(2), 158-67
- [74] Schulz LO, Bennett PH, Ravussin E, Kidd JR, Kidd KK, Esparza J, Valencia ME (2006)
Effects of traditional and western environments on prevalence of type 2 diabetes in Pima Indians in Mexico and the U.S
Diabetes Care 29(8), 1866-71

- [75] Seppala-Lindroos A, Vehkavaara S, Hakkinen AM, Goto T, Westerbacka J, Sovijarvi A, Halavaara J, Yki-Jarvinen H (2002)
Fat accumulation in the liver is associated with defects in insulin suppression of glucose production and serum free fatty acids independent of obesity in normal men
J Clin Endocrinol Metab 87(7), 3023-8
- [76] Shaw JE, Hodge AM, de Courten M, Chitson P, Zimmet PZ (1999)
Isolated post-challenge hyperglycaemia confirmed as a risk factor for mortality
Diabetologia 42(9), 1050-4
- [77] Sinha R, Fisch G, Teague B, Tamborlane WV, Banyas B, Allen K, Savoye M, Rieger V, Taksali S, Barbetta G, Sherwin RS, Caprio S (2002)
Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity
N Engl J Med 346(11), 802-10
- [78] Stefan N, Hennige AM, Staiger H, Machann J, Schick F, Krober SM, Machicao F, Fritsche A, Haring HU (2006)
Alpha2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is associated with insulin resistance and fat accumulation in the liver in humans
Diabetes Care 29(4), 853-7
- [79] Strutton DR, Stang PE, Erbey JR, Lydick E (2001)
Estimated coronary heart disease attributable to insulin resistance in populations with and without type 2 diabetes mellitus
Am J Manag Care 7(8), 765-73
- [80] Stumvoll M, Mitrakou A, Pimenta W, Jenssen T, Yki-Jarvinen H, Van Haefen T, Renn W, Gerich J (2000)
Use of the oral glucose tolerance test to assess insulin release and insulin sensitivity
Diabetes Care 23(3), 295-301
- [81] Szczepaniak LS, Babcock EE, Schick F, Dobbins RL, Garg A, Burns DK, McGarry JD, Stein DT (1999)
Measurement of intracellular triglyceride stores by H spectroscopy: validation in vivo
Am J Physiol 276(5 Pt 1), E977-89
- [82] Szczepaniak LS, Dobbins RL, Stein DT, McGarry JD (2002)
Bulk magnetic susceptibility effects on the assessment of intra- and extramyocellular lipids in vivo
Magn Reson Med 47(3), 607-10
- [83] Tataranni PA, Larson DE, Ravussin E (1994)
Body fat distribution and energy metabolism in obese men and women
J Am Coll Nutr 13(6), 569-74

- [84] Taylor R, Ram P, Zimmet P, Raper LR, Ringrose H (1984)
Physical activity and prevalence of diabetes in Melanesian and Indian men in Fiji
Diabetologia 27(6), 578-82
- [85] Thamer C, Machann J, Haap M, Wietek B, Tschritter O, Dahl D, Bachmann O, Jacob S, Fritsche A, Stumvoll M, Haring H, Schick F (2002)
Subclinical lipid accumulation in the liver is associated with reduced insulin action
Diabetologia Suppl. A84
- [86] Thamer C, Machann J, Bachmann O, Haap M, Dahl D, Wietek B, Tschritter O, Niess A, Brechtel K, Fritsche A, Claussen C, Jacob S, Schick F, Haring HU, Stumvoll M (2003)
Intramyocellular lipids: anthropometric determinants and relationships with maximal aerobic capacity and insulin sensitivity
J Clin Endocrinol Metab 88(4), 1785-91
- [87] Thamer C, Machann J, Haap M, Stefan N, Heller E, Schnodt B, Stumvoll M, Claussen C, Fritsche A, Schick F, Haring H (2004)
Intrahepatic lipids are predicted by visceral adipose tissue mass in healthy subjects
Diabetes Care 27(11), 2726-9
- [88] Tiikkainen M, Tamminen M, Hakkinen AM, Bergholm R, Vehkavaara S, Halavaara J, Teramo K, Rissanen A, Yki-Jarvinen H (2002)
Liver-fat accumulation and insulin resistance in obese women with previous gestational diabetes
Obes Res 10(9), 859-67
- [89] Tiikkainen M, Bergholm R, Vehkavaara S, Rissanen A, Hakkinen AM, Tamminen M, Teramo K, Yki-Jarvinen H (2003)
Effects of identical weight loss on body composition and features of insulin resistance in obese women with high and low liver fat content
Diabetes 52(3), 701-7
- [90] Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M (2001)
Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance
N Engl J Med 344(18), 1343-50
- [91] Tuomilehto J (2005)
Primary prevention of type 2 diabetes: lifestyle intervention works and saves money, but what should be done with smokers?
Ann Intern Med 142(5), 381-3

- [92] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group (1998)
Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33).
Lancet 352(9131), 837-53
- [93] Utzschneider KM, Kahn SE (2006)
Review: The role of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease
J Clin Endocrinol Metab 91(12), 4753-61
- [94] Vessby B, Unsitupa M, Hermansen K, Riccardi G, Rivellese AA, Tapsell LC, Nansen C, Berglund L, Louheranta A, Rasmussen BM, Calvert GD, Maffetone A, Pedersen E, Gustafsson IB, Storlien LH (2001)
Substituting dietary saturated for monounsaturated fat impairs insulin sensitivity in healthy men and women: The KANWU Study
Diabetologia 44(3), 312-9
- [95] Virkamaki A, Korshennikova E, Seppala-Lindroos A, Vehkavaara S, Goto T, Halavaara J, Hakkinen AM, Yki-Jarvinen H (2001)
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(10), 2337-43
- [96] Wang JT, Ho LT, Tang KT, Wang LM, Chen YD, Reaven GM (1989)
Effect of habitual physical activity on age-related glucose intolerance
J Am Geriatr Soc 37(3), 203-9
- [97] Wang Y, Rimm EB, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB (2005)
Comparison of abdominal adiposity and overall obesity in predicting risk of type 2 diabetes among men
Am J Clin Nutr 81(3), 555-63
- [98] Weiss R, Dufour S, Taksali SE, Tamborlane WV, Petersen KF, Bonadonna RC, Boselli L, Barbetta G, Allen K, Rife F, Savoye M, Dziura J, Sherwin R, Shulman GI, Caprio S (2003)
Prediabetes in obese youth: a syndrome of impaired glucose tolerance, severe insulin resistance and altered myocellular and abdominal fat partitioning
Lancet 362(9388), 951-7
- [99] Westerbacka J, Lammi K, Hakkinen AM, Rissanen A, Salminen I, Aro A, Yki-Jarvinen H (2005)
Dietary fat content modifies liver fat in overweight nondiabetic subjects
J Clin Endocrinol Metab 90(5), 2804-9

- [100] Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE (1999)
The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance
in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus
J Clin Invest 104(6), 787-94
- [101] World Health Organization (1994)
Prevention of diabetes mellitus. Report of a WHO Study Group
Technical Report Series 844
Geneva, World Health Organization
- [102] World Health Organization (1999)
Definition, Diagnosis, Classification of Diabetes Mellitus and its
Complications: Report of a WHO consultation. Part 1: Diagnosis and
Classification of Diabetes Mellitus.
Geneva, World Health Organization
- [103] Yki-Jarvinen H, Koivisto VA (1983)
Effects of body composition on insulin sensitivity
Diabetes 32(10), 965-9
- [104] Yki-Jarvinen H, Westerbacka J (2005)
The fatty liver and insulin resistance
Curr Mol Med 5(3), 287-95
- [105] Zimmet P, Alberti KG, Shaw J (2001)
Global and societal implications of the diabetes epidemic
Nature 414(6865), 782-7
- [106] Zimmet P (2003)
The burden of type 2 diabetes: are we doing enough?
Diabetes Metab 29(4 Pt 2), 6S9-18

8. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Personen danken, welche an der Erhebung der Daten und an der Erstellung dieser Arbeit beteiligt waren.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Doktorvater PD Dr. Norbert Stefan für die Überlassung des Themas und für sein Engagement bei der Betreuung dieser Arbeit. Ich danke ihm für seine Hilfestellungen und für die sehr gute Betreuung bei der Durchführung der Untersuchungen sowie bei der Erstellung und Durchsicht des Manuskripts. Ganz besonders danke ich ihm für die geduldige Beantwortung all meiner Fragen.

Danken möchte ich auch allen Mitarbeitern des TULIP-Labors für ihre Hilfe bei der Einarbeitung in die Methodik sowie für die gute Planung der Untersuchungen. Mein besonderer Dank gilt hier Anna Bury, Barbara Horrer, Ellen Kollmar und Heike Luz für die Einarbeitung an den Geräten und ihre Hilfe bei der Lösung technischer Probleme.

Ebenso danke ich allen weiteren Mitarbeitern der TULIP-Studie, die an der Betreuung der Probanden, der Organisation und der Datenerhebung beteiligt waren sowie insbesondere allen Probanden, ohne deren Teilnahme an der Studie eine Datenerhebung nicht möglich gewesen wäre.

Meinen Eltern Gisela und Oskar Kottmann danke ich für ihr Interesse an dieser Arbeit, für ihr persönliches Engagement und für ihre großartige Unterstützung. Herzlich danken möchte ich auch meiner Schwester Viola Kottmann für die Durchsicht des Manuskripts und ihre vielen wertvollen Tipps.

Ein besonders großes Dankeschön geht an Georg Bantleon. Sein Beitrag zum Gelingen dieser Arbeit hat mich sehr gefreut!

9. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Julia Kottmann
Geburtsdatum: 24.10.1981
Geburtsort: Göppingen

Schulbildung

09/88-07/92 Grundschulen in Gosbach und Bad Ditzenbach
09/92-06/01 Michelberg Gymnasium in Geislingen an der Steige
Abschluss Allgemeine Hochschulreife

FSJ/Volontariat

09/01-02/02 FSJ an der Karl-Schubert-Schule für seelenpflegebedürftige Kinder e.V. in Stuttgart
02/02-07/02 Volontariat im Shangri-La Waisenhaus der Govinda Entwicklungshilfe e.V. in Kathmandu, Nepal

Studium

10/02 Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Eberhard Karls Universität Tübingen
09/04 Ärztliche Vorprüfung Universität Tübingen
03/05-10/07 Famulaturen in den Fächern Innere Medizin, Allgemeinmedizin, Gynäkologie und Geburtshilfe, Pädiatrie sowie Anästhesiologie und operative Intensivmedizin
08/06-04/07 Auslandssemester an der Universidad de Guadalajara, Mexiko (jeweils einmonatige klinische Praktika in den Fächern Innere Medizin, Chirurgie, Geburtshilfe und Pädiatrie) sowie Praktikum im Krankenhaus Sanatorio Familiar Itzamna, Quetzaltenango, Guatemala in den Fächern Innere Medizin, Chirurgie und Allgemeinmedizin
02/08-01/09 Praktisches Jahr am Klinikum Esslingen mit Wahlfach Pädiatrie. Davon 2 Monate Chirurgie in Kathmandu, Nepal und 2 Monate Innere Medizin in Bristol, England.
09.06.2009 Ärztliche Prüfung (2. Staatsexamen)